



Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Interaction of Warfarin in the Presence of Beverage Juices (Licorice and Pomegranate) in Rat Plasma by Using LC/MS

Mohammed MIMA¹, Eyad MALLAH^{1*}, Wael ABUDAYYIH¹, Feras D. ELHAJJI²,
Hanadi SALIH³, Zainab ZAKARAYA¹, Basmah OTHMAN¹, & TAWFIQ ARAFAT¹

¹ Faculty of Pharmacy and Medical Sciences, University of Petra, Amman, Jordan

² Faculty of Pharmacy and Medical Sciences, Applied Science University, Amman, Jordan

³ Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy,
The University of Jordan, Amman 11942, Jordan

SUMMARY. Warfarin, a coumarin derivative vitamin K antagonist, as a narrow therapeutic drug, it requires deep monitoring especially with various drugs, food and even juices. This study was set with the aim of investigation the impact of pomegranate and licorice juices on both pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. To address this aims, a simple, rapid and sensitive LC-MS method was developed for the determination of warfarin in rat plasma. A mixture of 70% acetonitrile and 30% of 0.1 mM ammonium chloride was used as a mobile phase, BDS hypersil C18 column (50 × 2.1 mm, i.d 5 μm), a flow rate of 0.7 mL/min, the auto-sampler injection volume was 5 μL, and fenofibric acid was used as internal standard. The method was validated in terms of linearity, precision, accuracy, stability and system suitability parameters and was linear over the range of 50-5000 ng/mL for warfarin since the R² was around 0.998. Regarding precision, accuracy and stability, results were within acceptance criteria of validation guidelines. Thus, the present method found to be satisfactory and suitable for determination of warfarin in rat plasma. Co-administration of licorice and pomegranate was evaluated. In this regard, no significant effect on warfarin pharmacokinetic parameters was detected. In addition, no significant change on the prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR) level was observed. On the other hand, warfarin (C_{max}) and (AUC) 2261 μg/mL and 83272 μg.h/mL were significantly reduced with pomegranate 1249 μg/mL and 48689 μg.h/mL. Surprisingly, pomegranate juice elevates significantly both PT and INR level which may increase the risk of bleeding. Our findings indicate that co-administration of pomegranate juice with warfarin increases the risk of excessive bleeding which need further investigations.

RESUMEN. Warfarina, un derivado de cumarina antagonista de la vitamina K es un fármaco de margen terapéutico estrecho, que requiere un monitoreo profundo, especialmente con varios fármacos, alimentos e incluso jugos. Este estudio se estableció con el objetivo de investigar el impacto de los jugos de granada y de regaliz tanto en la farmacocinética como en la farmacodinámica de warfarina. Para abordar este objetivo, se desarrolló un método LC-MS simple, rápido y sensible para la determinación de de warfarina en plasma de rata. Se usó una mezcla de 70% de acetonitrilo y 30% de cloruro de amonio 0,1 mM como fase móvil, columna BDS hipersil C18 (50 × 2,1 mm, id 5 μm) a un caudal de 0,7 mL/min, el volumen de inyección del auto-muestreador fue de 5 μL y se usó ácido fenofibríco como patrón interno. El método fue validado en términos de linealidad, precisión, seguridad, estabilidad y parámetros de adecuación del sistema. El método era lineal en el intervalo de 50-5000 ng/mL para la warfarina puesto que el R² fue de alrededor de 0,998. Con respecto a la precisión, exactitud y estabilidad, los resultados estuvieron dentro de los criterios de aceptación de las directrices de validación. Por tanto, el presente método resultó ser satisfactorio y adecuado para la determinación de warfarina en plasma de rata. Se evaluó la administración de jugos de regaliz y granada. A este respecto, no se detectó ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de la warfarina. Además, no se observó ningún cambio significativo en el tiempo de protrombina (PT) y en el nivel de normalización internacional (INR). Por otro lado, C_{max} y AUC de warfarina (2261 μg/mL y 83272 μg.h/mL se redujeron significativamente con jugo de granada (1249 μg/mL y 48689 μg.h/mL, respectivamente). Sorprendentemente, el jugo de granada eleva significativamente tanto PT como INR nivel que puede aumentar el riesgo de sangrado. Nuestros hallazgos indican que la administración conjunta de jugo de granada con warfarina aumenta el riesgo de sangrado excesivo, hecho que requiere de investigaciones adicionales.

KEY WORDS: LC-MS, pharmacodynamics, pharmacokinetics, pomegranate and licorice interaction, warfarin

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: eyad782002@yahoo.com