

Thesis Title Pharmacokinetics of Ganoderic Acids A and F After Oral Administration of Ling Zhi Preparation in Healthy Thai Male Volunteers

Author Miss Sasinun Sadjja

Degree Master of Science (Pharmacology)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Dr. Supanimit Teekachunhatean	Advisor
Assoc. Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Co-advisor
Assoc. Prof. Maleeya Manorot	Co-advisor
Assoc. Prof. Noppamas Rojanasthien	Co-advisor
Dr. Natthakarn Chiranthanut	Co-advisor

ABSTRACT

The objectives of the present study were to determine and compare the contents of ganoderic acids A and F in various Ling Zhi preparations available in Thailand, to evaluate the pharmacokinetics of both ganoderic acids after a single oral dose of water extract of MG2-strain Ling Zhi, as well as to assess the influence of food on the pharmacokinetics in 12 healthy Thai male volunteers. Seventeen samples of commercial Ling Zhi preparations were randomly purchased from different stores in Chiang Mai and Bangkok, Thailand. Each Ling Zhi preparation was given a sample code instead of its trade name. The investigated preparations included the sliced fruiting bodies (MG2FB) and the water extract of fruiting bodies of MG2-strain (MG2FB-WE) kindly provided from Muang Ngai Special Agricultural Project. The content of ganoderic acids A and F in all Ling Zhi preparations was determined by HPLC. The limits of quantification of ganoderic acids A and F were 2.21 and 2.03

$\mu\text{g/mL}$, respectively. In 19 investigated Ling Zhi preparations, NPN capsule had the highest content of total ganoderic acids A and F ($8,723.10 \pm 146.53 \mu\text{g/g}$), followed by MG2FB-WE ($3,980.01 \pm 28.34 \mu\text{g/g}$) and DXN-r ($2,625.77 \pm 26.04 \mu\text{g/g}$), respectively. GNO had the lowest content of total ganoderic acids A and F ($233.80 \pm 33.33 \mu\text{g/g}$). Ganoderic acid A was the major compound in most Ling Zhi preparations, except NPN capsule in which ganoderic acid F was the major compound. Neither ganoderic acid A nor F was detected in GEC, DXN-g capsules and powder of instant BNR. The total content of ganoderic acids in commercially available Ling Zhi preparations was not statistically correlated with their price. The pharmacokinetic study was conducted as a single-dose, open-label, randomized, two-phase crossover study with at least 2-wk washout period. Each subject was randomly assigned to receive a single oral dose of 3,000 mg of MG2FB-WE in granular formulation dissolved in 200 mL of warm water, either under fasted condition, or immediately after a standard breakfast (fed condition). Blood samples were collected immediately before and at 5, 10, 15, 30, 45, 60 min, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6 and 8 h after administration. Plasma ganoderic acids A and F concentrations were determined by using LC-MS technique. The lower limits of quantification of both ganoderic acids A and F were 0.50 ng/mL. Pharmacokinetic study investigating a single oral administration of MG2FB-WE under fasted condition showed that both ganoderic acids reached their T_{max} at approximately 30 min and had a very short elimination $t_{1/2}$ of 37.20 min for ganoderic acid A and 28.80 min for ganoderic acid F. Co-administration with food produced statistically significant reduction in C_{max} , and prolongation in T_{max} without significant changes in AUC_{0-8} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ of ganoderic acid A. However, the presence of food markedly impeded the absorption that plasma concentrations of ganoderic acid F could not be measured. In conclusion, the contents of ganoderic acids A and F varied considerably among investigated Ling Zhi preparations. The pharmacokinetic profile of both ganoderic acids under fasted condition was characterized by rapid absorption from the gastrointestinal tract and a short elimination half-life. Food had a significant delay in the rate but no effect in the extent of ganoderic acid A absorption. However, concomitant food intake severely decreased both rate and extent of ganoderic acid F absorption. Therefore, Ling Zhi preparation should not be taken with food.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ เกษษชลนศาสตร์ของกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟ หลังการรับประทาน
ผลิตภัณฑ์เห็ดหลินจือในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

ผู้เขียน นางสาว ศศินันท์ สัจจา

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ.ดร.นพ. ศุภนิมิต ทิมชุมหะเถียร

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

รศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

รศ.พญ. มาลียาม โนโรด

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

รศ.พญ. นพมาศ โรจนเสถียร

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ดร. ณัฐกานต์ จิรัธธนัฐ

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจวัดและเปรียบเทียบปริมาณของกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟในผลิตภัณฑ์เห็ดหลินจือต่างๆ ที่จำหน่ายในประเทศไทย ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของกาโนเดอริกแอซิดทั้งสองหลังการรับประทานสารสกัดน้ำของเห็ดหลินจือสายพันธุ์ MG2 แบบครั้งเดียวรวมถึงประเมินอิทธิพลของอาหารต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดีจำนวน 12 คน วิธีดำเนินการศึกษาเริ่มจากสุ่มซื้อตัวอย่างผลิตภัณฑ์เห็ดหลินจือที่เตรียมในรูปแบบแตกต่างกันจำนวน 17 ผลิตภัณฑ์จากแหล่งจำหน่ายในจังหวัดเชียงใหม่และกรุงเทพฯ ประเทศไทย ซึ่งแต่ละผลิตภัณฑ์จะได้รับการตั้งรหัสเพื่อใช้เรียกแทนชื่อการค้า นอกจากนี้ยังได้นำตัวอย่างผลิตภัณฑ์ดอกเห็ดอบแห้งฝาน (MG2FB) และสารสกัดน้ำจากดอกเห็ดหลินจือสายพันธุ์ MG2 (MG2FB-WE) ของโครงการพิเศษสวนเกษตรเมืองงายฯ มารวมไว้ในการศึกษาครั้งนี้ด้วย ผลิตภัณฑ์เห็ดหลินจือแต่ละตัวอย่างจะถูกนำมาตรวจวัดปริมาณของกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟโดยใช้วิธี โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง ซึ่งเทคนิคการตรวจวัดดังกล่าวมีค่าขีดจำกัดของการวิเคราะห์ปริมาณของกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟเท่ากับ 2.21 และ 2.03 ไมโครกรัมต่อ

มิลลิลิตร ตามลำดับ จาก 19 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์เห็ดหลินจือที่ทำการศึกษาพบว่าแคปซูล NPN มีปริมาณรวมของกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟสูงที่สุด ($8,723.10 \pm 146.53$ ไมโครกรัมต่อกรัม) รองลงมาคือสารสกัด MG2FB-WE ($3,980.01 \pm 28.34$ ไมโครกรัมต่อกรัม) และแคปซูล DXN-r ($2,625.77 \pm 26.04$ ไมโครกรัมต่อกรัม) ตามลำดับ ขณะที่ชาชงผสมเห็ดหลินจือ GNO มีปริมาณรวมของกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟต่ำที่สุด (233.80 ± 33.33 ไมโครกรัมต่อกรัม) ทั้งนี้กาโนเดอริกแอซิดเอเป็นสารหลักที่พบในผลิตภัณฑ์เห็ดหลินจือที่ทำการศึกษา ยกเว้นแคปซูล NPN ที่มีปริมาณของกาโนเดอริกแอซิดเอสูงกว่า อย่างไรก็ตาม ไม่พบสารสำคัญทั้งสองชนิดในแคปซูล GEC, DXN-g และเครื่องดื่มเห็ดหลินจือผงสำเร็จ BNR ทั้งนี้ปริมาณรวมของกาโนเดอริกแอซิดดังกล่าวไม่มีความสัมพันธ์กับราคาของผลิตภัณฑ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์มีรูปแบบการให้เพียงครั้งเดียว แบบเปิดฉลาก ลุ่มแบ่ง และข้ามสลับ ซึ่งแบ่งเป็น 2 ช่วงการศึกษา โดยเว้นระยะห่างของแต่ละช่วงการศึกษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ อาสาสมัครแต่ละคนจะถูกสุ่มให้ได้รับสารสกัด MG2FB-WE ในรูปแบบแกรนูลขนาด 3,000 มิลลิกรัม ละลายในน้ำอุ่น ปริมาตร 200 มิลลิลิตร แบบครั้งเดียว ในขณะที่ท้องว่างหรือรับประทานหลังอาหารเข้ามาตรฐานทันที อาสาสมัครจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดก่อนการรับประทานสารสกัด MG2FB-WE และหลังการรับประทานในนาที่ที่ 5, 10, 15, 30, 45, และ 60, ในชั่วโมงที่ 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, และ 8 ตามลำดับ ตัวอย่างเลือดที่ได้จะถูกนำไปตรวจวัดระดับของกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟด้วยวิธีลิควิด โครมาโทกราฟี-แมสสเปกโตรเมทรี ซึ่งวิธีดังกล่าวมีค่าขีดจำกัดต่ำสุดของการวิเคราะห์ปริมาณของกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟเท่ากับ 0.50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการรับประทานสารสกัด MG2FB-WE ตอนท้องว่างพบว่ากาโนเดอริกแอซิดทั้งสองมีค่าเวลาที่ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดประมาณ 30 นาที และมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น โดยค่าครึ่งชีวิตของกาโนเดอริกแอซิดเอเท่ากับ 37.20 นาทีและของกาโนเดอริกแอซิดเอฟเท่ากับ 28.80 นาที การรับประทานสารสกัด MG2FB-WE ร่วมกับอาหารมีผลทำให้ค่าความเข้มข้นสูงสุดของกาโนเดอริกแอซิดเอในพลาสมาลดลงและชะลอเวลาที่ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของกาโนเดอริกแอซิดเอในพลาสมาทั้งเวลาที่ 0 ถึง 8 และ 0 ถึงสอง ไข้อย่างไรก็ตาม อาหารลดการดูดซึมของกาโนเดอริกแอซิดเออย่างมากจนทำให้ไม่สามารถวัดความเข้มข้นของสารนี้ในพลาสมาได้เลย สรุปได้ว่าปริมาณกาโนเดอริกแอซิดเอและเอฟในผลิตภัณฑ์เห็ดหลินจือต่างๆ ที่นำมาศึกษาแตกต่างกันอย่างมาก เภสัชจลนศาสตร์ที่สภาวะท้องว่างพบว่ากาโนเดอริกแอซิดทั้งสองมีการดูดซึมเร็วจากระบบทางเดินอาหารและมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น อาหารมีผลชะลออัตราการดูดซึม โดยไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมของกาโนเดอริกแอซิดเอ อย่างไรก็ตามอาหารมีแนวโน้มที่จะลดทั้งอัตราและปริมาณการดูดซึมของกาโนเดอริกแอซิดเอฟ ดังนั้นจึงไม่ควรรับประทานผลิตภัณฑ์เห็ดหลินจือพร้อมอาหาร