

Potential Drug Utilization Risk of 3-n-Butylphthalide (NBP) Due to the Inhibition on the Activity of Human Carboxylesterase (CES)

Feng-Ying WU, Bing-Wu JIANG, Bing LI & Jian-Xin WU *

Department of Neurology, PLA 117 Hospital, No. 40, Jichang Road,
Hangzhou, 310004, China

SUMMARY. 3-n-butylphthalide (NBP) is a drug clinically utilized to treat acute ischemic stroke in China. The present study aims to evaluate the safety of NBP through determining the inhibition of NBP on the activity of one of important drug-metabolizing enzymes (DMEs) carboxylesterase (CES). Human carboxylesterase (CES) 1 was selected to be the evaluating CES isoform. *In vitro* human liver microsomes (HLMs)-catalyzed biotransformation of 2-(2-benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT) to its metabolite 2-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl) benzothiazole (HMBT) was used as the probe reaction to determine the inhibition of NBP on the activity of CES1. 100 μM of NBP exhibited significant inhibition on the activity of CES1 ($p < 0.01$). Furthermore, we tried to evaluate the concentration-dependent inhibition of NBP on the activity of CES1. To ensure the accuracy of experiments, three separate experiments were carried out, and the results showed that NBP indeed showed concentration-dependent inhibition on the activity of CES1 for three separate experiments. In the Lineweaver-Burk plot, we found the horizontal axis was the location of intersection point for Lineweaver-Burk plot. The slopes of the lines in the Lineweaver-Burk plot were calculated, and used to draw *versus* the concentration of NBP. The equation of fitting line was $y = 0.0048x + 0.1905$ ($r^2 = 0.99$). Using this equation, the inhibition kinetic parameter (K_i) was calculated to be 39.7 μM . This study demonstrated the necessary monitoring for drug-drug interaction (DDI) related with the clinical utilization of NBP.

RESUMEN. La 3-n-butylftalida (NBP) es un fármaco utilizado clínicamente en China para tratar el accidente cerebrovascular isquémico agudo. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad de NBP a través de la determinación de la inhibición de la NBP en la actividad de una de las importantes enzimas metabolizadoras de fármacos: la (DMEs) carboxilesterasa (CES). La carboxilesterasa humana (CES) 1 se seleccionó para que fuera la isoforma CES evaluadora. Se utilizó como sonda la biotransformación de 2-(2-benzoil-3-metoxifenil) benzotiazol (BMBT) a su metabolito mediante la utilización de la biotransformación de los microsomas de hígado humano (HLMs) *in vitro* en el metabolito 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil) benzotiazol (HMBT), reacción para determinar la inhibición de NBP sobre la actividad de CES1. NBP 100 μM exhibió una inhibición significativa de la actividad de CES1 ($p < 0,01$). Además, hemos tratado de evaluar la concentración de la inhibición dependiente de NBP sobre la actividad de CES1. Para asegurar la exactitud de los experimentos, se llevaron a cabo tres experimentos separados y los resultados mostraron que el NBP efectivamente mostró una inhibición dependiente de la concentración en la actividad de CES1. En el gráfico de Lineweaver-Burk, encontramos que el eje horizontal era el punto de intersección. Se calcularon las pendientes de las líneas en el gráfico de Lineweaver-Burk y se utilizaron para graficar frente a la concentración de NBP. La ecuación de la línea de ajuste fue $y = 0.0048x + 0.1905$ ($r^2 = 0.99$). Usando esta ecuación, se calculó que el parámetro cinético de inhibición (K_i) era de 39,7 μM . Este estudio demostró el monitoreo necesario para la interacción fármaco-fármaco (DDI) relacionado con la utilización clínica de NBP.

KEY WORDS: 3-n-butylphthalide (NBP), carboxylesterase (CES), drug-drug interaction, enzyme inhibition.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jianxinwupla@sina.com