

## The Active Metabolite of Ticagrelor Disturbs the Metabolic Elimination of Lung Cancer Treatment Drug Irinotecan

Jing ZHANG & Yang YANG \*

Respiratory Department, Sichuan Provincial People's Hospital,  
No. 32, Qingyang District, Chengdu, 610072, Sichuan, China

**SUMMARY.** Irinotecan is the first-line anti-lung cancer drug, and irinotecan undergoes two-step metabolic reaction to form the glucuronide of SN-38 after administration of irinotecan. Ticagrelor is a platelet aggregation inhibitor produced by AstraZeneca, and approximately 1/3 of ticagrelor is metabolized to form its active metabolite AR-C124910. Irinotecan-ticagrelor interaction was evaluated through determining the inhibition of AR-C124910 on the glucuronidation of SN-38 using *in vitro* human liver microsomes (HLMs) incubation system. Initial screening of the inhibition of AR-C124910 on the glucuronidation of SN-38 showed that 100  $\mu\text{M}$  of AR-C124910 significantly inhibited the glucuronidation metabolism of SN-38 ( $p < 0.01$ ). Furthermore, concentration-dependent inhibition of AR-C124910 on the glucuronidation of SN-38 was demonstrated, and the  $\text{IC}_{50}$  value was calculated to be 12.5  $\mu\text{M}$ . Lineweaver-Burk plot showed that AR-C124910 competitively inhibited SN-38 glucuronidation. Using the second plot, the inhibition kinetic parameter ( $K_i$ ) was calculated to be 32.7  $\mu\text{M}$ . In conclusion, ticagrelor is firstly metabolized to form its active metabolite AR-C124910, and AR-C124910 strongly inhibited the glucuronidation of SN-38. Therefore, potential ticagrelor-irinotecan interaction was demonstrated in this study through evaluating the inhibition of AR-C124910 on the glucuronidation of SN-38.

**RESUMEN.** El irinotecán es un fármaco contra el cáncer de pulmón de primera línea que experimenta una reacción metabólica en dos etapas para formar el glucurónido del SN-38 después de su administración. El ticagrelor es un inhibidor de la agregación plaquetaria producido por AstraZeneca, y aproximadamente 1/3 del ticagrelor se metaboliza para formar su metabolito activo AR-C124910. La interacción de irinotecán-ticagrelor se evaluó a través de la determinación de la inhibición de AR-C124910 sobre la glucuronidación de SN-38 utilizando un sistema de incubación de microsomas de hígado humano (HLMs) *in vitro*. El escrutinio inicial de la inhibición de AR-C124910 sobre la glucuronidación de SN-38 mostró que 100  $\mu\text{M}$  de AR-C124910 inhibía significativamente el metabolismo de glucuronidación de SN-38 ( $p < 0,01$ ). Además, se demostró la inhibición dependiente de la concentración de AR-C124910 sobre la glucuronidación de SN-38 y se calculó que el valor de  $\text{IC}_{50}$  era de 12,5  $\mu\text{M}$ . El gráfico de Lineweaver-Burk mostró que AR-C124910 inhibió competitivamente la glucuronidación de SN-38. Usando la segunda gráfica, se calculó que el parámetro cinético de inhibición ( $K_i$ ) era de 32,7  $\mu\text{M}$ . En conclusión, el ticagrelor se metaboliza en primer lugar para formar su metabolito activo AR-C124910, y AR-C124910 inhibe fuertemente la glucuronidación de SN-38. Por lo tanto, la interacción potencial ticagrelor-irinotecan se demostró en este estudio a través de la evaluación de la inhibición de AR-C124910 sobre la glucuronidación de SN-38.

**KEY WORDS:** AR-C124910, drug-drug interaction, irinotecan, ticagrelor, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 18981838300@189.cn