

## Meclofenoxate Affects the Activity of Human Carboxylesterase (CE)1

Xiao-Hui HOU<sup>1</sup>, Xiao-Jing JIA<sup>2\*</sup>, & Xiao-Yun HOU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei, China

<sup>2</sup> Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei, China

**SUMMARY.** Meclofenoxate is a cholinergic nootropic utilized as a dietary supplement or drug to treat Alzheimer's disease. Carboxylesterases (CEs) are important phase I enzymes catalyzing the hydrolysis metabolism of ester drugs. This study aims to evaluate the inhibition of meclofenoxate on the activity of CE1 using human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis metabolism of 2-(2-benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT). Preliminary screening experiment showed that 100  $\mu\text{M}$  of meclofenoxate inhibited approximately 80% activity of CE1 ( $p < 0.01$ ). Furthermore, concentration-dependent inhibition of meclofenoxate on the activity of CE1 was demonstrated: 10 and 20  $\mu\text{M}$  of meclofenoxate did not exert significant inhibition on the activity of CE1, 40  $\mu\text{M}$  of meclofenoxate inhibited 47.2% activity of CE1 ( $p < 0.05$ ), 60  $\mu\text{M}$  of meclofenoxate inhibited 60.7% activity of CE1 ( $p < 0.01$ ), 80  $\mu\text{M}$  of meclofenoxate inhibited 70.5% activity of CE1 ( $p < 0.001$ ), and 100  $\mu\text{M}$  of meclofenoxate inhibited 80.5% activity of CE1 ( $p < 0.001$ ). In conclusion, this study demonstrated the inhibition of meclofenoxate on the activity of CE1, indicating the potential DDI between meclofenoxate and drugs mainly undergoing CE1-catalyzed hydrolysis metabolism. Additionally, the power of HLM-catalyzed BMBT hydrolysis metabolism in finding the inhibitors of CE1 was demonstrated in this study.

**RESUMEN.** El meclofenoxate es un nootrópico colinérgico utilizado como suplemento dietético o como medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer. Las carboxilesterasas (CE) son importantes enzimas de fase I que catalizan el metabolismo de la hidrólisis de los medicamentos conteniendo grupos éster. Este estudio tiene como objetivo evaluar la inhibición de meclofenoxate en la actividad de CE1 utilizando microsomas de hígado humano (HLM) metabolismo para la hidrólisis catalizada de 2-(2-benzoil-3-metoxifenil) benzotiazol (BMBT). El experimento de selección preliminar mostró que 100  $\mu\text{M}$  de meclofenoxate inhibieron aproximadamente el 80% de la actividad de CE1 ( $p < 0,01$ ). Además, se demostró la inhibición dependiente de la concentración de meclofenoxate sobre la actividad de CE1: 10 y 20  $\mu\text{M}$  de meclofenoxate no ejercen inhibición significativa sobre la actividad de CE1, 40  $\mu\text{M}$  de meclofenoxate inhibió el 47.2% de la actividad de CE1 ( $p < 0.05$ ), 60  $\mu\text{M}$  de meclofenoxate inhibió el 60.7% de la actividad de CE1 ( $p < 0.01$ ), 80  $\mu\text{M}$  de meclofenoxate inhibió el 70.5% de la actividad de CE1 ( $p < 0.001$ ) y 100  $\mu\text{M}$  de meclofenoxate inhibió el 80.5% de la actividad de CE1 ( $p < 0.001$ ). En conclusión, este estudio demostró la inhibición de meclofenoxate en la actividad de CE1, lo que indica la potencial DDI entre el meclofenoxate y los fármacos que se someten principalmente al metabolismo de la hidrólisis catalizada por CE1. Además, en este estudio se demostró el poder del metabolismo de la hidrólisis de BMBT catalizada por HLM para encontrar los inhibidores de CE1.

**KEY WORDS:** 2-(2-benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT), carboxylesterases (CEs), drug-drug interaction (DDI), meclofenoxate.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: llll7891011@163.com