



## Cardiovascular Treatment Drug Prasugrel Inhibited the Metabolism of Irinotecan During the Treatment of Old People Diseases

Haiyan WU<sup>1</sup> & Kaixiu LI<sup>2</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Geriatrics &

<sup>2</sup> Department of Geriatric Intensive Care Unit, Sichuan Provincial People's Hospital, No. 32, West 2nd Section, 1st Ring Road, Qingyang District, Chengdu, 610072, Sichuan, China

**SUMMARY.** Cardiovascular disease and colon cancer are common diseases occurring in the old people. This study aims to investigate the potential drug-drug interaction between cardiovascular disease treatment prasugrel and colon cancer treatment drug irinotecan through determining the inhibition of prasugrel on the glucuronidation metabolism of irinotecan's active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). Human liver microsomes (HLMs)-catalyzed glucuronidation of SN-38 was used to perform the initial screening of the inhibition potential of prasugrel. Recombinant UGT1A1-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was employed to analyze the inhibition mechanism. 100  $\mu$ M of prasugrel significantly inhibited the glucuronidation metabolism of SN-38 and 4-MU. Furthermore, prasugrel exerted concentration-dependent inhibition towards recombinant UGT1A1-catalyzed glucuronidation of 4-MU. Lineweaver-Burk plot was used to demonstrate the competitive inhibition of prasugrel on UGT1A1-catalyzed glucuronidation of 4-MU. The second plot was drawn using the slopes of the lines in the Lineweaver-Burk plot *versus* the concentrations of prasugrel, and the fitting equation was  $y = 246.5x + 20$ . Based on this fitting equation, the inhibition kinetic constant (K<sub>i</sub>) was calculated to be 0.08  $\mu$ M. In conclusion, the administration of prasugrel might competitively inhibit the glucuronidation of irinotecan's active metabolite SN-38, which might induce clinical irinotecan-prasugrel interaction.

**RESUMEN.** Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de colon son enfermedades comunes que ocurren en los ancianos. El objetivo de este estudio es investigar la posible interacción fármaco-fármaco entre el tratamiento simultáneo con prasugrel e irinotecán a través de la determinación de la inhibición del prasugrel sobre el metabolismo de la glucuronidación del metabolito activo 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) del irinotecán. Se utilizó la glucuronidación de SN-38 catalizada por microsomas de hígado humano (HLMs) para realizar el cribado inicial del potencial de inhibición de prasugrel. Se utilizó la glucuronidación de 4-metilumbeliferona (4-MU) catalizada por UGT1A1 recombinante para analizar el mecanismo de inhibición. Prasugrel 100  $\mu$ M inhibió significativamente el metabolismo de glucuronidación de SN-38 y 4-MU. Además, el prasugrel ejerció una inhibición dependiente de la concentración hacia la glucuronidación catalizada por UGT1A1 recombinante de 4-MU. El gráfico de Lineweaver-Burk se utilizó para demostrar la inhibición competitiva de prasugrel sobre la glucuronidación de 4-MU catalizada por UGT1A1. La segunda gráfica se dibujó usando las pendientes de las líneas en el gráfico de Lineweaver-Burk *versus* las concentraciones de prasugrel y la ecuación de ajuste fue  $y = 246,5x + 20$ . Sobre la base de esta ecuación de ajuste, se calculó la constante cinética de inhibición (K<sub>i</sub>) que es de 0.08  $\mu$ M. En conclusión, la administración de prasugrel podría inhibir competitivamente la glucuronidación del metabolito activo de irinotecán SN-38, que podría inducir la interacción clínica irinotecan-prasugrel.

**KEY WORDS:** drug-drug interaction, irinotecan, old people, prasugrel, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: likaixiusichuan@126.com