



## Drug-Drug Interaction between Propofol and Diabetes Treatment Drug Glimepiride

Xiao-Li MOU<sup>1</sup>, Xiang-Rong CAO<sup>2</sup>, Bo WANG<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Yantaishan Hospital, Yantai City, Shandong, China

<sup>2</sup> The First People's Hospital of Yangquan City, Shanxi Province, China

**SUMMARY.** Drug-drug interaction (DDI) was evaluated between propofol and diabetes treatment drug glimepiride (GMP) through determining the inhibition of GMP on the glucuronidation of propofol. *In vitro* human liver microsomes (HLMs) incubation mixture was used to evaluate the inhibition of GMP on the glucuronidation of propofol, and *in silico* docking was used to explain the inhibition of GMP towards propofol glucuronidation. GMP strongly inhibited the activity of propofol glucuronidation. The concentration-dependent inhibition of GMP on the glucuronidation of propofol was observed, and the concentration exhibiting half inhibition of propofol glucuronidation (IC<sub>50</sub>) was calculated to be 61.5 μM. Inhibition kinetic type was determined using Lineweaver-Burk plot through fitting 1/velocity versus 1/the concentrations of propofol, and the intersection point was located in the vertical axis, indicating the competitive inhibition of GMP on the glucuronidation of propofol. The second plot was drawn using the slopes of the lines in the Lineweaver-Burk plot versus the concentrations of GMP, and the fitting equation was  $y = 11.4x + 100$ . Using this equation, the inhibition kinetic parameter (K<sub>i</sub>) was calculated to be 8.8 μM. Through the homology modeling, the activity cavity of UGT1A9 is consisted of amino acids residues Glu33, Ser34, His38, Phe88, Gln93, Ser130, Asn150, Ile151, Met202, Thr206, His373, Gly379, Phe392, and Asp401. The hydrogen bonds and hydrophobic interaction contribute to the interaction between GMP and UGT1A9, and the binding free energy is -6.69 kcal/mol. In conclusion, the inhibition of GMP towards the glucuronidation of propofol was demonstrated in the recent study. The results of this study furtherly broaden the information of UGT1A9-mediated drug-drug interaction.

**RESUMEN.** Se evaluó la interacción fármaco-fármaco (DDI) entre propofol y glimepirida (GMP), drogas para el tratamiento de la diabetes, a través de la determinación de la inhibición de GMP en la glucuronidación de propofol. Se utilizó una mezcla de incubación *in vitro* de microsomas de hígado humano (HLMs) para evaluar la inhibición de la GMP en la glucuronidación de propofol y el acoplamiento *in silico* se usó para explicar la inhibición de la GMP sobre la glucuronidación de propofol. GMP inhibió fuertemente la actividad de glucuronidación de propofol. Se observó la inhibición dependiente de la concentración de GMP en la glucuronidación de propofol; la concentración que muestra la mitad de inhibición de la glucuronidación de propofol (IC<sub>50</sub>) se calculó en 61,5 μM. La inhibición de tipo cinético se determinó usando la gráfica de Lineweaver-Burk mediante 1/velocidad versus 1/las concentraciones de propofol; el punto de intersección se encuentra en el eje vertical, lo que indica la inhibición competitiva de GMP en la glucuronidación de propofol. El segundo gráfico fue realizado usando las pendientes de las líneas en la gráfica de Lineweaver-Burk frente a las concentraciones de GMP y la ecuación de ajuste fue  $y = 11.4x + 100$ . Usando esta ecuación, el parámetro cinético de inhibición (K<sub>i</sub>) se calculó que era 8,8 μM. A través del modelado de homología, la cavidad de la actividad de UGT1A9 está constituida por residuos de los aminoácidos Glu33, Ser34, His38, Phe88, Gln93, Ser130, Asn150, Ile151, Met202, Thr206, His373, Gly379, Phe392 y Asp401. Los enlaces de hidrógeno y de interacción hidrofóbica contribuyen a la interacción entre BPM y UGT1A9 y la energía libre de unión es -6,69 kcal/mol. En conclusión, la inhibición de la GMP sobre la glucuronidación de propofol se demostró en el reciente estudio. Los resultados de este estudio amplían la información de la interacción fármaco-fármaco mediada por UGT1A9.

**KEY WORDS:** diabetes, drug-drug interaction, glimepiride (GMP), propofol.

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