

CAFEINE A LIBERATION PROLONGEE : UNE CONTRE-MESURE PHARMACOLOGIQUE EFFICACE

SLOW RELEASE CAFFEINE : A VALID PHARMACOLOGICAL COUNTERMEASURE

Méd. Princ. B.Sicard*, Méd. en Chef D.Lagarde**, Mlle D.Batejat**, Mme F.Chauffard***, Mr M.Enslen*** et Mr P.Tachon***.

*Force d'Action Navale, 83800 Toulon Naval, France,

IMASSA-CERMA, Brétigny-sur-Orge, FR, *NESTEC, Lausanne, Suisse.

RESUME

Les opérations continues, les déploiements aériens rapides, les veilles de nuit, sont source de privation de sommeil et de désynchronisation qui peuvent induire fatigue et dégradation des performances. Dans de telles circonstances la caféine peut être une Contre-Mesure efficace. Nous avons évalué une forme de Caféine à libération prolongée, qui retarde et diminue le pic maximum de concentration de caféine circulante. Une première expérimentation réalisée en double aveugle contre placebo, chez 120 hommes jeunes, a permis d'étudier la tolérance d'une dose unique de 600 mg de cette Caféine, en dehors de toute privation de sommeil. Les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas influencés par le phénotype d'acétylation des sujets, ni par leurs habitudes de consommation de café. Seules la quiétude et la qualité de l'endormissement étaient altérées chez ces sujets bien reposés. Dans une seconde étude, nous avons évalué en 4 séances les effets sur la vigilance et les performances de différentes doses (150, 300 et 600 mg) de cette Caféine LP et d'un placebo chez 12 hommes et 12 femmes en situation de privation de sommeil. La vivacité et les performances des sujets ont été améliorées par la Caféine à libération prolongée. La sensibilité plus importante des femmes au traitement est à rapprocher d'une plus grande susceptibilité à la privation de sommeil, et aux taux de caféine circulants plus élevés, corrélés avec un poids moyen inférieur et la prise de contraceptifs oraux. L'utilisation de 300 mg de cette Caféine LP chez des sujets en situation de privation de sommeil améliore donc significativement les performances, et offre une tolérance et une acceptation certainement supérieure aux autres types de psychostimulants tels que les amphétamines.

1. INTRODUCTION

La caféine est largement utilisée comme psychostimulant dans des situations de privation de sommeil, de fatigue, de désynchronisation des rythmes biologiques (décalage horaire, travail de nuit). Alors que des psychostimulants plus puissants existent, elle est préconisée et utilisée dans des opérations militaires (1). Nous avons évalué une nouvelle forme de Caféine à libération prolongée (LP). Comparée à une caféine en solution, cette Caféine LP

présente un pic de concentration plasmatique significativement réduit et retardé (Tableau I) (2). Une première étude réalisée chez 120 sujets masculins, sans privation de sommeil, nous a permis d'affiner la pharmacocinétique et de tester la tolérance de 600 mg de cette Caféine LP. Une deuxième expérimentation chez 12 hommes et 12 femmes, avec privation de sommeil, évaluait les effets sur la vigilance, l'humeur et les performances psychomotrices de 150 mg, 300 mg et 600 mg de Caféine LP.

Tableau I: pharmacocinétique de la caféine à libération prolongée. Moyenne \pm sem.

caféine 300 mg /60Kg	C _{max} µg/ml plasma	T _{max} h	T ½ h	AUC µg/ml plasma h
solution aqueuse	6.9 \pm 0.3	1.2 \pm 0.2	5.4 \pm 0.6	57.8 \pm 4.9
libération prolongée	5.5 \pm 0.3 p < 0.05	4.1 \pm 0.3 p < 0.05	5.1 \pm 0.6	54.2 \pm 6.4

2. SANS PRIVATION DE SOMMEIL

L'étude effectuée en double aveugle avec deux groupes parallèles comparait en dose unique 600 mg de caféine LP à un placebo. Les 120 marins, volontaires, caucasiens, de sexe masculin, étaient répartis en deux groupes randomisés: 100 dans le groupe caféine et 20 dans le groupe placebo. Leur âge était compris entre 18 et 26 ans (moyen 21.2 ans), leur poids entre 52 et 100 kg (moyen 70.7), et leur taille moyenne était de 176.8 cm (compris entre 159 et 200). Le métabolisme de la caféine étant presque exclusivement hépatique, leur phénotype d'acétylation a été déterminé avant l'essai. La répartition en 51 % d'acétylateurs lents et 49 % d'acétylateurs rapides était conforme aux données biographiques connues chez les caucasiens (3).

2.1 protocole

Après une nuit normale, les sujets prenaient à 07h00, à jeun, soit le placebo, soit 600 mg de Caféine LP. Les taux plasmatiques de caféine étaient estimés par des dosages salivaires répétés, le ratio caféine salivaire/plasmatique étant de 0.74 \pm 0.08 (4). La vigilance, l'humeur et le sommeil étaient évalués par les échelles visuelles analogiques de Bond et Lader jusqu'à 24 h après la prise du traitement (5).

2.2 Résultats (5)

Effets indésirables

Seulement trois sujets ont présenté des effets indésirables: un cas avec le placebo (asthénie aiguë) et deux avec la caféine (nausées, tremblements des extrémités). Ces effets sont apparus dans les quatre heures après la prise et ont disparu spontanément en moins de deux heures.

Pharmacocinétique

Les habitudes de consommation de caféine et le phénotype d'acétylation n'ont pas influencé les paramètres pharmacocinétiques de la Caféine LP. Les fumeurs de tabac habituels avaient des taux salivaires de caféine significativement diminués par rapport aux non-fumeurs.

Vigilance, humeur et sommeil

Il n'est pas apparu de différence dans les deux groupes pour la **vivacité** et le **bien-être**. Seul un item sur les neuf qui composent le facteur vivacité montrait une augmentation de l'éveil 5 heures après la prise de Caféine LP. Les sujets du groupe placebo présentaient un score de **quiétude** supérieur aux sujets sous Caféine LP, 2, 5 et 10 heures après la prise du traitement. Les taux salivaires de caféine étaient corrélés avec ce facteur quiétude ($p < 0.01$), mais indépendant de la vivacité et du bien-être. L'endormissement était meilleur pour les sujets du groupe placebo. La qualité du sommeil, le nombre de réveils nocturnes et la qualité de l'endormissement n'ont pas été influencés par le traitement.

La prise unique de 600 mg de Caféine LP est donc bien tolérée chez des hommes jeunes sans privation de sommeil. Le phénotype d'acétylation et les habitudes de consommation de café n'influencent pas la pharmacocinétique, contrairement au tabac. Il convient donc d'évaluer les effets de cette Caféine LP dans une population mixte, avec privation de sommeil. L'influence des contraceptifs oraux qui augmentent la demi-vie et le C_{max} de la caféine pourra être ainsi étudiée.

3. AVEC PRIVATION DE SOMMEIL

Cette expérimentation réalisée en double aveugle et selon un plan croisé avait pour but de comparer 3 dosages de Caféine LP (150 mg, 300 mg et 600 mg) à un placebo. Les 24 sujets, 12 femmes, toutes sous contraceptifs oraux, et 12 hommes se sont volontairement soumis à une session d'apprentissage des tests suivie de quatre séances expérimentales, une pour chaque dose (Caféine LP ou placebo). Une fenêtre thérapeutique de 5 à 10 jours séparait les séances. Les sujets, tous caucasiens, étaient âgés de 18 à 38 ans (moyenne 24.4: 24.5 chez les hommes et 24.3 chez les femmes) et présentaient un poids moyen de 68 kg (hommes 76.7 kg et femmes 59.3 kg) et une taille moyenne de 171 cm (177 pour les hommes et 165 pour les femmes). La répartition des fumeurs était égale dans les deux sexes, 10 sujets étaient non fumeurs.

3.1 protocole

Les sujets se présentaient le premier jour (J1) à 06h00 au centre où se déroulait l'essai, et étaient maintenu éveillés jusqu'au lendemain 17h30 (J2), marquant la fin des tests. Ils pouvaient alors rentrer chez eux pour une nuit de récupération, et revenaient le lendemain (J3) à 08h00 pour une dernière évaluation. Ils prenaient le traitement (Caféine LP 150, 300 ou 600 mg, ou placebo) au temps H0, qui était décalé de 30 minutes entre 00h00 et 01h30 (J2) afin de séparer les sujets en quatre équipes. Trois séries de tests de 90 minutes chacune étaient administrées à H2, H9, et H13, soit une privation de sommeil de 34 h maximum à la fin de la dernière épreuve de J2. Chaque série de test comprenait des tests psychomoteurs, forme réduite de la Standardized Tests for Research with Environmental (STRES) battery (6), une mesure électroencéphalographique de la latence d'endormissement (MSLT) pendant 20 minutes maximum, et des échelles visuelles analogiques évaluant subjectivement la vigilance et l'humeur. Des mesures de fréquence cardiaque, de pression artérielle et des prélèvements salivaires pour doser la caféine circulante étaient effectués de H0 à H15, et à H32 (J3).

3.2 résultats

Effets indésirables

Parmi les 24 sujets, huit dont un homme, ont présenté des effets indésirables. Sous placebo, des nausées et vomissements sont apparus chez deux femmes, entre H1 et H6. Ces symptômes ont nécessité l'administration de paracétamol et métoclopramide chez l'une d'elle. Sous Caféine LP 150 mg, trois sujets féminins ont rapportés des tremblements discrets (H3 à H9) ou des palpitations (H3 à H42). Sous 300 mg de Caféine LP, un homme s'est plaint de troubles digestifs légers entre H11 et H14, et quatre femmes ont présenté des signes fonctionnels à type de tremblements, nausées, palpitations, entre H1.5 et H18. Durant la séance avec prise de 600 mg de Caféine LP, le même sujet masculin et deux femmes se sont plaints du même type de symptômes mineurs et transitoires que précédemment.

paramètres hémodynamiques

La fréquence cardiaque et la pression artérielle fluctuaient au cours de la journée, mais il n'y avait aucune différence entre les groupes thérapeutiques.

Pharmacocinétique

Les paramètres cinétiques de la Caféine LP sont reportés dans le tableau II. Les femmes présentaient un pic de concentration salivaire (C_{max}) de caféine et une biodisponibilité (AUC) significativement plus élevés que les hommes. La demi-vie ($T_{1/2}$) était équivalente dans les deux sexes pour la dose de 150 mg, mais elle significativement rallongée chez les femmes aux doses de 300 et 600 mg. Toutes ces différences statistiques sont retrouvées si on intègre la différence de poids et que l'on retrace les courbes cinétiques en ramenant les sujets à un poids identique. Cette élimination retardée de la Caféine LP chez la femme est à rapporter à la prise d'oestrogénostatifs.

Tableau II. paramètres cinétiques salivaires de la
Caféine à libération prolongée. moyenne \pm sem.

Caféine LP		C _{max} µg/ml salive	AUC µg/ml.h salive	T _½ h
150mg	hommes	1.3 \pm 0.08	16.9 \pm 2.44	5.9 \pm 0.67
	femmes	2.1 \pm 0.21	29.3 \pm 4.77	6.0 \pm 0.53
	h + f	1.7 \pm 0.14	23.1 \pm 2.44	5.9 \pm 0.42
300mg	hommes	2.4 \pm 0.18	30.3 \pm 3.49	4.8 \pm 0.32
	femmes	4.7 \pm 0.36	77.6 \pm 9.77	7.6 \pm 0.87
	h + f	3.5 \pm 0.30	53.9 \pm 7.07	6.2 \pm 0.54
600mg	hommes	5.4 \pm 0.38	69.5 \pm 7.12	4.5 \pm 0.49
	femmes	9.4 \pm 0.71	144.3 \pm 22.6	6.4 \pm 0.80
	h + f	7.4 \pm 0.58	106.9 \pm 14.0	5.4 \pm 0.50

Latence d'endormissement

Les temps d'endormissements sont reportés dans le tableau III. L'analyse de variance indique qu'il y a un effet significatif du facteur traitement ($p < 0.01$) et du facteur horaire ($p < 0.0001$) tous sujets et horaires confondus.

Tableau III. Temps d'endormissements (MSLT)
mesurés en minutes et secondes.

horaires H 0 = prise traitement	placebo	LP 150 mg	LP 300 mg	LP 600 mg
H 2.5	6:05 \pm	9:00 \pm	11:40 \pm	10:20 \pm
moy \pm sem	1:50	1:58	1:02	1:54
H 9.5	3:22 \pm	3:30 \pm	4:40 \pm	5:40 \pm
moy \pm sem	0:45	0:15	0:18	1:08
H 13.5	2:50 \pm	2:30 \pm	4:30 \pm	4:40 \pm
moy \pm sem	0:49	0:39	0:56	0:16

Tests psychomoteurs (STRES Battery)

Trois critères de réponse ont été pris en compte pour les différents tests: temps de réponse moyen pour les bonnes réponses, pourcentage d'erreurs et de non-réponses. A l'exception du traitement mathématique, dont les scores n'étaient pas significativement différents entre le placebo et la Caféine LP, les autres tests (raisonnement grammatical, traitement spatial, recherche en mémoire, poursuite, double tâche poursuite-mémoire) révélaient un effet significatif de la caféine, toujours dans le sens d'une amélioration. Pour certains tests il y avait un effet sexe lors de la session sous placebo avec des performances plus dégradées chez les femmes pour le raisonnement grammatical, le traitement spatial et la double tâche. Avec la Caféine LP, les femmes présentaient un plus grand nombre d'améliorations significatives ($p < 0.10$) des performances que les hommes. Chez l'homme, la majorité des améliorations se situaient à la séance H9, et chez la femme à H9 et H13 (tableau IV).

Tableau IV. Distribution des améliorations ($p < 0.10$)
selon les séances des tests de performance.

H 0 = prise du traitement	H 2	H 9	H 13
hommes	8 % (3/38)	61 % (23/38)	31 % (12/38)
femmes	18 % (12/68)	40 % (27/68)	42 % (29/68)

(nombre d'améliorations à une heure donnée /
nombre total d'améliorations toutes heures
confondues)

Chez l'homme et la femme, le nombre d'améliorations augmentait avec la dose de Caféine LP. La proportion des améliorations était sensiblement la même à la dose prescrite de 300 mg (Tableau V).

Tableau V. Distribution des améliorations des
performances ($p < 0.10$) selon les doses de caféine
LP.

doses de caféine LP	150 mg	300 mg	600 mg
hommes	11 % (4/38)	26 % (10/38)	63 % (24/38)
femmes	19 % (13/68)	29 % (20/68)	51 % (35/68)

(nombre d'améliorations à une dose donnée /
nombre total d'améliorations toutes doses
confondues)

Vigilance, humeur et sommeil

Sous placebo les sujets féminins ont rapporté par l'intermédiaire des échelles visuelles analogiques des sensations de **quiétude** et de **bien-être** équivalentes aux sujets masculins, alors que la **vivacité** était significativement dégradée. Tous sujets confondus, la **vivacité** était améliorée par le traitement. Cette amélioration prédominait lors de l'autoévaluation réalisée à H3, comparée à H10 et H14, et était corrélée avec la dose de Caféine LP. L'influence du traitement et du temps sur les items qui composent les facteurs **quiétude** et **Bien-être** était contrastée.

La durée moyenne du sommeil lors de la nuit de récupération était augmentée par rapport à la nuit de référence. Les latences d'endormissement étaient plus courtes que lors du sommeil de référence, mais il n'y avait pas d'effet traitement. La qualité du sommeil moins bonne lors de la nuit de récupération, n'était pas influencée par le traitement. Sous caféine le réveil était plus précoce que sous placebo, mais pas plus difficile.

4. CONCLUSIONS

Cette dernière étude, en situation de privation de sommeil de 20 à 34 heures, confirme la bonne tolérance de cette forme de Caféine à libération prolongée. La récupération des sujets n'est pas pénalisée. Les performances et la vigilance sont améliorées, avec un effet sur les performances plus prononcé pour les tâches complexes et retardé par rapport à la perception de l'augmentation de la vigilance. Les améliorations des performances sont corrélées avec les taux de caféine circulant et sont d'autant plus importantes que la détérioration de la vigilance engendrée par la privation de sommeil est prononcée. L'efficacité plus prolongée et à des doses plus faibles de la Caféine LP chez les femmes semble être multifactorielle. Les femmes dans nos conditions expérimentales sont plus sensibles que les hommes à la privation de sommeil, et du fait d'un poids corporel inférieur et de la prise d'oestrogènes présentait des taux de caféine circulant plus élevés. L'utilisation en dose unique de 300 mg de Caféine à

libération prolongée semble suffisante pour allier maintien de la vigilance et des performances en situation de privation de sommeil et bonne tolérance clinique. Contrairement aux psychostimulants type amphétamines ou à l'eugrégorique modafinil, le café est largement consommé dans le monde, ainsi la Caféine LP bénéficie d'un a priori culturel favorable, qui ne peut que faciliter

l'emploi d'un tel produit. Cette forme de caféine représente donc une contre-mesure pharmacologique efficace pour lutter contre les troubles de la vigilance en situation de privation de sommeil ou de désynchronisation, et adaptée à l'environnement opérationnel.

REFERENCES

1. Belland KM, Bissel C. A subjective study of fatigue during Navy flight operation over Southern Iraq: Operation Southern Watch. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65:557-61.
2. Sicard BA, Perault MC, Enslin M, Chauffard F, Vandet B, Tachon P. The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67:859-62.
3. Kalow W. Variability of caffeine metabolism in humans. *Drug Res* 1985; 35:319-24.
4. Newton R, Broughton LJ, Lind MJ, Morrison PJ, Rogers HJ, Bradbrook ID. Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:40-5.
5. Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 1974; 47:211-8.
6. Lagarde D, Batejat D, Cizeau J, Anton G, Chalon S, Pradella S. Evaluation des états de vigilance chez le sujet humain. *Médecine Aéronautique et Spatiale* 1991; 117:111-20.

SLOW RELEASE CAFFEINE : A VALID PHARMACOLOGICAL COUNTERMEASURE

Méd. Princ. B.Sicard*, Méd. en Chef D.Lagarde**, Mlle D.Batejat**, Mme F.Chauffard***,
Mr M.Enslen*** et Mr P.Tachon***.

*Force d'Action Navale, 83800 Toulon Naval, France,

IMASSA-CERMA, Brétigny-sur-Orge, FR, *NESTEC, Lausanne, Suisse.

ABSTRACT

Sleep deprivation and desynchronization due to night watch, continuous operations or jet lag induce sleepiness and a decrement in performances: studies have shown that caffeine can be an effective countermeasure in such circumstances. We evaluated a slow release caffeine (SRC), which delays the mean peak plasma concentration and lowers the plasmatic C_{max}. Tolerance of 600 mg SRC was assessed in a double-blind, placebo controlled, parallel-group study, involving 120 young adult males. This single dose of SRC was well tolerated by these rested subjects. Pharmacokinetic parameters were not influenced by acetylator status or caffeine use; however calmness and sleep onset were disturbed. Then in another experiment we evaluated in four sessions, 150, 300, 600 mg SRC and a placebo in 24 sleep deprived male and female subjects. Alertness and psychomotor performance were enhanced in both sex. The higher sensitivity to caffeine doses observed in the female group was related to greater susceptibility to sleep deprivation, and to increased salivary caffeine levels correlated with inferior body weight and use of oral contraceptives. Therefore the use of 300 mg SRC by fatigued subjects may significantly improve alertness and performance, with a wider acceptance and tolerance than other psychostimulants like dextroamphetamine.

1. INTRODUCTION

As a psychostimulant, caffeine has been widely used in situation of sleep deprivation, fatigue, and circadian desynchronization. Due to its acceptance and safety (1), it is recommended by the military during continuous operations, even if more efficient performance maintenance medications are available. The present studies evaluate a new Slow Release Caffeine (SRC). Compared to an aqueous solution of caffeine, this SRC increases the mean delay to peak plasma concentration (T_{max}) and lowers the C_{max} (peak drug concentration) (Table I) (2). At first we evaluated the pharmacokinetics and tolerance of a single oral administration of 600 mg SRC, on 120 young healthy male adults, without sleep deprivation. Then we experimented 150 mg, 300 mg and 600 mg SRC on 12 male and 12 female sleep deprived subjects. Effects on blood pressure, pulse, mood, alertness and performance were monitored.

Table I: Caffeine pharmacokinetic parameters: aqueous solution and Slow Release. Mean \pm sem.

caffeine 300 mg /60Kg	C _{max} µg/ml plasma	T _{max} h	T _{1/2} h	AUC µg/ml plasma h
aqueous solution	6.9 \pm 0.3	1.2 \pm 0.2	5.4 \pm 0.6	57.8 \pm 4.9
slow release	5.5 \pm 0.3 p < 0.05	4.1 \pm 0.3 p < 0.05	5.1 \pm 0.6	54.2 \pm 6.4

2. WITHOUT SLEEP DEPRIVATION

In this double blind, parallel-group study, 120 enlisted male Caucasian sailors, who volunteered, were randomly assigned either to a caffeine (100 subjects) or a placebo (20 subjects) group. Ages ranked from 18-26 yr (mean: 21.2), weights from 52-100 kg (mean: 70.7) and heights from 159-200 cm (mean: 176.8). In order to evaluate their caffeine metabolism, virtually confined to the liver, acetylation phenotype of all subjects was determined. Our population consisted of 51 % slow acetylators and 49 % rapid acetylators, ratio consistent with the proportion of acetylator phenotypes known in Caucasian population (3).

2.1 protocol

After a normal night, at 0700 hours each subject took either placebo, or 600 mg of SRC, on an empty stomach. Circulating caffeine was estimated by salivary caffeine assays performed on recurrent salivary samples. The concentration of caffeine in saliva is correlated with plasmatic caffeine in a ratio of 0.74 ± 0.08 (4). Mood, alertness and subjective sleep were evaluated by repeated Bond and Lader analog scales (VAS) and sleep questionnaire up to 24 h after treatment (5).

2.2 Results (5)

Adverse events

Subjects reported 3 adverse events: 1 with placebo (acute fatigue) and 2 with SRC (nausea, hand tremor). They appeared within 4 h of drug intake and spontaneously ceased in less than 2 h.

Pharmacokinetics

Caffeine habits and acetylator status did not influence pharmacokinetic parameters of SRC. Compared to non smokers, habitual tobacco users had lower circulating caffeine levels.

Mood, alertness and sleep

Between placebo and SRC group, there were no significant differences for alertness and contentedness. Only one alertness rating item indicated a significant awakening effect 5 h after treatment. Calmness was significantly increased in placebo subjects 2, 5 and 10 h after treatment intake. Salivary caffeine levels were correlated with calmness ($p < 0.01$), whereas alertness and contentedness had no significant relationship with caffeine ratio. Sleep onset was scored better for placebo subjects. No significant differences appeared for quality of sleep, number of awakenings and quality of sleep onset. A single oral dose of 600 mg of SRC is therefore well tolerated in young male adults, without sleep deprivation. Smoking tobacco influenced the pharmacokinetic parameters, whereas acetylator phenotypes and caffeine habits did not significantly modify them. Further evaluation must be done in order to evaluate the effects of this SRC in sleep deprived subjects, including female using oral contraceptives known to prolong caffeine half life.

3. WITH SLEEP DEPRIVATION

The main purpose of this double blind, placebo controlled, crossover Latin square design study, was to evaluate 3 doses of SRC (150 mg, 300 mg and 600 mg). The 24 Caucasian subjects, 12 female adults using oral contraceptives, and 12 male volunteers, were submitted to 4 sessions, each with a different treatment. The sessions were separated by 5 to 10 days wash-out period. Ages ranged from 18-38 yr (mean: 24.4, 24.5 in male group and 24.3 in female group), mean weight was 68 kg (males 76.7 kg and females 59.3 kg) and mean heights was 171 cm (177 in males and 165 in females). Smoking habits were recorded, and smoker/non smoker ratio was the same in female and male (10 subjects were non smokers).

3.1 protocol

Subjects came at the laboratory on day 1 (D1) at 0600 h and were maintained awake until the end of the session on D2 at 1730 h. Then they were allowed to go back to their home for a recovery night, and had to come back to the laboratory on D3 at 0800 h for the last tests. They took the treatment (SRC 150, 300 or 600 mg, or placebo) at time zero (H0), which took place between 0000 h and 0130 h every 30 minutes (D2) in order to separate the different groups of subjects. Three tests sessions, each one lasting 90 minutes, were administered at H2, H9 and H13. By the end of the last test sessions on D2, the subjects had a 34 h maximum sleep deprivation. Each tests session included psychomotor tests, short version of the Standardized Tests for Research with Environmental Stressors (STRES) battery (6), a multiple sleep latency test (MSLT) with EEG recording, conducted during a maximum of 20 minutes, and visual analog scales to assess mood and alertness. From H0 to H15 (D2) and at H32 (D3) blood pressure and heart rate were monitored and salivary samples obtained to assess cardio vascular tolerance and circulating caffeine levels.

3.2 results

Adverse events

Seven female and one male subjects presented adverse events. With placebo, nausea and vomiting occurred in 2 female volunteers, between H1 and H6; one received paracetamol and metoclopramide to control the symptoms. With SRC 150 mg, 3 female subjects reported moderate tremors (H3 to H9) or palpitations (H3 to H42). With SRC 300 mg, one man complained of mild gastrointestinal disorders between H11 and H14, and 4 female subjects reported tremor, nausea, palpitations between H1.5 and H18. During the 600 mg SRC session, one male and 2 female subjects had the same minor temporary side effects.

Cardio vascular parameters

Variation of heart rate and blood pressure was not influenced by SRC.

Pharmacokinetic

Pharmacokinetic parameters are reported in table II. Women had a salivary peak drug concentration (C_{max}) and bioavailability (AUC) higher than men. Half life ($T_{1/2}$) was much the same in both sexes for the 150 mg SRC dose, and was longer in female for SRC 300 and 600 mg. These statistical differences remained after compensation for weight. This delayed caffeine elimination is related to the oral contraceptives intake.

Table II. SRC salivary pharmacokinetic parameters. mean \pm sem.

SRC		C_{max} $\mu\text{g/ml}$ salivary	AUC $\mu\text{g/ml.h}$ salivary	$T_{1/2}$ h
150mg	males	1.3 \pm 0.08	16.9 \pm 2.44	5.9 \pm 0.67
	females	2.1 \pm 0.21	29.3 \pm 4.77	6.0 \pm 0.53
	m + f	1.7 \pm 0.14	23.1 \pm 2.44	5.9 \pm 0.42
300mg	males	2.4 \pm 0.18	30.3 \pm 3.49	4.8 \pm 0.32
	females	4.7 \pm 0.36	77.6 \pm 9.77	7.6 \pm 0.87
	m + f	3.5 \pm 0.30	53.9 \pm 7.07	6.2 \pm 0.54
600mg	males	5.4 \pm 0.38	69.5 \pm 7.12	4.5 \pm 0.49
	females	9.4 \pm 0.71	144.3 \pm 22.6	6.4 \pm 0.80
	m + f	7.4 \pm 0.58	106.9 \pm 14.0	5.4 \pm 0.50

Sleep latency

Sleep latency is reported in table III. There is a significant treatment ($p < 0.01$) and time ($p < 0.0001$) effect.

Table III. Multiple Sleep Latency Test (MSLT) in minutes and seconds.

time	placebo	SRC 150 mg	SRC 300 mg	SRC 600 mg
H 0 = drug intake				
H 2.5 mean \pm sem	6:05 \pm 1:50	9:00 \pm 1:58	11:40 \pm 1:02	10:20 \pm 1:54
H 9.5 mean \pm sem	3:22 \pm 0:45	3:30 \pm 0:15	4:40 \pm 0:18	5:40 \pm 1:08
H 13.5 mean \pm sem	2:50 \pm 0:49	2:30 \pm 0:39	4:30 \pm 0:56	4:40 \pm 0:16

Psychomotor tests (STRES Battery)

Performance was evaluated by mean response time, error levels and no response ratio. Mathematical processing scores were not essentially different between placebo and SRC. However in all the other tests (grammatical reasoning task, spatial processing, memory search, unstable tracking, dual task tracking -memory search) performance was improved by SRC. Female subjects exhibited a decrement of performance for grammatical reasoning, spatial processing and dual task with placebo, whereas their scores with SRC showed greater significant improvement ($p < 0.10$) than their male counterpart. Most of performance improvements occurred at H9 in men and at H9 and H13 in women (table IV).

Table IV. performance improvement distribution within the 3 different test sessions. ($p < 0.10$)

H 0=drug intake	H 2	H 9	H 13
males	8 % (3/38)	61 % (23/38)	31 % (12/38)
females	18 % (12/68)	40 % (27/68)	42 % (29/68)

(number of improvements at one test session / total number of improvements in the 3 test sessions)

Number of performance improvements were positively correlated with SRC doses in male and female subjects with similar results for the 300 mg dose (Table V).

Table V. Performance improvement distribution within SRC doses ($p < 0.10$).

SRC	150 mg	300 mg	600 mg
males	11 % (4/38)	26 % (10/38)	63 % (24/38)
females	19 % (13/68)	29 % (20/68)	51 % (35/68)

(number of improvements with one dose / total number of improvements with the 3 SRC doses)

Mood, alertness and sleep

With placebo, female and male subjects reported similar scores for calmness and contentedness, whereas a

decrement in alertness appeared in the female group. In both sexes, alertness was enhanced by the SRC. This improvement was larger at H3, compared to H10 and H14, and was correlated with SRC doses. Influence of treatment and time on calmness and contentedness was not significant. Mean recovery sleep time was augmented compared to reference sleep. Sleep onset latency was shorter but not statistically different in the SRC or placebo groups. The lower quality of sleep during the recovery night was not influenced by the treatment. With SRC, morning awakening was advanced but not more difficult than with placebo.

4. CONCLUSIONS

These data suggest that under sleep deprivation (20 to 34 h) this Slow Release Caffeine is well tolerated, and do not alter the recovery night. Psychomotor performances and alertness benefit from the treatment. The positive effect on performance is more patent with complex tasks and after awareness of alertness improvement. The performance gains are correlated with circulating caffeine and are more pronounced with the most fatigued subjects. SRC action is extended in female and at lower doses. In our experimental conditions, female subjects were more sensitive to sleep deprivation. They exhibited higher circulating caffeine levels, which was consistent with lower body weight and oral contraceptives intake. Therefore a single oral dose of a well tolerated 300 mg SRC, is sufficient to maintain alertness and performance in a sleep deprivation situation. Also the world wide consumption of coffee may facilitates SRC acceptance, whereas psychostimulants like amphetamines or eugregorics like modafinil may face legal or sociological restrictions. This caffeine form represents a valid pharmacological counter measure for alertness and performance decrements caused by sleep deprivation or sleep-wake rythm disruption, and is adapted to operational use.

REFERENCES

1. Belland KM, Bissel C. A subjective study of fatigue during Navy flight operation over Southern Iraq: Operation Southern Watch. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65:557-61.
2. Sicard BA, Perault MC, Enslin M, Chauffard F, Vandel B, Tachon P. The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67:859-62.
3. Kalow W. Variability of caffeine metabolism in humans. *Drug Res* 1985; 35:319-24.

4. Newton R, Broughton LJ, Lind MJ, Morrison PJ, Rogers HJ, Bradbrook ID. Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:40-5.
5. Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 1974; 47:211-8.
6. Lagarde D, Batejat D, Cizeau J, Anton G, Chalon S, Pradella S. Evaluation des états de vigilance chez le sujet humain. *Médecine Aéronautique et Spatiale* 1991; 117:111-20.