



Drug-Drug Interaction (DDI) between Felodipine and Irinotecan During the Treatment of Ovarian Cancer

Fang CHEN¹ & Ping ZHOU^{2*}

¹ Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Xinjiang Medical University, 830000, Xinjiang, China

² Department of Gynaecology, Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, 830011, Xinjiang, China

SUMMARY. Ovarian cancer remains to threaten the health of humans, and irinotecan is being developed to treat ovarian cancer. This study aims to investigate the inhibition of felodipine (a long-acting 1,4-dihydropyridine calcium channel blocker (CCB)b) on the activity of carboxylesterase (CES) 2, which is the key enzyme catalyzing the hydrolysis of irinotecan to form its active metabolite SN-38. *In vitro* human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis of fluorescein diacetate (FD) was used to determine the inhibition of felodipine on the activity of CES2. Felodipine 100 μ M was used as the initial screening concentration, and the residual activity (RA) was calculated using the following equation: *Residual activity (RA) = the activity of CES2 at 100 μ M of felodipine/the activity of CES2 at 0 μ M of felodipine \times 100%*. Felodipine inhibited more than 90% activity of CES2. In conclusion, this study demonstrated the inhibition of felodipine on the activity of CES2, demonstrating the potential drug-drug interaction (DDI) between felodipine and irinotecan. Additionally, DDI also existed between felodipine and clinical drugs mainly undergoing CES2-catalyzed hydrolysis metabolism.

RESUMEN. El cáncer de ovario sigue siendo una amenaza para la salud de los seres humanos, y el irinotecán se está desarrollando para tratar el cáncer de ovario. Este estudio tiene como objetivo investigar la inhibición de felodipina (un bloqueador de canales de calcio de 1,4-dihidropiridina de acción prolongada (CCBb) sobre la actividad de carboxilesterasa (CES) 2, que es la enzima clave que cataliza la hidrólisis de irinotecán para formar su metabolito activo SN-38. Se usó la hidrólisis catalizada de diacetato de fluoresceína (FD) por microsomas hepáticos humanos (HLM) *in vitro* para determinar la inhibición de felodipina sobre la actividad de CES2. Se usaron 100 μ M de felodipina como la concentración de cribado inicial, y la actividad residual (RA) se calculó usando la siguiente ecuación: *Actividad residual (RA) = la actividad de CES2 a 100 μ M de felodipino / la actividad de CES2 a 0 μ M de felodipino \times 100%*. La felodipina inhibió más del 90% de la actividad de CES2. En conclusión, este estudio mostró la inhibición de felodipina sobre la actividad de CES2, demostrando la posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre felodipina e irinotecán. Además, también existía DDI entre felodipina y los fármacos clínicos que experimentan principalmente hidrólisis catalizada por CES2.

KEY WORDS: carboxylesterase (CES) 2, drug-drug interaction (DDI), irinotecan, ovarian cancer, SN-38,

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: xi8550676@126.com