



Risk Evaluation of Rivaroxaban in the Application of Propofol in Anaesthesia

Zhi-Chen KANG¹, Jian YU², Hong-Nv YU²,
Yuan JIANG², Qiu-Ting CAO², & Jing-Chun HAN^{2*}

¹ *Physiatry department, The second hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China.*

² *Dalian University Affiliated Xinhua Hospital, No. 156, Wansui Street, Dalian, China*

SUMMARY. The present study aims to determine the inhibition of rivaroxaban enantiomers towards the glucuronidation activity of propofol which is a short-acting hypnotic/anesthetics drug. *In vitro* human liver microsomes (HLMs) incubation system was used to evaluate the inhibition of rivaroxaban towards propofol glucuronidation. The standard curve for the calculation of the concentration of 4-MUG (4-methylumbelliferone- β -D-glucuronide) was performed. of (R)-rivaroxaban and (S)-rivaroxaban (10 and 100 μ M) negligibly inhibited the glucuronidation metabolism of propofol, and 1000 μ M of (R)-rivaroxaban strongly inhibited the glucuronidation of propofol. In contrast, 1000 μ M of (S)-rivaroxaban showed weak inhibition towards propofol glucuronidation. Further, (R)-rivaroxaban exhibited concentration-dependent inhibition towards propofol glucuronidation. Lineweaver-Burk plot showed that (R)-rivaroxaban competitively inhibited the glucuronidation metabolism of propofol, as indicated by the location of intersection point in the vertical axis. Furthermore, the second plot using the slopes from the lines in Lineweaver-Burk plot towards the concentrations of (R)-rivaroxaban, and the inhibition kinetic parameter was calculated to be 297.1 μ M. In conclusion, differential inhibition of (R)-rivaroxaban and (S)-rivaroxaban indicates the importance to monitor (R)-rivaroxaban-propofol interaction but not (S)-rivaroxaban-propofol interaction.

RESUMEN. El presente estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de enantiómeros de rivaroxaban sobre la glucuronidación de propofol, que es un hipnótico/anestésico de acción corta. Microsomas hepáticos humanos (HLM) *in vitro* se utilizaron como sistema de incubación para evaluar la inhibición de rivaroxaban hacia la glucuronidación de propofol. La curva estándar para el cálculo de la concentración de formación de 4-MUG se realizó. (R)-rivaroxaban y (S)-rivaroxaban 10 y 100 μ M inhibieron débilmente el metabolismo de glucuronidación de propofol, pero (R)-rivaroxaban 1000 μ M inhibió fuertemente la glucuronidación de propofol. En contraste, (S)-rivaroxaban 1000 μ M mostró una inhibición débil hacia la glucuronidación de propofol por lo que la inhibición por (R)-rivaroxaban es dependiente de la concentración. El gráfico de Lineweaver-Burk demostró que (R)-rivaroxaban inhibe competitivamente la glucuronidación de propofol, indicado por la ubicación del punto de intersección en el eje vertical. Además, el segundo gráfico usando las pendientes de Lineweaver-Burk contra las concentraciones de (R)-rivaroxaban, permitió determinar que el parámetro de cinética de inhibición es 297,1 μ M. En conclusión, la inhibición diferencial de (R)- y (S)-rivaroxaban indica la importancia de controlar la interacción (R)-rivaroxaban propofol pero no la interacción (S)-rivaroxaban propofol.

KEY WORDS: chirality, drug-drug interaction, propofol, rivaroxaban.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* hanjingchun0411@163.com