



The Chirality Influence Towards Carprofen-Propofol Interaction

Yanwei CHEN¹ #, Pin WANG² #, Hui LIANG¹, Siwei LIU³, Lin MU¹, & Yongshun ZHAO³ *

¹ Department of Pharmacy, 1st Affiliated Hospital of Dalian Medical University,
222 Zhong Shan Road, 116011, Dalian, People's Republic of China

² Dalian Medical University, No. 9 West Segment of South Lvshun Road,
116044, Dalian, People's Republic of China

³ Department of Neurosurgery, 1st Affiliated Hospital of Dalian Medical University,
222 Zhong Shan Road, 116011, Dalian, People's Republic of China

SUMMARY. Propofol is an intravenous anaesthetic agent, and being developed as the potential drug to treat glioma. Carprofen, marketed as Vetprofen, Rimadyl, Imadyl, Novox, Imafen, and Rovera, has been clinically applied as a non-steroidal anti-inflammatory drug. The present study aims to determine the drug-drug interaction between propofol and carprofen through evaluating the inhibition of (S)-carprofen and (R)-carprofen towards the glucuronidation of propofol. Different potential was found for the inhibition of (S)- and (R)-carprofen towards the glucuronidation of propofol. (S)-carprofen exhibited stronger inhibition towards propofol glucuronidation than (R)-carprofen. Furthermore, the inhibition kinetics were determined using Lineweaver-Burk plot in which $1/\text{reaction velocity}$ was drawn versus $1/[\text{propofol}]$. For (S)-carprofen, the intersection point was located in the horizontal axis, indicating the noncompetitive inhibition of (S)-carprofen towards propofol glucuronidation. The inhibition of (R)-carprofen towards propofol glucuronidation belongs to the competitive inhibition, as indicated by the location of intersection point in the vertical axis. The K_i value for the inhibition of (R)-carprofen ($K_i = 69.5 \mu\text{M}$) towards propofol glucuronidation was approximately 3.5-fold than (S)-carprofen ($K_i = 20.4 \mu\text{M}$). In conclusion, the present study also provides a new point for the influence of chirality towards the inhibition capability of compounds, indicating the chirality properties of carprofen-propofol interaction.

RESUMEN. Propofol es un agente anestésico intravenoso, desarrollado como el fármaco potencial para el tratamiento del glioma. El carprofeno, comercializado como Vetprofen, Rimadyl, Imadyl, Novox, Imafen y Rovera, se ha aplicado clínicamente como un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo. El presente estudio tiene como objetivo determinar la interacción fármaco-fármaco entre propofol y carprofeno a través de la evaluación de la inhibición de (S)- y (R)-carprofeno sobre la glucuronidación de propofol. Diferentes resultados se encontraron para la inhibición de (S)- y (R)-carprofeno sobre la glucuronidación de propofol. (S)-carprofeno exhibió una inhibición más fuerte hacia la glucuronidación de propofol que el (R)-carprofeno. Además, la cinética de inhibición se determinó utilizando el método de Lineweaver-Burk, donde $1/\text{velocidad de reacción}$ se grafica frente a $1/[\text{propofol}]$. Para (S)-carprofeno, el punto de intersección se encuentra en el eje horizontal, indicando inhibición no competitiva de (S)-carprofeno sobre la glucuronidación de propofol. La inhibición de (R)-carprofeno sobre la glucuronidación de propofol corresponde a una inhibición competitiva, como se indica por la ubicación del punto de intersección en el eje vertical. El valor de K_i para la inhibición de (R)-carprofeno ($K_i = 69.5 \mu\text{M}$) sobre la glucuronidación de propofol fue de aproximadamente 3.5 veces mayor que la del (S)-carprofeno ($K_i = 20.4 \mu\text{M}$). En conclusión, el presente estudio también proporciona un nuevo punto para la influencia de la quiralidad sobre la capacidad de inhibición de los compuestos, como ocurre en la interacción carprofeno-propofol.

KEY WORDS: Carprofen, Chirality, Drug-drug interaction, Propofol.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: htt56123@126.com

These two authors equally contributed to this work.