



Regulatory Effects of Albumin Towards the Metabolism and Metabolism-Mediated Drug-Drug Interaction of Zaltoprofen Enantiomers

Mei LIU¹*, Xian-Tao SUN¹, Jin ZHOU² & Yu JIANG¹

¹ Department of Ophthalmology, Children's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou, China.

² Guangzhou Women and Childrens Medical Center, Guangzhou, China.

SUMMARY. Zaltoprofen is a novel nonsteroidal antiinflammation drug (NSAID), and has potential therapeutic role towards pediatric eye problems. The present study aims to investigate the supplement of bovine serum albumin (BSA) towards the metabolic kinetics and metabolism-related drug-drug interaction of zaltoprofen enantiomers. In the incubation mixture without BSA, the metabolic velocity increased with the elevated concentrations of (R)-zaltoprofen when the concentration of (R)-zaltoprofen was below 250 uM, and decreased with the elevated concentrations of (R)-zaltoprofen when the concentration of (R)-zaltoprofen was above 250 uM. At the metabolic condition with BSA addition, the metabolic rate of (R)-zaltoprofen linearly increased with the elevation of (R)-zaltoprofen's concentrations between 0-1250 uM of (R)-zaltoprofen. The same trend for the metabolic reaction velocity-concentration relationship for (S)-zaltoprofen was also demonstrated. Using kinetic fitting, the metabolism of (R)-zaltoprofen and (S)-zaltoprofen was best fit to substrate-inhibition metabolic kinetics in the incubation system without BSA. However, in the presence of BSA, the linear kinetics was obtained. BSA addition did not change the influence of (R)-zaltoprofen's inhibition towards UGT2B7-catalyzed 4-MU glucuronidation. In the contrast, BSA supplement significantly increased the inhibition potential of (S)-zaltoprofen towards UGT2B7-catalyzed 4-MU glucuronidation. Inhibition kinetic analysis showed that (S)-zaltoprofen noncompetitively inhibited the activity of UGT2B7 with the inhibition kinetic parameter to be 28.2 uM. In conclusion, a interesting regulation effects of albumin towards the metabolism and metabolism-mediated drug-drug interaction of zaltoprofen enantiomers was reported in this study.

RESUMEN. Zaltoprofeno es una nueva droga antiinflamatoria no esteroide (AINE) y tiene potencial rol terapéutico para tratar problemas oculares pediátricos. El presente estudio tiene como objetivo investigar el suplemento de albúmina de suero bovino (BSA) en relación con la cinética del metabolismo y de interacciones medicamento-sas relacionadas con el metabolismo de los enantiómeros de zaltoprofeno. En la mezcla de incubación sin BSA, la velocidad metabólica aumentó con concentraciones elevadas de (R)-zaltoprofeno cuando la concentración de (R)-zaltoprofeno estaba por debajo de 250 uM, y disminuyó con las elevadas concentraciones de (R)-zaltoprofeno cuando la concentración estaba por encima de 250 uM. En la condición metabólica con la adición de BSA, la tasa metabólica de (R)-zaltoprofeno aumentó linealmente con la elevación de las concentraciones desde 0 hasta 1.250 uM de (R)-zaltoprofeno. La misma tendencia de la relación concentración velocidad de reacción metabólica también fue demostrada para (S)-zaltoprofeno. Usando ajustes cinéticos, el metabolismo de (R)- y (S)-zaltoprofeno fue mejor ajustada a la cinética de inhibición de sustratos metabólicos en el sistema de incubación sin BSA. Sin embargo, en presencia de BSA se obtuvo una cinética lineal. La adición de BSA no cambió la influencia de (R)-zaltoprofeno hacia la inhibición de UGT2B7 catalizada por la glucuronidación de 4-MU. En contraste, al suplementar con BSA aumentó significativamente el potencial de inhibición de la (S)-zaltoprofeno hacia glucuronidación 4-MU catalizada por UGT2B7. El análisis cinético mostró que (S)-zaltoprofeno inhibe no competitivamente la actividad de UGT2B7 con un parámetro cinético de 28,2 uM. En conclusión, en este estudio se informan interesantes efectos de regulación de la albúmina hacia el metabolismo y la interacción fármaco-fármaco mediado por enantiómeros de zaltoprofeno.

KEY WORDS: albumin, drug-drug interaction, metabolic kinetics, zaltoprofen

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