



Drug-Drug Interaction between (S)-Rivaroxaban and Orthopedics Treatment Drugs Mainly Undergoing CYP3A4 Metabolism

Jian-Sheng SHI & Yang GUO*

Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Xiamen University,
Xiamen, 361003, China

SUMMARY. Clinically, many orthopedics treatment drugs undergo cytochrome P450 (CYP) 3A4-catalyzed metabolism. The present study aims to investigate drug-drug interaction between (S)-rivaroxaban and orthopedics treatment drugs through determining the interaction between (S)-rivaroxaban and CYP3A4. The crystal structure of CYP3A4 was downloaded from RCSB protein data bank (<http://www.rcsb.org/pdb>), and the chemical structure of (S)-rivaroxaban was drawn using chemdraw software. 10 possible docking conformations were formed, and the binding energy were as followed: $-9.2 > -9.0 > -8.5 > -8.2 > -8.0 > -7.9 > -7.5 > -7.2 > -7.0 > -6.9$. Among these 10 possible conformations, the top one conformation with the strongest binding potential was selected. (S)-rivaroxaban can be well docked into the activity center from which the binding ligand ketoconazole, and the amino acids exhibiting the interaction with the structure of (S)-rivaroxaban were consisted of Ser119, Phe302, and Phe304. The distance between the catalytic site of (S)-rivaroxaban and the catalytic center of CYP3A4 was 2.57 Å. Furthermore, the binding distance between (S)-rivaroxaban and ketoconazole towards the catalytic center of CYP3A4 was compared. The distance between ketoconazole and catalytic center (2.1 Å) was closer than the distance between (S)-rivaroxaban ketoconazole and catalytic center. In conclusion, the present study indicates that the potential drug-drug interaction between (S)-rivaroxaban and substrates mainly undergoing CYP3A4-catalyzed metabolism should be paid much attention.

RESUMEN. Clínicamente, muchos medicamentos para el tratamiento ortopédico son sometidos al metabolismo catalizado por el citocromo P450 (CYP) -3A4. El presente estudio tiene como objetivo investigar la interacción fármaco-fármaco entre (S) -rivaroxaban y el tratamiento de la ortopedia a través de la determinación de la interacción entre (S)-rivaroxaban y CYP3A4. La estructura cristalina de CYP3A4 fue descargada del banco de datos de proteínas RCSB (<http://www.rcsb.org/pdb>), y la estructura química de (S) -rivaroxaban fue dibujado usando software ChemDraw. 10 posibles conformaciones de acoplamiento se formaron y la energía de enlace fue la siguiente: $-9,2 > -9,0 > -8,5 > -8,2 > -8,0 > -7,9 > -7,5 > -7,2 > -7,0 > -6,9$. Entre estas 10 posibles conformaciones, se seleccionó la conformación con el potencial de unión más fuerte. El (S)-rivaroxaban puede empotrarse bien en el centro de activo donde se liga el ketoconazol donde los aminoácidos que muestran la interacción con la estructura de (S) -rivaroxaban son Ser119, Phe302, y Phe304. La distancia entre el sitio catalítico de (S)-rivaroxaban y el centro catalítico de CYP3A4 fue 2,57 Å. Además se comparó la distancia de unión entre (S)-rivaroxaban y ketoconazol hacia el centro catalítico de CYP3A4. La distancia entre el ketoconazol y el centro catalítico (2,1 Å) estaba más cerca que la distancia entre (S)-etoconazol-rivaroxaban y el centro catalítico. En conclusión, el presente estudio indica que se debe prestar mucha atención al potencial de interacción farmacológico entre (S)-rivaroxaban y sustratos sometidos principalmente al metabolismo catalizado por CYP3A4.

KEY WORDS: rivaroxaban, cytochrome P450 3A4, docking, drug-drug interaction

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