



Chiral Drug-Drug Interaction between Rivaroxaban Derivatives and Obstetrics Anaesthetic Drug Propofol

Ting-Ting QI¹, Zhou YU², Hai-Rong WANG², & Hai-Dong WANG^{2*}

¹ Maternal and Child Health Hospital of Huai'an City,
104 Renmin Road South, Huai'an, Jiangsu, 223002, P.R. China

² Department of Obstetrics, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University,
6 Beijing Road West, Huai'an, Jiangsu, 223300, P.R. China

SUMMARY. Chiral drug-drug interaction between rivaroxaban derivatives and obstetrics anaesthetic drug propofol was determined in the present study through investigating the inhibition of rivaroxaban derivatives towards the glucuronidation of propofol catalyzed by recombinant UGT1A9, human liver microsomes (HLMs), and human intestine microsomes (HIMs). *In vitro* microsomal incubation mixture was employed to screen the inhibition potential and determine the inhibition kinetics. Molecular docking method was used to explain the potential mechanism. The results showed that the compounds Sa, Ra, Sb, Sc and Rc exhibit weak inhibition towards the glucuronidation of propofol catalyzed by recombinant UGT1A9, human liver microsomes (HLMs), and human intestine microsomes (HIMs), with less than 50% activity inhibited. Rb exerted strong inhibition towards propofol glucuronidation, with approximately 80% activity inhibited. The inhibition difference of Rb and Sb towards UGT1A9 was explained by the formation of more hydrogen bonds between Rb and the activity cavity of UGT1A9. Rb exhibited competitive inhibition towards recombinant UGT1A9, HLMs, and HIMs-catalyzed propofol glucuronidation with the kinetic parameters (K_i) to be 14.8, 25.6, and 22.4 μM, respectively. In conclusion, chiral drug-drug interaction between rivaroxaban derivatives and obstetrics anaesthetic drug propofol was demonstrated in the present study, and the reason might be related with the formation of more hydrogen bonds.

RESUMEN. En el presente estudio se determinó la interacción quiral fármaco-fármaco entre los derivados de rivaroxaban y el anestésico para obstetricia propofol a través de la investigación de la inhibición de los derivados de rivaroxaban hacia la glucuronidación de propofol catalizada por UGT1A9 recombinante, microsomas de hígado humano (HLMs) y microsomas de intestino humano (HIMs). La mezcla de incubación microsomal *in vitro* se empleó para detectar el potencial de inhibición y determinar la cinética de inhibición. El método de acoplamiento molecular se utilizó para explicar el mecanismo potencial. Los resultados mostraron que los compuestos Sa, Ra, Sb, Sc y Rc exposición inhibición débil hacia la glucuronidación de propofol catalizada por UGT1A9 recombinante, microsomas de hígado humano (HLMs) y microsomas de intestino humano (HIMs), con actividad inhibitoria < 50%. Rb ejerció una fuerte inhibición hacia la glucuronidación de propofol, con una actividad inhibitoria de aproximadamente 80%. La diferente capacidad inhibitoria de Rb y Sb hacia UGT1A9 se explica por la formación de más enlaces de hidrógeno entre Rb y el centro activo de UGT1A9. Rb exhibió una inhibición competitiva hacia la glucuronidación de propofol catalizada por UGT1A9 recombinante, HLMs y HIMs con parámetros cinéticos (K_i) de 14.8, 25.6 y 22.4 μM, respectivamente. En conclusión, la interacción fármaco-fármaco quiral entre los derivados de rivaroxaban y el anestésico obstétrico propofol se demostró en el presente estudio, que podría estar relacionada con la formación de más enlaces de hidrógeno.

KEY WORDS: obstetrics drugs, rivaroxaban, chirality, propofol, UGT1A9, drug-drug interaction

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