

## Effects of Radix Salviae Miltiorrhizae Freeze-dried Powder on Pharmacokinetic Parameters of Nifedipine and Activities of Three CYP Isozymes

Zhen QIU <sup>1,2</sup> #, Hua ZHANG <sup>1,2,3</sup> #, Hong CHEN <sup>1,2</sup>, Guozhuan LI <sup>1,2</sup>,  
Fan YU <sup>1,2</sup>, Ting WANG <sup>1,2</sup>, Dan TAO <sup>1,2</sup> & Weidong CHEN <sup>1,2</sup> \*

<sup>1</sup> Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics,  
Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, China,

<sup>2</sup> Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei, China,

<sup>3</sup> Maanshan shiqiye Hospital, Maanshan, China

**SUMMARY.** This study investigated the pharmacokinetic interaction between *Salvia miltiorrhiza* freeze-dried powder injections and nifedipine tablets in rats. *S. miltiorrhiza* is beneficial for treating cardiovascular diseases, its use can be improved by analyzing its pharmacokinetic interactions with common drugs used in clinical practice, such as nifedipine. The experiment was divided into two parts. Part one, 24 rats were randomly divided into four groups: low, medium and high dose group (24, 42, and 84 mg/kg), *S. miltiorrhiza* freeze-dried powder group, and blank control group (saline). After 7 days of *S. miltiorrhiza* treatment, nifedipine (10 mg/kg) was administered to each group of 6 rats. The second part of the group is the same as the part one. Six rats per group were administered a cocktail of midazolam (1 mg/kg), dextromethorphan (1 mg/kg) and phenacetin (0.6 mg/kg), after 7 days of *S. miltiorrhiza* treatment. The plasma concentrations of nifedipine and each probe substrate were determined by HPLC and UPLC-MS/MS, respectively. After combined treatment, compared with saline group, MRT<sub>(0-∞)</sub> of nifedipine increased by 51.6% (P < 0.05), 102.3% (P < 0.05), and 73.3% (P < 0.01) in the low, medium, and high-dose *S. miltiorrhiza* powder groups, respectively. The MRT<sub>(0-1)</sub> and MRT<sub>(0-∞)</sub> of probe substrates (phenacetin, midazolam and dextromethorphan) in the middle-dose group were significantly increased (P < 0.05). *S. miltiorrhiza* freeze-dried powder could reduce nifedipine elimination *in vivo*, and its could inhibit Cyp1a2, Cyp3a1, and Cyp2d2 in rats with continuous administration in medium concentration.

**RESUMEN.** Este estudio investigó la interacción farmacocinética entre las inyecciones de polvo liofilizado de *Salvia miltiorrhiza* y las tabletas de nifedipina en ratas. *S. miltiorrhiza* es beneficioso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, pero su uso puede mejorarse mediante el análisis de sus interacciones farmacocinéticas con medicamentos comunes utilizados en la práctica clínica, como la nifedipina. El experimento se dividió en dos partes. En la parte uno, 24 ratas se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: grupo de dosis baja, media y alta (24, 42 y 84 mg/kg). grupo de polvo liofilizado de *S. miltiorrhiza* y grupo de control en blanco (solución salina). Después de 7 días de tratamiento con *S. miltiorrhiza*, se administró nifedipina (10 mg/kg) a cada grupo de 6 ratas. La segunda parte del grupo es la misma que la primera parte. Se administró a seis ratas por grupo un cóctel de midazolam (1 mg/kg), dextrometorfano (1 mg/kg) y fenacetina (0,6 mg/kg), después de 7 días de tratamiento con *S. miltiorrhiza*. Las concentraciones plasmáticas de nifedipina y cada sustrato de la sonda se determinaron por HPLC y UPLC-MS/MS, respectivamente. Después del tratamiento combinado, en comparación con el grupo de solución salina, MRT<sub>(0-∞)</sub> de nifedipina aumentó en un 51.6% (P < 0.05), 102.3% (P < 0.05), y 73.3% (P < 0.01) en el nivel bajo, medio. y grupos de polvo de *S. miltiorrhiza* en dosis alta, respectivamente. El MRT<sub>(0-1)</sub> y MRT<sub>(0-∞)</sub> de los sustratos de sonda (fenacetina, midazolam y dextrometorfano) en el grupo de dosis media aumentaron significativamente (P < 0.05). El polvo liofilizado de *S. miltiorrhiza* podría reducir la eliminación de nifedipina *in vivo* y podría inhibir Cyp1a2, Cyp3a1 y Cyp2d2 en ratas con administración continua en concentración media.

**KEY WORDS:** interaction, nifedipine, pharmacokinetic, rat, *Salvia miltiorrhiza* freeze-dried powder.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wdchen@ahtcm.edu.cn

# These authors are co-first authors.