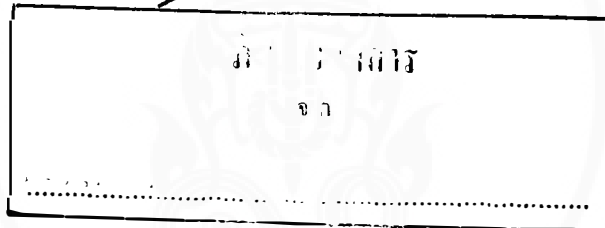




10 MAR 1995

THE STUDY OF PHARMACOKINETIC AND  
PHYSIOLOGICAL PROFILES OF CAFFEINE  
IN HEALTHY VOLUNTEERS

VARAPORN TAPNA



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF  
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE (PHARMACOLOGY)

IN  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY

1994

30577

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และผลในการออกฤทธิ์ทางสรีรวิทยาของสารคาเฟอีนในอาสาสมัครสุขภาพปกติ
ผู้วิจัย	วราภรณ์ ถาปนา
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	กำพล ศรีวัฒนกุล, พ.บ., ประ.ด. นัยพินิจ คชภักดี, Ph.D. กรองทอง ยวถาวร, ภ.บ., ประ.ด. กิตติมา ศรีวัฒนกุล, Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	29 กันยายน พ.ศ. 2537

#### บทคัดย่อ

ผลกระทบต่อสุขภาพของสารคาเฟอีนต่อกลุ่มผู้ใช้แรงงานเป็นปัญหาที่ได้รับการถกเถียงมากเรื่องหนึ่งในประเทศไทย และยังขาดข้อมูลที่จะใช้เป็นแนวทางในการกำหนดปริมาณการบริโภคสารคาเฟอีนที่เหมาะสม การวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของสารคาเฟอีน และผลทางสรีรวิทยาต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และคลื่นสมอง ภายหลังรับประทานสารคาเฟอีนสังเคราะห์ขนาด 200 มิลลิกรัม ในอาสาสมัคร 12 คน พบว่ามีความเข้มข้นของสารคาเฟอีนในพลาสมาสูงสุด =  $6.76 \pm 0.47$  ไมโครกรัม ต่อ มิลลิลิตร ระยะเวลาที่สารมีระดับในพลาสมาสูงสุด =  $0.54 \pm 0.07$  ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต =  $5.63 \pm 0.86$  ชั่วโมง พื้นที่ใต้กราฟ ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 8 ชั่วโมง =  $26.79 \pm 2.20$  ไมโครกรัม. ชั่วโมง ต่อ มิลลิลิตร พื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่เวลา 0 ถึง อินฟินิตี้ =  $45.10 \pm 7.90$  ไมโครกรัม. ชั่วโมง ต่อ มิลลิลิตร ค่าปริมาตรการกระจายตัว =  $0.53 \pm 0.02$  ลิตรต่อกิโลกรัม และอัตราการกำจัดยา =  $1.40 \pm 0.18$  มิลลิลิตร ต่อ นาที. กิโลกรัม ซึ่งผลจากการวิจัยครั้งนี้พบว่าทำให้สารคาเฟอีนทางปากมีการดูดซึมได้เร็ว มีการกระจายตัวของสารไปทั่วร่างกาย และสารนี้ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ค่อนข้างเร็ว

การศึกษาผลของสารคาเฟอีนต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจในอาสาสมัคร 10 คน พบว่าความดันซิสโตลิกเพิ่มขึ้น

ในช่วงเวลา 60 และ 150 นาที ส่วนความดันไดแอสโตลิก กับ ความดันเฉลี่ย เพิ่มขึ้นในช่วงเวลา 30 - 150 นาที เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาก่อนรับประทานสารคาเฟอีน แต่จะพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงทั้งนี้ผลของสารคาเฟอีนต่อหัวใจและหลอดเลือดอาจถูกกลไกที่ควบคุมการทำงานของระบบไหลเวียนของเลือดมีบทบาทเป็นตัวแปรที่สำคัญด้วย

ผลของสารคาเฟอีนต่อระบบประสาทส่วนกลางนั้นใช้ electroencephalogram (EEG) เป็นวิธีการตรวจสอบ และใช้ paired t-test วิเคราะห์ผลพบว่า มีการลดลงของคลื่นแอลฟาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงตาปิด (ความถี่ 8.00-12.50 เฮิรตซ์) ในช่วงตาเปิดคลื่นแอลฟาจะถูกเปลี่ยนเป็นคลื่นความถี่เร็วและไม่สม่ำเสมอ ปรากฏการณ์เปลี่ยนแปลงลักษณะของคลื่นแอลฟานี้สัมพันธ์กับอัตราการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของสารคาเฟอีนในพลาสมาและเห็นชัดเจนในอาสาสมัครที่รับประทานสารคาเฟอีนขนาด 400 มิลลิกรัม ไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะนี้ในอาสาสมัครที่รับประทานยาหลอก ส่วนคลื่นบีต่ำพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก

จากข้อมูลที่ได้บ่งบอกว่าสารคาเฟอีน 200 มิลลิกรัม มีผลเพิ่มความดันโลหิตในช่วงระยะเวลา 150 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่น่าจะมีความสำคัญทางคลินิก และมีผลทำให้ประสาทตื่นตัวเพิ่มขึ้นเล็กน้อยโดยไม่มีผลเหมือนยาในกลุ่มแอมเฟตามีน

Thesis Title                    The Study of Pharmacokinetic and  
   Physiological Profiles of Caffeine in Healthy  
   Volunteers.

Name                                Varaporn Tapna

Degree                             Master of Science (Pharmacology)

Thesis Supervisory Committee

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

Date of Graduation            29 September B.E. 2537 (1994)

### ABSTRACT

The effects of caffeine on the general health of hardworking labours have been considered as one of the health problems in Thailand. However, the information is still lacking for setting up the safe limit of exposure. This study was performed to determine the pharmacokinetic parameters of synthetic caffeine and the physiological effects of caffeine as determined by changes in blood pressure (BP), heart rate (HR) and electroencephalogram (EEG). The pharmacokinetic studies in 12 healthy male subjects indicated  $C_{\max} = 6.76 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\max} = 0.54 \pm 0.07 \text{ hr}$ ,  $T_{1/2} = 5.63 \pm 0.86 \text{ hr}$ ,  $\text{AUC}_{0 \rightarrow 8}$  and  $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$  were  $26.79 \pm 2.20$  and  $45.10 \pm 7.90 \mu\text{g.hr/ml}$ , respectively.  $V_d$  was  $0.53 \pm 0.02 \text{ l/kg}$  and  $\text{CL}$  was  $1.40 \pm 0.18 \text{ ml/min.kg}$ . The data suggest that caffeine is rapidly absorbed orally and

widely distributed in the body. It was also rapidly eliminated from the body.

Caffeine was shown in another group of 10 healthy male volunteers to significantly increase systolic BP at 60 min and 150 min after drug administration. Diastolic BP and mean arterial pressure showed a significantly progressive increase during 30-150 min after drug administration but no significant change in HR was demonstrated. This may be due to the fact that baroreceptor reflex is an important factor in controlling the HR.

The effects of caffeine on the CNS were determined by EEG and analysed by paired t-test. There was an indication of a caffeine effect in the form of a reduction of the amplitude ( $\mu\text{V}$ ) of the EEG recording especially that of the alpha activity E/C LMR (8.00-12.50 Hz). With the eyes opened, the alpha rhythm was replaced by fast, irregular low-voltage activity. This phenomenon is a characteristic of the arousal or alerting response and was shown to increase with oral administration of caffeine 400 mg, whereas this effect was not observed in the case of placebo. The changes in alpha activity correlated well with the rates of change in plasma caffeine concentration.

In conclusion, caffeine at the dose of 200 mg produced statistically but not clinically significant pressor response during the period of 150 min after drug administration and exerted mild arousal effect without any evidence of excessive central stimulation as being observed when amphetamine was given.