

**PHARMACOKINETIC STUDY OF CURCUMINOIDS IN
NORMAL VOLUNTEERS**

YUVADEE SAECHUNG

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (PHARMACOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2007

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของขมิ้นชันในอาสาสมัครปกติ (PHARMACOKINETIC STUDY OF CURCUMINOIDS IN NORMAL VOLUNTEERS)

ยูวดี แซ่จิ่ง 4536334 SIPM/M

วท.ม. (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สุพรชัย กองพัฒนากุล, M.D., อติศักดิ์ วงศ์จรศิลป์, M.D., Ph.D., พลกฤษณ์ แสงวณิช, Ph.D., รัชนิกร กัลลประวิทย์, Ph.D.

บทคัดย่อ

Curcuminoids เป็นสารประกอบในกลุ่ม polyphenolic ซึ่งพบมากในลำต้นใต้ดินของขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) ประกอบด้วยสารสีเหลือง 3 ชนิดคือ เคอร์คิวมิน (curcumin), ดีเมทอกซีเคอร์คิวมิน (demethoxycurcumin) และ บิสดีเมทอกซีเคอร์คิวมิน (bisdemethoxycurcumin) จากงานวิจัยพบว่าสารกลุ่มนี้มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพ ดังนั้นจึงมีการนำขมิ้นชันมาใช้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งเกิดจากการมีภาวะ oxidative stress อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของการรักษาของขมิ้นชันเกิดขึ้นไม่เต็มที่ เนื่องจากพบ curcumin ปริมาณที่ต่ำมากในพลาสมาซึ่งเกิดจากกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับสูงมากระหว่างขั้นตอนการดูดซึมยา ดังนั้นจึงทำการทดสอบทางคลินิกโดยบริหารยาด้วยวิธีการกินในอาสาสมัครสุขภาพดี เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ curcuminoids และผลของกรดโฟลิก (Folic acid) ที่มีต่อ curcuminoids โดยใช้เทคนิค high performance liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS) ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีความไวและเฉพาะเจาะจงสูงเหมาะสำหรับการวัดเชิงปริมาณยาในสารเหลวชีวภาพ จากการติดตามวัดระดับยาในพลาสมาพบว่าความเข้มข้นของ curcumin, demethoxycurcumin และ bisdemethoxy curcumin พบในระดับต่ำมาก ($AUC < 5 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) และระดับยาในการบริหารยา curcuminoids อย่างเดียว กับการบริหารร่วมกับกรดโฟลิกนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ต่อมาพบว่าระดับยาเพิ่มสูงขึ้น ($\sim 300\text{-}2,000 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) ภายหลังย่อยพลาสมาด้วยเอนไซม์ glucuronidase รวมทั้งตรวจพบสาร tetrahydrocurcumin ซึ่งเป็น metabolite ของ curcumin จากผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า (1) ปริมาณ curcuminoids ที่ถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดมีระดับต่ำเนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลง ไปเป็น metabolite อย่างรวดเร็วระหว่างขั้นตอนการดูดซึม (2) กรดโฟลิกไม่มีผลใดๆต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ curcuminoids และ (3) การบริหารยา curcuminoids ปริมาณ 6 กรัม นั้นไม่มีผลข้างเคียงใดๆ ต่อผู้เข้าร่วมการศึกษา

PHARMACOKINETIC STUDY OF CURCUMINOIDS IN NORMAL
VOLUNTEERS

YUVADEE SAECHUNG 4536334 SIPM/M

M.Sc. (PHARMACOLOGY)

THESIS ADVISORS : SUPORNCHAI KONGPATANAKUL, M.D., ADISAK
WONGKAJORN SILP, M.D., Ph.D., POLKIT SANGVANICH, Ph.D.,
RUCHANEEKORN KALPRAVIDH, Ph.D.

ABSTRACT

Curcuminoids are active polyphenolic compounds found in the rhizome of turmeric (*Curcuma longa* L.), comprising three major yellow pigments; curcumin, demethoxycurcumin and bis-demethoxycurcumin. Extensive research has found that this dietary polyphenol exhibits strong antioxidant activity, thus having utilization in thalassemia of which oxidative stress is the pathogenesis. However the therapeutic effectiveness of curcuminoids is limited by its poor bioavailability due to high hepatic biotransformation after absorption. Therefore, phase I clinical trial of orally delivered curcuminoids in Thai normal volunteers was conducted to study pharmacokinetic parameters of curcuminoids and to examine whether folic acid affects curcuminoid pharmacokinetics using high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometric (LC-MS/MS) detection. This technique is highly sensitive and specific for the quantitative determination of drugs and metabolites in biological fluids. Drug monitoring using LC-MS/MS has revealed that the plasma concentration of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin were very low ($AUC < 5$ ng·h/mL) and not significantly different between subjects taking curcumin alone and curcumin with folic acid. The AUC increased after glucuronidase hydrolysis (~300-2000 ng·h/mL), with detectable tetrahydrocurcumin (major metabolite of curcumin). These results indicated that: (1) the oral bioavailability of curcuminoids is poor due to their rapid transformation into metabolites during absorption; (2) folic acid did not affect curcuminoid pharmacokinetic parameters; (3) the dosage of 6 g curcuminoids was tolerable and did not cause any adverse effect.

KEY WORDS : CURCUMINOIDS / LIQUID CHROMATOGRAPHY MASS
SPECTROMETRY / PHARMACOKINETIC

164 PP.