

2. 1. 1975

THE STUDY OF CAFFEINE
PHARMACOKINETICS IN HEALTHY
THAI VOLUNTEERS

CHARUWAN SRIAPHA

๗

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)

Copyright by Mahidol University

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

1994

30422

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของคาเฟอีนในคนไทยปกติ
ผู้นิพนธ์	จารุวรรณ ศรีอาภา
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (พิษวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	กำพล ศรีวัฒนกุล, พ.บ., ประ.ด. กรรทอง ยุทธาวาร, ภ.บ., ประ.ด. กิตติมา ศรีวัฒนกุล, Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	19 กันยายน พ.ศ. 2537

บทคัดย่อ

เครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนเป็นที่นิยมกันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย ทำให้เกิดความเป็นห่วงถึงผลกระทบต่อสุขภาพของผู้บริโภค การหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของคาเฟอีนในพลาสมา กับผลทางเภสัชวิทยานับว่ามีประโยชน์มาก การวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของคาเฟอีนทั้งจากแหล่งธรรมชาติ และจากการสังเคราะห์ในอาสาสมัครชาว-ไทยที่มีสุขภาพแข็งแรง

การวิจัยนี้ใช้วิธี Crossover ซึ่งมีช่วงระยะห่างของเวลาการให้ยาในแต่ละครั้ง 10 วัน ผู้ถูกทดลองเป็นอาสาสมัครชายชาวไทย 12 คน อายุเฉลี่ย 32.3 ปี และน้ำหนักเฉลี่ย 66.3 กิโลกรัม แต่ละคนจะได้รับคาเฟอีนแคปซูลทั้งจากแหล่งธรรมชาติ และจากการสังเคราะห์ครั้งละ 200 มิลลิกรัม โดยให้รับประทานตอนเช้า หลังจากงดน้ำและอาหารหลังเที่ยงคืน เก็บตัวอย่างเลือดในอาสาสมัครโดยเจาะเลือดที่เวลา 0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 และ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ตัวอย่างพลาสมาถูกเก็บรวบรวมที่อุณหภูมิ -20°C องศาเซลเซียส ก่อนที่จะทำการวิเคราะห์โดย HPLC

ผลจากการศึกษานี้ พบว่าโดยทั่วไปค่าทางเภสัชจลนศาสตร์

ของคาเฟอีนไม่แตกต่างจากรายงานการวิจัยก่อนหน้านี้ เมื่อเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของคาเฟอีนจากแหล่งธรรมชาติกับการสังเคราะห์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังต่อไปนี้ คาเฟอีนจากแหล่งธรรมชาติมีระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{\max}) เท่ากับ 5.03 ± 0.61 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เวลาที่ได้รับยาสูงสุด (T_{\max}) เท่ากับ 0.85 ± 0.33 ชั่วโมง และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของคาเฟอีนในพลาสมา กับเวลาที่พบคาเฟอีน (AUC) คือ AUC จาก 0 ถึง 8 ชั่วโมง ($AUC_{(0-8)}$) และ AUC จาก 0 ถึง อินฟินิตี้ ($AUC_{(0-\infty)}$) คือ 21.78 ± 3.68 และ 29.29 ± 7.98 ไมโครกรัม-ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ส่วนคาเฟอีนจากการสังเคราะห์ มี C_{\max} เท่ากับ 6.79 ± 1.56 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร, T_{\max} เท่ากับ 0.54 ± 0.22 ชั่วโมง, $AUC_{(0-8)}$ เท่ากับ 25.83 ± 6.62 ไมโครกรัม-ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร และ $AUC_{(0-\infty)}$ เท่ากับ 35.81 ± 11.69 ไมโครกรัม-ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร อย่างไรก็ตามค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (β) และค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา ($T_{1/2}$) ไม่แตกต่างกัน (0.34 ± 0.15 ต่อชั่วโมงและ 2.68 ± 1.45 ชั่วโมงสำหรับคาเฟอีนจากแหล่งธรรมชาติ, และ 0.26 ± 0.14 ต่อชั่วโมงและ 3.25 ± 1.07 ชั่วโมงสำหรับคาเฟอีนจากการสังเคราะห์) นอกจากนี้ยังพบว่าค่าการกำจัดยา (CL) และ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ($V_{d(\text{area})}$) ก็ไม่แตกต่างกันคือในคาเฟอีนจากแหล่งธรรมชาติ CL เท่ากับ 1.85 ± 0.48 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อกิโลกรัม และ $V_{d(\text{area})}$ เท่ากับ 0.45 ± 0.34 ลิตรต่อกิโลกรัม ขณะเดียวกันในคาเฟอีนจากการสังเคราะห์ CL เท่ากับ 1.57 ± 0.54 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อกิโลกรัม และ $V_{d(\text{area})}$ เท่ากับ 0.41 ± 0.12 ลิตรต่อกิโลกรัม

การรับประทานคาเฟอีนครั้งเดียวในขนาด 200 มิลลิกรัม ทั้งจากแหล่งธรรมชาติและจากการสังเคราะห์ไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากผลของคาเฟอีน

Thesis Title The Study of Caffeine Pharmacokinetics
 in Healthy Thai Volunteers

Name Charuwan Sriapha

Degree Master of Science (Toxicology)

Thesis Supervisory Committee

 Kampon Sriwatanakul, M.D., Ph.D.
 Krongtong Yoovathaworn, Ph.D.
 Kittima Sriwatanakul, Ph.D.

Date of Graduation 19 September B.E. 2537 (1994)

ABSTRACT

The widespread use of caffeine-containing beverages in Thailand has led some to suspect that it might have detrimental effects on health. It is useful to correlate the caffeine concentrations in plasma with its pharmacological effects. The present study aims to provide details of the caffeine pharmacokinetics and to determine the pharmacokinetic profiles of both natural and synthetic caffeine in healthy Thai volunteers.

The study was a crossover design with washout period of 10 days. A single dose of 200 mg of natural or synthetic caffeine was given orally to 12 healthy male Thai volunteers with the average age of 32.3 yr and weight of 66.3 kg after an overnight fasting. Blood samples were drawn at 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8 and 24 hr after drug administration. All samples were stored at -20°C until analyses by HPLC

method.

The present results indicated that most aspects of caffeine pharmacokinetics were generally similar to those reported previously. Some pharmacokinetic parameters of natural caffeine were shown to be significant different from those of synthetic caffeine ($p < 0.05$). For natural caffeine, the mean maximum plasma concentrations (C_{\max}) was 5.03 ± 0.61 ug/ml, the time to reach peak concentrations (T_{\max}) was 0.85 ± 0.33 hr and areas under the curve, $AUC_{(0-8)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$, were 21.78 ± 3.68 and 29.29 ± 7.98 ug.hr/ml, respectively. Whereas with synthetic caffeine, the C_{\max} was 6.79 ± 1.56 ug/ml, T_{\max} was 0.54 ± 0.22 hr and areas under the curve, $AUC_{(0-8)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$, were 25.83 ± 6.62 and 35.81 ± 11.69 ug.hr/ml, respectively. However, the terminal elimination rate constant (β) and the terminal half-life ($T_{1/2}$) were not significantly different (0.34 ± 0.15 hr⁻¹ and 2.68 ± 1.45 hr for natural caffeine, and 0.26 ± 0.14 hr⁻¹ and 3.25 ± 1.07 hr for synthetic caffeine, respectively). A similar finding was also observed with clearance (CL) and the apparent volume of distribution ($V_{d(\text{area})}$). For natural caffeine, CL was 1.85 ± 0.48 ml/min/kg and $V_{d(\text{area})}$ was 0.45 ± 0.34 L/kg. Whereas in synthetic caffeine CL was 1.57 ± 0.54 ml/min/kg and $V_{d(\text{area})}$ was 0.41 ± 0.12 L/kg.

A single oral administration of 200 mg caffeine from both natural and synthetic sources produced no significant adverse effects.