

Benzbromarone Affects the Metabolic Elimination of Drugs Clinically Used to Treat Neurodegenerative Diseases

Mei-Qin ZHANG¹, Hong-Mei TANG^{1*}, Yu-Jing LIU¹,
Feng-Ping LI¹, Jia-Jie CHEN² & Yu-Min LIANG^{3*}

¹ Shanghai Institute of Health Sciences, 279 Zhouzhu Road, Pudong Xinqu, 201318, Shanghai, China

² Shanghai Chest Hospital, 241 Huaihai West Road, Xuhui, 200231, Shanghai, China

³ Department of Cerebral Surgery, Renji Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1630 Dongfang Road, Huangpu Xinqu, 200127, Shanghai, China

SUMMARY. Neurodegeneration diseases includes Parkinson disease, Alzheimer disease, and Huntington disease, and many clinical drugs have been used to treat all these diseases. UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) are important drug-metabolizing enzymes (DMEs) involved in the metabolic elimination of drugs used to treat neurodegeneration diseases. This study aims to determine the inhibition of UGTs-catalyzed metabolic elimination of neurodegeneration treatment drugs by benzbromarone, a drug clinically used to treat gout as a uricosuric agent. Benzbromarone 100 μM inhibited 96.3% activity of UGT2B7. In the contrast, relatively weak inhibition of benzbromarone towards UGT2B17 was found, with 38.2% activity inhibited by benzbromarone. In the Lineweaver-Burk plot, the intersection point was located in the vertical axis, indicating the competitive inhibition of benzbromarone towards UGT2B7. The fitting equation for the second plot was $y = 27.6x + 237.4$. Based on this equation, the inhibition kinetic parameter (Ki) was calculated to be 8.6 μM . Based on the standard for *in vitro-in vivo* extrapolation (IVIVE), the threshold of concentration was 0.86 μM for the plasma exposure of benzbromarone.

RESUMEN. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen Parkinson, Alzheimer y la enfermedad de Huntington y se han utilizado muchos medicamentos para tratar todas estas enfermedades. Las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) son importantes enzimas metabolizadoras de fármacos (DMEs) implicadas en la eliminación metabólica de fármacos utilizados para tratar enfermedades de neurodegenerativas. Este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de la eliminación metabólica catalizada por UGTs de los fármacos de tratamiento de neurodegeneración por benzbromarona, un fármaco utilizado clínicamente para tratar la gota como agente uricosúrico. Benzbromarona 100 μM inhibió el 96,3% de la actividad de UGT2B7. En contraste, se encontró una inhibición relativamente débil de la benzbromarona hacia UGT2B17 (38,2% de inhibición). En el gráfico de Lineweaver-Burk, el punto de intersección se localizó en el eje vertical, lo que indica inhibición competitiva de benzbromarona hacia UGT2B7. La ecuación de ajuste para el segundo gráfico fue $y = 27,6x + 237,4$. Basándose en esta ecuación, se calculó que el parámetro cinético de inhibición (Ki) era de 8,6 μM . Sobre la base de la norma para la extrapolación *in vitro-in vivo* (IVIVE), el umbral de concentración fue de 0,86 μM para la exposición del plasma a la benzbromarona.

KEY WORDS: metabolic elimination, neurodegeneration diseases, benzbromarone, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7.

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