

計畫編號：DOH92-TD-1082

行政院衛生署九十二年度科技研究發展計畫

西藥對健康食品紅麴之安全性評估

研究報告

執行機構：中國醫藥大學

計畫主持人：徐素蘭

研究人員：李珮端 溫國慶 侯鈺琪 林雅姿 王孟珠
楊啟裕 張珮樺 夏麒盛 溫季琦 何露菁

執行期間：92年1月1日至92年12月31日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

目 錄

目 錄	1
附圖目錄	2
附表目錄	3
中文摘要	5
英文摘要	7
第一章 前言	9
第二章 實驗方法與材料	12
第三章 結果與討論	20
第四章 結論與建議	24
參考文獻	35

附圖目錄

- Fig. 1.** Chromatograms of Nicorandil (upper) and lovastatin (50 ng/mL, lower) spiked in rat serum.-25
- Fig. 2.** Chromatograms of Nicorandil (upper) and lovastatin (lower) in a rat serum sample.26
- Fig. 3.** Chromatograms of Nicorandil (upper) and lovastatin (500 ng/mL, lower) spiked in rat serum.-27
- Fig. 4.** Chromatograms of Nicorandil (upper) and lovastatin acid (lower) in a rat serum sample.28
- Fig. 5.** Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of lovastatin acid after oral administration of red yeast rice (RZR) alone (\bullet) and coadministrations with single dose of erythromycin (RZR+ES)(\circ) and multiple dose of erythromycin (RZR+EC) (\blacktriangledown), respectively (n=8)29

附表目錄

Table 1. Intraday and interday precision and accuracy of lovastatin (in MeOH) by HPLC analysis.	30
Table 2. Intraday and interday precision and accuracy of lovastatin acid (in MeOH) by HPLC analysis.....	30
Table 3. Contents (mg/g) of lovastatin and lovastatin acid in commercial extracts of red yeast rice.	31
Table 4. Intra-day and inter-day precision and accuracy of lovastatin in serum.	31
Table 5. Intra-day and inter-day precision and accuracy of lovastatin acid in serum.	32
Table 6. Lovastatin acid concentrations (ng/mL) after oral administration of 3 g/kg red yeast rice alone in eight rats.	32
Table 7. Lovastatin acid concentrations (ng/mL) after oral administration of 3 g/kg red yeast rice with a single dose of erythromycin (150 mg/kg) in eight rats.	33
Table 8. Lovastatin acid concentrations (ng/mL) after oral administration of 3 g/kg red yeast rice with multiple doses of erythromycin (800 mg/kg) for 3 days in eight rats.	33
Table 9. The pharmacokinetic parameters of lovastatin acid after oral administration of 3 g/kg red yeast rice with a single dose of erythromycin (150 mg/kg) in rats (n=8).	34
Table 10. The pharmacokinetic parameters of lovastatin acid after oral administration of 3 g/kg red yeast rice with multiple	

doses of erythromycin (800 mg/kg) for 3 days in rats
(n=8).-34

中文摘要

近年來由於多數民眾營養過剩，具降血脂功能之紅麴因而備受矚目。紅麴中的主要成分已被證實是西醫臨床上之降血脂處方藥 lovastatin。Lovastatin 於體內主由肝臟之 CYP3A4 代謝，臨床上已有不少同為此代謝酶代謝之藥物與之發生之交互作用。Erythromycin 屬於具環類抗生素，常用於廣泛性細菌感染，其具抑制 CYP3A4 之作用，且已發現可抑制 lovastatin 之代謝。因而推論富含 lovastatin 之紅麴健康食品應具有與 erythromycin 產生交互作用之可能性。

本研究以大白鼠為模型，探討併服單劑量與多劑量 erythromycin 對紅麴中 lovastatin 動力學之影響。實驗採交叉設計，兩組大白鼠予以單服紅麴健康食品 (3 g/kg) 作為對照組，另兩組大白鼠予以併服單劑量 (150 mg/kg) 與多劑量 (800 mg/kg，每日一次，連續投予三天) erythromycin。於預定時點心臟採血。經由 HPLC tandem mass spectrometry 分析血清檢品中兩活性成分 lovastatin 與 lovastatin acid 之含量。利用 WINNONLIN 之非室體模式計算藥物動力學之參數，並以 paired student's t-test 分析 給藥組與對照組之間之差異。

所有血清檢品中幾乎無法偵測到原形 lovastatin。於併服單

(低)劑量及多(高)劑量 erythromycin 後,lovastatin acid 的 C_{max} 分別增加 232.6 % 及降低 20.0 % ; 而 AUC_{0-t} 分別增加 259.8 % 及降低 84.3 % , 顯示劑量依存性之交互作用。

紅麴健康食品併服 erythromycin 可造成 lovastatin acid 生可用率顯著改變,為了安全考量,應避免同時服用健康食品紅麴與 CYP 3A4 / P-gp 抑制劑之藥物。

關鍵詞：紅麴；紅黴素；洛伐斯汀

Abstract

With the growing overnutrition in population, much attention has paid to health food red yeast rice (RYR) which possesses cholesterol-lowering effect. It has been demonstrated that RYR contains lovastatin and lovastatin acid as its active constituents. Lovastatin is metabolized mainly in the liver by CYP 3A4 and thus inhibit the metabolism of lovastatin. It has found clinically the interactions of lovastatin with many drugs which are metabolized by the same enzyme. Erythromycin is a macrolide antibiotics commonly used to treat a wide variety of bacterial infections. It possesses inhibition on CYP 3A4 / P-gp. Therefore, it is reasonable to presume that the interaction might occur between RYR and erythromycin.

This study aims to investigate the effects of single dose and multiple doses of erythromycin on red yeast rice pharmacokinetics. SD rats were used as model animals. Two groups of rats were given RYR 3 g/kg orally as controls whereas the other two groups were coadministrated with single dose (150 mg/kg) and multiple doses of erythromycin (800 mg/kg/day for 3 successive days), respectively in crossover designs. Blood were withdrawn at predetermined time points via cardiopuncture and the seum samples were assayed for lovastatin and lovastatin acid by HPLC tandem mass spectrometric method. Pharmacokinetic parameters were calculated by noncompartment model using WINNONLIN software. Comparisons between the treatment group and the control group were made statistically using Student's t-test.

Substantially no lovastatin was detected in all serum samples. The C_{max} of lovastatin acid were significantly increased by 232.6 % and decreased by 20.0 %; AUC_{0-t} of lovastatin acid were significantly increased by 259.8 % and increased by 84.3 % following coadministrations of single low dose and multiple high doses of erythromycin, respectively.

Coadministration of erythromycin with red yeast rice resulted in significant change on the bioavailability of lovastatin acid. For the sake of safety, the concurrent use of CYP 3A4 / P-gp inhibitors and RYR should be avoid.

Keyword: Red Yeast Rice ; erythromycin ; lovastatin

第一章 前言

近年來，全世界服用健康食品之人口日益增多，最近臨床上發現，於歐美草藥銷售量甚鉅的金絲桃草(St. John's Wort)與 erythromycin 併用後，造成血中藥物濃度降低而導致急性器官排斥⁽¹⁾，健康食品與西藥間交互作用之問題也因此更受重視。國人亦由於生活水準之提高，營養過剩者已非常普遍，因而市面上充斥許多以降血脂為訴求之健康食品，最近尤以紅麴為最熱門。紅麴為紅麴菌(Monascus)之代謝產物，自北宋時代即開始使用，至今已有千年歷史，傳統上用於釀酒、食品著色、肉品防腐等，如日常食品之紅糟肉、紅糟鰻、豆腐乳、紅露酒等^(2,3)。近年來許多研究顯示紅麴具降血糖、降血壓、降血脂、抗氧化等多樣生理功能^(4,5)，引起各界重視，並紛紛利用生物科技方法生產以降血脂為主要宣稱之健康食品。

Lovastatin 於體內會經由 carboxyesterase 水解成 lovastatin acid，可專一性地抑制 HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase) 之活性⁽⁷⁾。HMG-CoA 為膽固醇生合成之速率決定酵素^(8,9)，lovastatin acid 與此酵素之受質 HMG-CoA 互相競爭造成抑制此酵素活性⁽¹⁰⁾。Lovastatin 因降低膽固醇之生成而被廣泛地使用於臨床，但其主要副作用為

骨骼肌毒性，以一般劑量單一治療時鮮少發生，但若與其他藥物如 erythromycin⁽¹¹⁾， cyclosporin^(12,13)， itraconazole⁽¹⁴⁾， verapamil⁽¹⁵⁾等 CYP3A4 抑制劑⁽¹⁶⁾併用時，lovastatin acid 血中濃度增高甚至達 30 倍，毒性增加發生嚴重的橫紋肌溶解 (rhabdomyolysis)，甚而最後導致腎衰竭^(14, 17-20)。Lovastatin 於體內主要藉由肝與小腸之 CYP3A4 代謝⁽²¹⁾。當 CYP3A4 抑制劑與 lovastatin 併用時，因增加其小腸之吸收並降低於肝之代謝，造成 lovastatin 蓄積⁽¹¹⁾，引發毒副作用。鑒於此等交互作用之嚴重性，不禁令人擔心服用富含 lovastatin 及 lovastatin acid 健康食品紅麴的民眾，若與抑制 CYP3A4 之西藥併服時，極有可能暴露於危險而不自知。

Erythromycin 為一廣效抗生素，常用於各種感染及發炎之治療。Erythromycin 不只為 CYP 3A4 之抑制劑，亦為 P-gp substrate / inhibitor，而 lovastatin 亦為 P-gp 之 substrate，臨床上已有報告在併服為 P-gp substrate / inhibitor 之 cyclosporine 與 lovastatin 後發生橫紋肌溶解症之病例⁽²²⁾。

因而本研究以大白鼠為模型，依次探討單服健康食品紅麴與併服常用藥物 erythromycin 單劑量與多劑量時，兩活性成分 lovastatin 與 lovastatin acid 於大白鼠體內藥物動力學之差異，

提供民眾用藥安全之資訊。

第二章 實驗材料及方法

一、健康食品紅麴之收集與採購

由各經銷處購得七種廠牌之健康食品紅麴。

二、定量方法

(一) 市售健康食品紅麴中 lovastatin 與 lovastatin acid 之含量分析

1. 材料來源

以所開發之方法加以定量其中 lovastatin 及 lovastatin acid 之含量，選取其中含量最高者供動物試驗。

2. 分析檢品之製備

精確秤取檢品 500 mg，加入 100 % 之甲醇溶液 1 mL，以超音波震盪器震盪 1 小時，超高速離心(9860 g) 15 分鐘後，用 100 % 之甲醇溶液定容至 1.0 mL，貯於 -30 °C，俟後分析。

3. 高效液相層析之分析條件

分析管柱：LiChrospher[®] 100 RP-18e column (4.0 × 250 mm, 5 μm, Merck)

保護層析管柱：LiChrospher[®] 100 RP-18e column (5 μm, Merck)

移動相：甲醇與 1 % 磷酸水 (80 : 20, v/v)

流速： 1.0 mL/min

檢測波長： 237 nm

內標準： propylparaben (200.0 $\mu\text{g/mL}$) (Sigma Chemical Co.
(St. Louis, MO, U.S.A.)

4. 檢量線之繪製

(1) lovastatin 檢量線之繪製

精確秤取 lovastatin 10.0 mg (Lovastatin sodium salt, Biotechnology Plant, Standard Chem. & Pharm. Co., Ltd. Taiwan), 以甲醇定容至 10.0 mL 為貯存溶液 (1.0 mg/mL)。取適量貯存溶液用甲醇稀釋, 使 lovastatin 之標準溶液濃度分別為 5.0、25.0、50.0、125.0、250.0、500.0、1000.0 及 2000.0 $\mu\text{g/mL}$ 。各取標準溶液 200 μL 分別加入等體積之內標準甲醇溶液 (propylparaben, 200.0 $\mu\text{g/mL}$)。經 HPLC 分析所得之 lovastatin 與內標準之波峰面積比值, 與 lovastatin 之濃度進行線性迴歸, 求得檢量線之方程式。

(2) lovastatin acid 檢量線之繪製

精確秤取 lovastatin acid 10.0 mg (Lovastatin hydroxy acid, Sodium Salt, Toronto Research Chemicals Inc. Canada), 以甲醇定容至 10.0 mL 為貯存溶液 (1 mg/mL)。取適量貯存溶

液用甲醇稀釋，使 lovastatin acid 之標準溶液濃度分別為 0.5、2.5、12.5、25.0、125.0、250.0、500.0、1000.0 及 2000.0 $\mu\text{g/mL}$ 。各取標準溶液 200 μL 分別加入等體積之內標準甲醇溶液 (propylparaben 200.0 $\mu\text{g/mL}$)。所得之 lovastatin acid 與內標準之波峰面積比值，與 lovastatin acid 之各已知濃度進行線性迴歸，求得檢量線之方程式。

5、健康食品紅麴中 lovastatin 及 lovastatin acid 之定量

各檢品解凍後，取 300 μL 加甲醇 700 μL 震盪混合，經 $9860 \times g$ 高速離心 15 分鐘，分離上清液與沈澱。取上清液與適量之甲醇稀釋，取 200 μL 加等體積之內標準甲醇溶液 (propylparaben 200 $\mu\text{g/mL}$)，混合後以微孔濾膜 (0.45 μm) 過濾。取濾液 20 μL 注入 HPLC 分析，以檢品中 lovastatin 與內標準之波峰面積比值，代入檢量線之方程式，求出檢品中 lovastatin 之含量。

6、分析系統及方法之確效

(1) 精密度 (precision)

將不同濃度之標準溶液，分別於同日內早、午、晚及連續三日之異日間進行分析，並以獲得之線性迴歸方程式求得每次實驗濃度。以三次同日內及三次異日間實驗濃度分別求其平均值 (mean)、標準偏差 (standard deviation, S.D.) 及變異係數 (coefficient of variation, C.V.)。

(2) 準確度 (accuracy)

以三次同日內及三次異日間實驗所得平均濃度與理論

濃度之相對誤差 (relative error, R.E.) 表示之。

三、Erythromycin 對紅麴動力學之影響

(一) 血清中 lovastatin 與 lovastatin acid 之定量

將 5.0 g 之 lovastatin 與 lovastatin acid 以 50 % acetonitrile 溶解並加入 25 μ L 血清中，加入 100 μ L 之內標準 Nicorandil (1 ng/mL, Refarmed Chemicals Ltd. Lugano-Switzerland)，以 HPLC tandem mass spectrometry 定量。

1. HPLC/MS/MS 之分析條件

(1) 儀器

HPLC : Waters 2795 Separations Module, Waters

Mass spectrometer : Quattro Ultima, Micromass

Data Processor : MassLynx v3.5, Micromass

(2) 分析條件

HPLC :

Column : Cosmosil 5C18-MS, 4.6 \times 50 mm (Nacalai

Tesque, Inc. (Kyoto, Japan))

Column temperature : 40°C

Mobile phase : 80 % acetonitrile

Flow rate : 0.38 mL/min

Post column split : 1/10 to Mass and 9/10 to waste

Injection volume : 5 µL

Sample temperature : 4°C

Run time : 4 min

Mass spectrometer (MS)

Ionization mode : ESI+

ESI voltage : 3.00 kV

Source Block Temperature : 80 °C

Desolvation Temperature : 450 °C

2. 檢量線之繪製

精確稱取 5 µg lovastatin 與 lovastatin acid 之標準品，以 50 % acetonitrile 溶解並加入 25 µL 血清中，製備系列濃度之標準血清溶液，lovastatin 濃度為 0.75、0.6、0.5、0.25、0.15、0.05、0.03、0.01、0.025 ng/mL，而 lovastatin acid 濃度為 20、16、10、5、2.5、1.5、0.5、0.15、0.1、0.05 ng/mL。各取 5 µL 標準溶液，加 100 µL 內標準 Nicorandil 1 ng/mL，以 2113 × g 離心 10 分鐘，

取 5 μ L 注射入 LC/MS/MS，以所開發之定量方法測得 lovastatin 或 lovastatin acid 與內標之面積比值，與已知濃度進行直線迴歸繪製檢量線。

(二) 動物給藥及採血

雄性 Spraque-Dawley 大鼠分成四組，每組六隻以上，兩組以胃管單獨給予健康食品紅麴之水懸浮液 3 g/kg 作為對照組，另兩組分別為併服 erythromycin (Illsone, Lilly, Ind., U.S.A.) 單劑量 150 mg/kg 溶液，與連續 3 天每天投與一次 erythromycin 800 mg/kg 溶液後而於最後一天併服紅麴之水懸浮液。實驗設計採隨機交叉的方式，待一星期 wash-out 之後，給藥組與對照組互換。於給藥後按時間點 5, 15, 30 分鐘, 1, 2, 4, 6, 8, 24 小時經由心臟採血，放入離心管中，以 $9860 \times g$ 離心 15 分鐘之後，取出血清，置於 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以待分析。

(三) 血清檢品中 lovastatin 與 lovastatin acid 之定量

取 25 μ L 血清檢品加入內標準 Nicorandil (1.0 ng/mL) 100 μ L，以 $2113 \times g$ 離心 10 分鐘，取 5 μ L 注射入 LC/MS/MS，依前述 HPLC tandem mass spectrometry

之分析條件定量，將檢品所得之波峰面積與內標準之波峰面積之比值代入檢量線，求得其中分析物之濃度。

(四) 數據處理及統計方法

血清檢品經定量後之數據，利用電腦程式 WINNONLIN 中非室體模式 (noncompartment model)，計算動力學參數，並使用 paired student's t-test 分析給藥組與對照組之間 C_{max} 、 AUC_{0-t} 等參數差異。

五、分析方法之確效

(一) 精密度

將各種濃度的 lovastatin 與 lovastatin acid 標準溶液及血清標準溶液，分別於同日內早、午、晚及連續三日之異日間各作一次分析，並代入檢量線求得每次分析之濃度。以三次同日內及三次異日間分析值分別求其平均值 (mean)、標準偏差 (standard deviation, S.D.) 及變異係數 (coefficient of variation, C.V.)。

(二) 靈敏度

將 lovastatin 與 lovastatin acid 標準溶液及血清標準溶液

濃度一再稀釋，直到圖譜顯示其波峰高度為雜訊之三倍的濃度為其偵測極限。

(三) 回收率

將高、中、低三種濃度之上述 lovastatin 與 lovastatin acid 之標準溶液 [lovastatin (5、125、2000 ng/mL) 與 lovastatin acid (0.5、125、2000 ng/mL)] 及血清標準溶液 [lovastatin (6、30、120 ng/mL) 與 lovastatin acid (30、300、3200 ng/mL)]，每種濃度各三管加以分析。所得之檢出濃度除以相對應濃度於水中之檢出濃度即為回收率。

第三章 結果與討論

一、市售紅麴中 lovastatin 與 lovastatin acid 之含量分析及比較

本研究建立 HPLC 方法定量健康食品紅麴中 lovastatin 與 lovastatin acid，以 propylparaben 為內標，可於 20 分鐘內分離而無干擾。lovastatin 之檢量線為 $y=0.009x + 0.064$ ($r=0.999$)，濃度範圍為 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 至 2000.0 $\mu\text{g/mL}$ ，而 lovastatin acid 之檢量線則為 $y=0.026x + 1.131$ ($r=0.999$)，濃度範圍為 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 至 2000.0 $\mu\text{g/mL}$ 。確效結果顯示同日內及異日間的精密度極佳，準確度亦良好，如 Table 1 及 Table 2 所示。

七種市售健康食品紅麴中 lovastatin 與 lovastatin acid 含量分析之結果如 Table 3 所示，在紅麴萃取液中，各檢品中 lovastatin 的含量範圍為 32.2-5733.5 mg/g，而檢品中 lovastatin acid 之含量範圍為 8.8-470.1 mg/g。各種健康食品紅麴之間，此兩活性成分含量差距頗大，若依市售健康食品之標示劑量服用，是否具有療效相等性，是一個值得關注的問題。

二、血清中 lovastatin 與 lovastatin acid 之定量

本研究以 LC/MS/MS 方法定量紅麴中 lovastatin 與 lovastatin

acid，以 Nicorandil 為內標，lovastatin 與 lovastatin acid 可於 5 分鐘內溶離定量，且藉由子離子進一步確認兩者之 identity，其 specificity 及 sensitivity 皆極佳，如 Figures 1 ~ 4 所示。lovastatin 之檢量線為 $y=0.0028x + 0.0009$ ($r=0.991$)，濃度範圍為 2 ng/mL 至 150 ng/mL，而 lovastatin acid 之檢量線則為 $y=0.0007x + 0.0006$ ($r=0.999$)，濃度範圍為 10 ng/mL 至 4000 ng/mL。確效結果顯示同日內及異日間的精密度及準確度均極佳，可偵測極限 (LOD) Lovastatin 為 0.679 ng/mL；Lovastatin acid 為 1.86 ng/mL。如 Table 4 及 Table 5 所示。

三、Erythromycin 對健康食品紅麴動力學之影響

本研究以大白鼠為模型，探討 erythromycin 對健康食品紅麴動力學之影響。在單服紅麴健康食品或併服 erythromycin 後，體內幾乎無法測得 lovastatin 之濃度，可見 lovastatin 口服後，快速地 (5 分內) 幾乎完全代謝成 lovastatin acid。血中濃度經時變化圖及血中 lovastatin acid 之濃度如 Figure 5 及 Table 9 ~ Table 11 所示。單服紅麴健康食品 (3 g/kg) 之平均血藥面積為 86139.8 ± 26418.4 ng·min/mL，平均血峰濃度為 595.5

± 209.0 ng/mL；併服單劑量(150 mg/kg) erythromycin 之平均血藥面積為 291829.2 ± 127118.5 ng·min/mL ($p < 0.1$)，平均血峰濃度為 1436.0 ± 624.0 ng/mL ($p < 0.1$)；連續投予高劑量(800 mg/kg) erythromycin 後併服紅麴健康食品之平均血藥面積為 134784.94 ± 40766.7 ng·min/mL，平均血峰濃度為 473.4 ± 36.6 ng/mL。二組併服 erythromycin 高、低劑量者與其交叉投與之單服紅麴之動力學參數，經 paired Student's t-test 比較之結果如 Table 12 ~ 13 所示，顯示併服 erythromycin 低劑量後，平均血藥面積增加 259.8 %，平均血峰濃度增加 232.6 %；連續投予高劑量 erythromycin 後再併服紅麴健康食品者，平均血藥面積增加 84.3 %，平均血峰濃度降低 20.0 %，但未達統計上之差異。由此等結果顯示，erythromycin 之併服劑量，對 lovastatin acid 之吸收具劑量依存性。

口服藥物於體內先受腸腔表面之 P-gp (P-glycoprotein) 外排，未被外排者再受腸與肝之 CYP 3A4 代謝。因此會影響藥物首渡代謝之主要機制 CYP 3A4 及/或 P-gp 之功能之藥物，應會影響由 CYP 3A4 代謝之藥物吸收、代謝與排除。Erythromycin 不只為 CYP 3A4 之抑制劑，亦為 P-gp substrate / inhibitor，而 lovastatin 亦為 P-gp 之 substrate，臨床上已有

報告在併服為 P-gp substrate / inhibitor 之 cyclosporine 與
lovastatin 後發生橫紋肌溶解症之病例⁽²²⁾。

第四章 結論與建議

本研究結果顯示紅麴保健食品併服 erythromycin 後，對其中 lovastatin 及 lovastatin acid 之吸收影響頗大，此與臨床上所發現併用 erythromycin 與 lovastatin 之交互作用一致。因此，紅麴保健食品若不當地與西藥併服，亦有可能發生與臨床上所見之副作用。鑒於此等交互作用之嚴重性，建議服用富含 lovastatin 及 lovastatin acid 之健康食品紅麴的民眾，應盡量避免與抑制 CYP 3A4 及/或 P-gp 之西藥併服，防止發生毒副作用之危險。

Date:09-Sep-2003

Time:21:26:58

Name:STD4

Injection volume:5ul

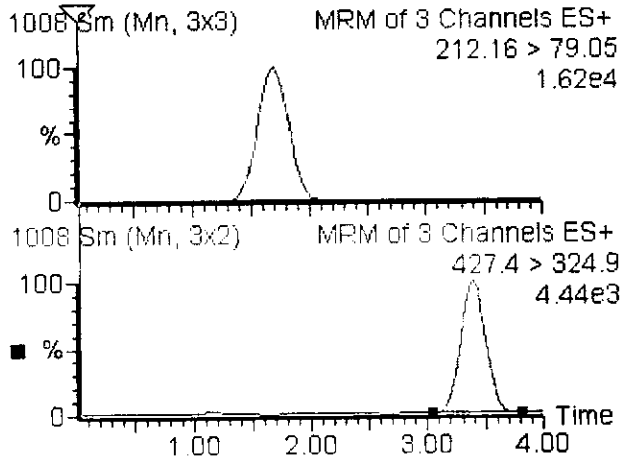


Fig. 1. Chromatograms of Nicorandil (upper) and lovastatin (50 ng/mL, lower) spiked in rat serum.

Date:09-Sep-2003

Time:19:50:02

Name:Cc5'

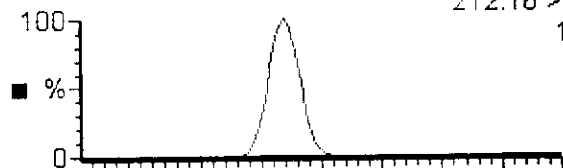
Injection volume:5ul

986 Sm (Mn, 3x3)

MRM of 3 Channels ES+

212.16 > 79.05

1.74e4



986 Sm (Mn, 3x2)

MRM of 3 Channels ES+

427.4 > 324.9

1.03e4

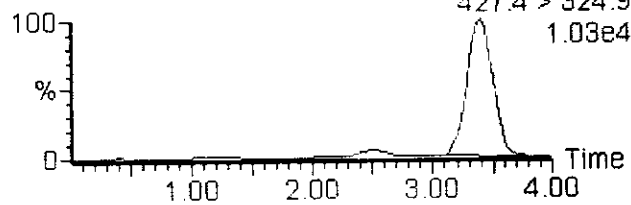


Fig. 2. Chromatograms of Nicorandil (upper) and lovastatin (lower) in a rat serum sample.

Date:10-Sep-2003

Time:03:37:04

Name:STD4

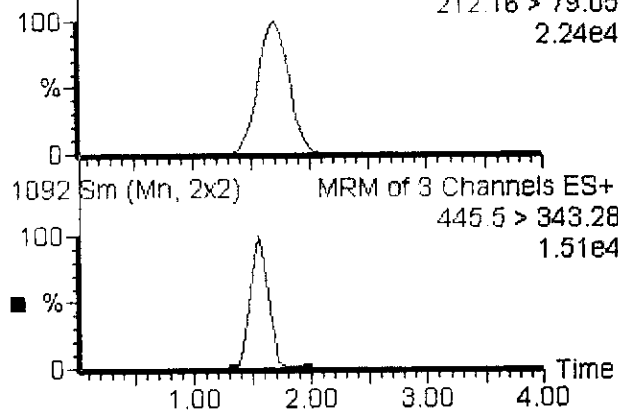
Injection volume:5ul

1092 Sm (Mn, 3x3)

MRM of 3 Channels ES+

212.16 > 79.05

2.24e4



1092 Sm (Mn, 2x2)

MRM of 3 Channels ES+

445.5 > 343.28

1.51e4

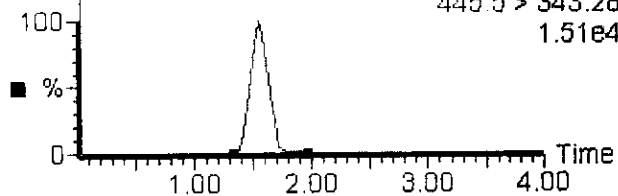


Fig. 3. Chromatograms of Nicorandil (upper) and lovastatin acid (500 ng/mL, lower) spiked in rat serum.

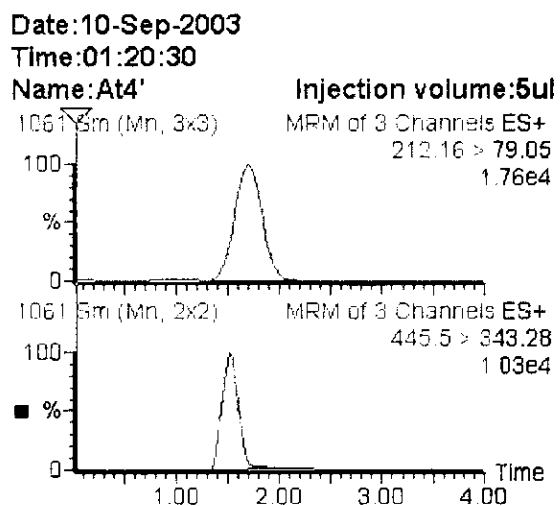


Fig. 4. Chromatograms of Nicorandil (upper) and lovastatin acid (lower) in a rat serum sample.

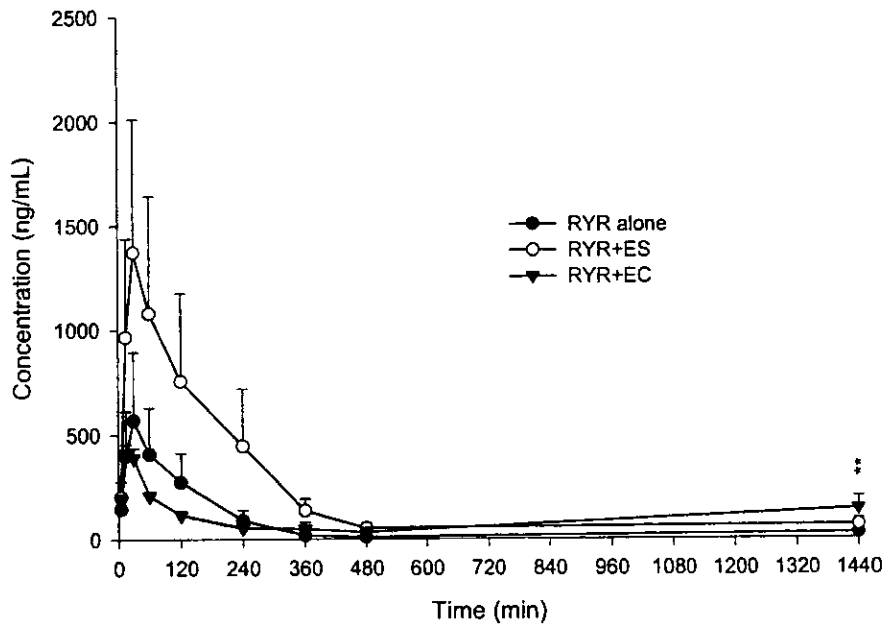


Fig. 5. Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of lovastatin acid after oral administration of red yeast rice (RZR) alone (\bullet) and coadministrations with single dose of erythromycin (RZR+ES) (\circ) and multiple dose of erythromycin (RZR+EC) (\blacktriangledown), respectively ($n=8$).

Table 1. Intraday and interday precision and accuracy of lovastatin
(in MeOH) by HPLC analysis.

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Intraday			Interday		
	Precision		Accuracy	Precision		Accuracy
	Mean \pm S.D.	(C.V.%)	Relative error (%)	Mean \pm S.D.	(C.V.%)	Relative error (%)
5	6.28 \pm 0.00	(0.01)	25.51	3.80 \pm 0.01	(0.10)	-23.99
25	23.88 \pm 0.00	(0.01)	-4.48	21.06 \pm 0.00	(0.01)	-15.76
50	55.43 \pm 0.01	(0.01)	10.86	53.47 \pm 0.00	(0.00 ₁)	6.93
125	128.35 \pm 0.00	(0.00 ₂)	2.68	127.63 \pm 0.01	(0.00 ₃)	2.10
250	242.61 \pm 0.01	(0.01)	-2.95	243.22 \pm 0.01	(0.00 ₇)	-2.71
500	507.56 \pm 0.05	(0.01)	1.51	510.03 \pm 0.05	(0.01)	2.01
1000	984.45 \pm 0.05	(0.01)	-1.55	995.40 \pm 0.04	(0.00 ₆)	-0.46
2000	2006.54 \pm 0.25	(0.01)	0.33	2000.53 \pm 1.25	(0.06)	0.03

n=5

Table 2. Intraday and interday precision and accuracy of lovastatin
acid (in MeOH) by HPLC analysis.

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Intraday			Interday		
	Precision		Accuracy	Precision		Accuracy
	Mean \pm S.D.	(C.V.%)	Relative error (%)	Mean \pm S.D.	(C.V.%)	Relative error (%)
0.5	0.63 \pm 0.01	(2.99)	25.12	0.49 \pm 0.03	(5.80)	-2.82
2.5	2.97 \pm 0.00 ²	(0.08)	18.63	2.09 \pm 0.00 ²	(0.10)	-16.28
12.5	13.64 \pm 0.00 ⁴	(0.03)	9.13	11.47 \pm 0.01	(0.06)	-8.20
25	25.86 \pm 0.00 ⁴	(0.02)	3.43	23.65 \pm 0.01	(0.03)	-5.40
125	123.48 \pm 0.01	(0.01)	-1.22	122.58 \pm 0.13	(0.10)	-1.94
250	250.34 \pm 0.01	(0.00)	0.13	251.22 \pm 0.05	(0.02)	0.49
500	498.23 \pm 0.04	(0.01)	-0.35	500.77 \pm 0.08	(0.02)	0.15
1000	999.79 \pm 0.15	(0.02)	-0.02	1006.80 \pm 0.01	(0.01)	0.68
2000	2000.60 \pm 0.22	(0.01)	0.03	1996.43 \pm 0.65	(0.03)	-0.18

n=5

Table 3. Contents (mg/g) of lovastatin and lovastatin acid in commercial extracts of red yeast rice.

	lovastatin			Mean ± S.D.	lovastatin acid			Mean ± S.D.
	1	5824.62	5647.22	5728.72	5733.52 ± 88.79	68.57	68.79	60.55
2	2098.28	1946.75	1932.89	1992.64 ± 91.75	135.62	138.91	122.2	132.24 ± 8.85
3	1613.6	1498.59	1487.34	1533.18 ± 69.88	485.57	462.59	462.09	470.08 ± 13.42
4	3456.46	3480.86	3346.81	3428.04 ± 71.40	12.05	9.85	7.55	9.81 ± 2.25
5	1338.16	1181.47	1147.71	1222.45 ± 101.62	43.83	47.48	48.56	46.62 ± 2.48
6	2596.66	2602.63	2648.41	2615.90 ± 28.31	335.19	323.1	327.01	328.43 ± 6.17
7	31.40	33.22	32.09	32.23 ± 0.92	9.00	8.75	8.70	8.81 ± 0.16

Data are expressed as Mean ± S.D. (n=3)

Table 4. Intra-day and inter-day precision and accuracy of lovastatin in serum.

Conc. (ng/mL)	Intra-day			Inter-day		
	Precision	Accuracy		Precision	Accuracy	
	Mean ± S.D. (C.V.%)	Relative error %		Mean ± S.D. (C.V.%)	Relative error %	
150	152 ± 3 (2.1%)	1.3		148 ± 6 (4.3%)	-1.3	
100	101 ± 4 (4.1%)	1.0		103 ± 4 (4.1%)	3.0	
50	47.4 ± 2.1 (4.5%)	-5.2		49.6 ± 2.8 (5.6%)	-0.8	
10	10.3 ± 0.5 (5.3%)	3.0		10.1 ± 0.2 (1.6%)	1.0	
5	4.91 ± 0.18 (3.7%)	1.8		5.07 ± 0.59 (11.6%)	1.4	
2	2.05 ± 0.14 (6.6%)	2.5		1.95 ± 0.20 (10.4%)	-2.5	

n=5

Table 5. Intra-day and inter-day precision and accuracy of lovastatin acid in serum.

Conc. (ng/mL)	Intra-day			Inter-day		
	Precision Mean ± S.D.	(C.V.%)	Accuracy Relative error %	Precision Mean ± S.D.	(C.V.%)	Accuracy Relative error %
4000	3914 ± 114	(2.9%)	-2.2	3873 ± 131	(3.4%)	-3.2
2000	2068 ± 92	(4.4%)	3.4	2028 ± 130	(6.4%)	1.4
1000	1037 ± 52	(5.0%)	3.7	1105 ± 11	(1.0%)	10.5
500	481 ± 14	(2.8%)	-3.8	497 ± 55	(11.0%)	-0.6
100	99.5 ± 3.9	(3.9%)	-0.5	97.5 ± 7.0	(7.1%)	-2.5
20	21.2 ± 1.2	(5.6%)	6.0	20.0 ± 1.5	(7.4%)	0.0
10	9.35 ± 1.43	(15.3%)	-6.5	9.45 ± 1.45	(15.3%)	-5.5

n=5

Table 6. Lovastatin acid concentrations (ng/mL) after oral administration of 3 g/kg red yeast rice alone in eight rats.

Time (min)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	S.E.
5	330.0	446.7	3.0	85.0	37.0	94.8	77.3	88.6	145.3	55.2
15	1661.7	981.4	19.2	172.0	29.4	106.2	114.4	114.8	399.9	211.9
30	2339.2	1720.0	6.1	252.3	25.5	74.0	59.1	73.9	568.8	325.2
60	1637.7	1138.9	37.3	272.2	11.1	55.2	43.8	66.6	407.8	220.9
120	889.2	916.3	10.8	180.5	0.0	60.6	52.1	76.6	273.3	138.7
240	178.2	407.7	18.3	59.5	0.0	34.1	18.4	6.8	90.4	49.7
360	38.4	88.5	0.0	21.5	0.0	0.0	0.0	0.0	18.5	11.2
480	8.3	38.0	0.0	38.4	0.0	0.0	0.0	0.0	10.6	6.1
1440	2.9	28.9	61.6	11.8	65.8	10.4	0.0	30.3	26.5	9.0

Table 7. Lovastatin acid concentrations (ng/mL) after oral administration of 3 g/kg red yeast rice with a single dose of erythromycin (150 mg/kg) in eight rats.

Time (min)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	S.E.
5	482.7	583.3	76.5	177.7	123.7	74.9	67.9	37.1	203.0	74.2
15	3536.3	2302.1	124.5	1453.4	89.8	86.8	63.0	68.7	965.6	472.4
30	4012.2	3914.2	180.1	2563.2	89.0	84.9	62.0	67.7	1371.7	640.8
60	4008.0	3110.1	191.2	1149.4	63.5	39.1	47.1	29.2	1079.7	563.4
120	3384.0	1605.8	229.9	633.5	44.4	71.2	42.8	22.2	754.2	421.4
240	2272.3	565.2	466.7	126.3	15.1	69.1	38.1	10.8	445.5	271.8
360	465.7	187.0	236.9	109.1	19.9	10.1	45.0	29.0	137.8	55.3
480	201.9	68.1	43.0	110.1	0.0	0.0	0.0	10.7	54.2	25.3
1440	33.7	4.7	58.2	34.0	19.3	269.8	69.6	37.9	65.9	30.0

Table 8. Lovastatin acid concentrations (ng/mL) after oral administration of 3 g/kg red yeast rice with multiple doses of erythromycin (800 mg/kg) for 3 days in eight rats.

Time (min)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	S.E.
5	192.7	217.0	222.8	153.3	147.5	241.3	204.3	102.3	185.1	29.5
15	479.7	466.9	438.4	359.8	388.3	454.0	422.8	296.8	413.4	40.5
30	524.6	426.2	343.0	353.2	436.3	327.8	358.3	348.1	389.7	45.4
60	220.8	212.3	217.4	203.9	198.7	203.7	231.1	176.6	208.1	11.9
120	121.1	110.1	124.1	123.2	109.2	99.1	149.1	97.2	116.6	12.1
240	30.9	68.8	74.5	38.7	32.9	106.6	42.5	34.9	53.7	17.8
360	1.7	72.8	78.6	26.5	20.7	144.0	13.2	39.7	49.6	32.4
480	0.0	40.7	40.7	28.7	28.7	81.5	0.0	57.3	34.7	20.6
1440	60.6	140.2	121.1	145.1	164.2	219.7	22.5	267.7	142.6	59.7

Table 9. The pharmacokinetic parameters of lovastatin acid after oral administration of 3 g/kg red yeast rice with a single dose of erythromycin (150 mg/kg) in rats (n=8).

Rats	Parameter	AUC			Cmax		
		Control	Treatment	Difference (%)	Control	Treatment	Difference (%)
1		261468.8	1076780.5	311.8	2339.2	4012.2	71.5
2		281971.3	534991.0	89.7	1720.0	3914.2	127.6
3		34814.3	171065.3	391.4	61.6	466.7	657.6
4		73078.3	289932.3	296.7	272.2	2563.2	841.7
5		33302.3	24370.3	-26.8	65.8	123.7	88.0
6		20725.5	150732.5	627.3	106.2	269.8	154.0
7		11103.5	52043.3	368.7	114.4	69.6	-39.2
8		29013.3	34718.3	19.7	114.8	68.7	-40.2
Mean ± S.E.		259.8 ± 77.6*			232.6 ± 116.8*		

* p < 0.01

Table 10. The pharmacokinetic parameters of lovastatin acid after oral administration of 3 g/kg red yeast rice with cotinuous doses of erythromycin (800 mg/kg) for 3 days in rats (n=8).

Rats	Parameter	AUC			Cmax		
		Control	Treatment	Difference (%)	Control	Treatment	Difference (%)
1		261468.8	73080.0	-72.1	2339.2	524.6	-77.6
2		281971.3	212483.8	-24.6	1720.0	454.0	-73.6
3		34814.3	56181.5	61.4	61.6	422.8	586.4
4		73078.3	197394.5	170.1	272.2	348.1	27.9
5		33302.3	142781.9	328.7	65.8	489.3	643.6
6		20725.5	134332.6	548.2	106.2	438.4	312.8
7		11103.5	126788.0	1041.9	114.4	385.5	236.9
8		29013.3	135237.3	366.1	114.8	436.4	280.1
Mean ± S.E.		302.5 ± 129.2			242.1 ± 97.6		

參考文獻

1. Biffignandi PM, Bilia AR: The growing knowledge of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L) drug interactions and their clinical significance. *Curr Ther Res.* 2000;61:389-94.
2. Burnham TH, Sjweain SL, Short RM, eds. 1997 *Monascus: In: The Review of Natural Products.* St. Louis, MO: Facts and Comparisons.
3. Hsu Hong-Yen 1986 *Oriental Materia Medica.* Long Beach, CA: Oriental Healing Arts Institute. 731-2.
4. Heber D, Yip I, Ashley JM, et al. : Cholesterol-lowering effects of proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999;69:231-6.
5. Li C, Zhu Y, Wang Y, et al. : *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice): a natural food product that lowers blood cholesterol in animal models of hypercholesterolemia. *Nutr Res* 1998;18:71-81.
6. Endo A : Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot (Tokyo)* 1979;32: 852-4.
7. Hardman JG, Gilman AG, Limbird L, Rall T, eds. 1996 *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: McGraw-Hill.
8. Henwood JM, Heel RC : Lovastatin: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in hyperlipidaemia. *Drugs* 1988;36:429-54.
9. Halpin RA, Ulm EH, Till AE, Kari PH, Vyas KP, Hunninghake

- DB, Duggan DE : Biotransformation of lovastatin. V. Species differences in in vivo metabolite profiles of mouse, rat, dog, and human. *Drug Metab Dispos* 1993; 21:1003-11.
10. Ye LY, Firby PS, Moore MJ : Determination of Lovastatin in human plasma using reverse-phase high-performance liquid chromatography with UV detection. *Ther Drug Monit* 2000;22:737-41.
 11. Wong PW, Dillard TA, Kroenke K : Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy. *South Med J* 1998; 91:202-5.
 12. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, Kliem V, Doll R, Boddaert M, O'Grady MP, Krekler M, Mangold B, Uwe C : Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:311-21.
 13. Berens KL, Vadie K, Brunner LJ, Wasan KM, Luke DR : Influence of lovastatin on the pharmacokinetics, toxicity and immunologic response of cyclosporine in the obese Zucker rat. *Biopharm Drug Dispos* 1990;11:197-206.
 14. Neuvonen PJ, Jalava KM : Itraconazole drastically increase plasma concentration of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:54-61.
 15. Maziere JC, Mora L, Biade S, Maziere C, Santus R : Potentiation of the photocytotoxic effect of photofrin II: synergistic action of verapamil and lovastatin. *Bulletin de l Acad Natl Med* 1994;178:1177-88.
 16. Anaizi N. Drug interactions involving immunosuppressive

- agents. *Graft* 2001;4:232-47.
17. Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J : Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant patient receiving lovastatin. *N Engl J Med* 1988;333:664-5.
 18. Tobert JA : Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol.* 62:28J-34J. Soons PA. Vogels BAPM. Roosemalen MCM. Schoemaker HC. Uchida E. Edgar B. et al. 1991 Grapefruit juice and cimetidine inhibit stereoselective metabolism of nitrendipine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1988;50:394-403.
 19. Lees RS, Lees AM : Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole [letter]. *N Engl J Med* 1995; 333:664-5.
 20. Segaert MF, De Soete C, Vandewiele I, Verbanck J : Drug interaction-induced rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1846-7.
 21. Herman RJ. : Drug interactions and the statins. *Canadian Med Assoc J* 1999;161:1281-6.
 22. Williams D, Feely J : pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:343-70.