



Anti-Epileptic Drug Carbamazepine Exhibits Inhibition Potential Towards Drug-Metabolizing Enzymes (DMEs) in Children

Ai-Ming ZHANG, Rong JIAO, & Juan-Juan TU *

Department of Pediatrics, Xiangyang No.1 People's Hospital,
Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei Province, China

SUMMARY. Carbamazepine is an anticonvulsant used to treat seizure through decreasing nerve impulses, and has been widely used in children. The present study aims to evaluate the adverse effects of carbamazepine through determining the inhibition of carbamazepine on the activity of important phase I and phase II drug-metabolizing enzymes (DMEs) carboxylesterase (CES) 1 and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7. *In vitro* recombinant UGT2B7-catalyzed glucuronidation of 4-MU was used to determine the inhibition of carbamazepine on the activity of UGT2B7, and human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis metabolism of 2-(2-benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT) was employed to evaluate the inhibition of carbamazepine on the activity of CES1. Carbamazepine 100 μ M was used to investigate the inhibition of carbamazepine on the activity of UGT2B7 and CES1. Carbamazepine 100 μ M inhibited 58% activity of UGT2B7-catalyzed glucuronidation of 4-MU ($p < 0.05$). Carbamazepine 100 μ M inhibited 38% activity of CES1-catalyzed metabolism of BMBT ($p < 0.05$). Given the important role of these two enzymes in the metabolism of many clinical drugs and some endogenous substances, the potential risk exists for the clinical application of carbamazepine in children.

RESUMEN. La carbamazepina es un agente anticonvulsivo utilizado para tratar la convulsión mediante la disminución de los impulsos nerviosos y ha sido ampliamente utilizado en niños. El presente estudio tiene como objetivo evaluar los efectos adversos de la carbamazepina a través de la determinación de la inhibición de la carbamazepina sobre la actividad de las enzimas importantes de fase I y II de las enzimas metabolizadoras de fármacos (DMEs) carboxilesterasa (CES) 1 y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7. Se utilizó la glucuronidación catalizada por UGT2B7 recombinante *in vitro* de 4-MU para determinar la inhibición de la carbamazepina sobre la actividad de UGT2B7, y el metabolismo de hidrólisis catalizada de 2-(2-benzoil-3- metoxifenil) benzotiazol (BMBT) por microsomas de hígado humano (HLMs) para evaluar la inhibición de la carabamazepina sobre la actividad de CES1. Se utilizó carbamazepina 100 μ M para investigar la inhibición de la carbamazepina sobre la actividad de UGT2B7 y CES1. Carbamazepina 100 μ M inhibió 58% de actividad de la glucuronidación catalizada por UGT2B7 de 4-MU ($p < 0,05$) e inhibió el 38% de actividad del metabolismo catalizado por CES1 de BMBT ($p < 0.05$). Dado el importante papel de estas dos enzimas en el metabolismo de muchos fármacos clínicos y algunas sustancias endógenas, existe un riesgo potencial para la aplicación clínica de carbamazepina en niños.

KEY WORDS: carbamazepine, CES1, enzyme inhibition, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7.

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