

บทคัดย่อ

การศึกษาผลทางคลินิกของผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งในการรักษาเริ่มที่ปากชนิดเป็นซ้ำ

โครงการวิจัยนี้ประกอบด้วยงาน 2 ส่วน ส่วนแรกเป็นการเตรียมผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนคุณสมบัติด้านเริ่มและผ่านการควบคุมคุณภาพ ส่วนที่สองเป็นการศึกษาผลทางคลินิกด้วยวิธีการ randomized-double bind controlled trial clinical ในการเตรียมผลิตภัณฑ์สารเทียบที่แสดงฤทธิ์ (active marker compound) ที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพสารสกัดแป๊ะตำปิ้งและผลิตภัณฑ์ คือ สาร Ga1* ซึ่งเป็นสารผสมระหว่าง Ga1.1 และ Ga1.2 มีคุณสมบัติยับยั้งไวรัสเริ่ม (antiherpes simplex, HSV-1) นอกเซลล์ด้วยค่า IC_{50} 50 $\mu\text{g/ml}$ ** การควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้ง เริ่มตั้งแต่การเตรียมวัตถุดิบสมุนไพร การปลูกสมุนไพรโดยไม่ใช้ปุ๋ยและยาฆ่าแมลง เก็บเกี่ยวสมุนไพรส่วนเหนือดิน (aerial parts, herbs) ขณะเริ่มออกดอก (เดือนที่ 4) เตรียมสารสกัดสมุนไพร 95% ethanol ด้วยวิธีหมัก (marceration) สารสกัด 1 กรัม เตรียมจากผงยา (crude drug) 10 กรัม และมีปริมาณสาร Ga1 0.35% w/w (คำนวณจาก Ga1.1) เตรียมผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งที่มีความเข้มข้นของสารสกัด 0.02% และ 0.04% (คำนวณจาก Ga1.1) และผลิตภัณฑ์เจลที่ไม่มีสารสกัด (placebo) ศึกษาความคงตัว (stability study) ของผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งความเข้มข้น 0.02% ที่อุณหภูมิ 40 ± 2 °C, 25 ± 2 °C, 4 °C ที่เดือนที่ 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 และ 24 พบว่าลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์เจล (สี, ความใส, ความหนืด และ pH) ตลอดจนปริมาณสารสำคัญ Ga1 ไม่เปลี่ยนแปลงตลอดระยะเวลา 24 เดือน ในเดือนที่ 24 ผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งมีปริมาณสารสำคัญ Ga1 0.0036 %g (ปริมาณที่วิเคราะห์ได้เมื่อเดือนที่ 0 คือ 0.0050%g) ซึ่งยังอยู่ในข้อกำหนด ในการศึกษาผลทางคลินิกมีผู้ป่วยโรคเริ่มที่ปากชนิดเป็นซ้ำและได้รับการติดตามผลการรักษาและนำผลมาวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 59 ราย จากการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้น ผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 ความเข้มข้นไม่มีความแตกต่างของผลการรักษา จึงรวมทั้ง 2 กลุ่มและวิเคราะห์เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (placebo) กลุ่มที่ได้รับยามีจำนวน 41 ราย กลุ่มควบคุม 18 ราย ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องอายุ แต่กลุ่มที่ได้รับยามีอาการคันก่อนได้รับยาร้อยละ 68.29 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอาการคันร้อยละ 38.89 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) กลุ่มที่ได้รับยา 51.22% (21 รายใน 41 ราย) แผลตกสะเก็ดหมดภายใน 4 วัน ในขณะที่กลุ่มควบคุม 50% (9 ใน 18 ราย) แผลตกสะเก็ดหมดในเวลาเดียวกัน กลุ่มที่

* Ga1 เป็นสารผสมซึ่งแยกได้จาก *Gynura procumbens* ประกอบด้วย phytosteryl glucosides 2 ชนิด คือ Ga1.1 (stigmasteryl glucoside) และ Ga1.2 (sitosteryl glucoside) ในอัตราส่วน 2:3

** ในการทดลอง acyclovir 50 $\mu\text{g/ml}$ เป็น positive control

ได้รับยา 63.41% (26 ใน 41 ราย) แผลหายภายใน 7 วัน ในขณะที่กลุ่มควบคุม 44.44% (8 ใน 18 ราย) แผลหายภายในเวลาเดียวกัน ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่แผลตกสะเก็ดหมดในกลุ่มที่ได้รับยา 4.9 วัน กลุ่มควบคุม 5.1 วัน และค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่แผลหายในกลุ่มที่ได้รับยา 8.7 วัน กลุ่มควบคุม 9.4 วัน อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วย 10 รายในกลุ่มที่ได้รับยา และ 5 รายในกลุ่มควบคุมมีอาการระคายเคืองเล็กน้อย ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลิตภัณฑ์เจลแปะด้าบิงปลอดภัยไม่ก่อให้เกิดความระคายเคือง ในการทดลองพบว่าผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มควบคุมมีผื่นคันและบวมจนต้องหยุดการรักษา แสดงว่า gel base อาจก่อให้เกิดความระคายเคือง โครงการฯได้เพาะเชื้อหลังการรักษาครั้งที่ 2 (ประมาณ 2 สัปดาห์หลังการทายา) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยามีเชื้อ 11.11% ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีเชื้อ 50.0% จึงมีความเป็นไปได้ว่ายาอาจมีผลทำลายไวรัสริบ แต่ความเข้มข้นที่ใช้ในการทดลองอาจต่ำไป

Abstract

A double-blind randomized controlled clinical trial in the treatment of recurrent herpes labialis with *Gynura procumbens* gel product

The project was comprised of two parts. The first part dealt with the manufacture of the standardized gel product from *Gynura procumbens*, which was scientifically proved for their antiherpes simplex activity. The second part was the evaluation of the product efficacy by the randomized double-blind controlled clinical trial. The active marker compound, Ga1, was used for the quantitative analysis of the crude drug, product, the extract and the gel. Ga1^{*} possessed the antiherpes simplex type I property with the IC₅₀ value (outside the cell) of 50 µg/ml^{**}. The standardization of the gel product began with the cultivation of herbal raw material, which was performed without using chemical fertilizer and insecticide. The aerial plant parts were harvested during flowering (at the age of 4 month). They were prepared as extract by maceration with 95% ethanol. One part of the extract was produced from 10 parts of the crude drug (the drug extract ratio was 10:1). The extract contained 0.35% Ga1.1, w/w. The stability test of the gel product (0.02% strength) was performed. The gel product was kept at 40±2 °C, 25±2 °C and 4 °C, physically and chemically examined periodically (0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months). The result showed that they were no changes in the physical property (color, transparency, viscosity and pH), and the quantity of the active marker compound, Ga1, in the gel product during 24 months remained unchanged. Two strengths of the gel products, i.e. 0.02% and 0.04% of Ga1.1 and the placebo were prepared for the controlled clinical study. In the clinical study of recurrent herpes labialis there were 59 patients, whose the results could be analyzed. Preliminary analysis showed that two treatment groups were not different, so they were combined into one treatment group and comparatively studied with the placebo (control) group. There were 41 cases in the treatment group and 18 cases in the control group.

* Ga1 comprised Ga1.1 and Ga1.2, in the proportion of 2:3. Ga1.1 was stigmasteryl glucoside and Ga1.2 was sitosteryl glucoside.

** 50 µg/ml aciclovir, as a positive control.

The patient's age in both groups was similar, but 68.29% of the patients in the treatment group and 38.89% of the patients in the control group felt itchy before the study started. This difference was significant ($p = 0.03$). The lesion were crusted within 4 days: 51.22% (21/41 cases) in the treatment group and 50% (9/18 cases) in the control group; healed within 7 days : 63.41% (26/41 cases) in the treatment group and 44.44% (8/18 cases) in the control group. The average time for the crust in the treatment was 4.9 days and 5.1 days in the control. The average time for the healing was 8.7 days in the treatment and 9.4 days in the control. However this difference were not statistically significant. Ten patients in the treatment and five patients in the control complained for slightly irritated. This difference were not statistically significant. The gel product of *G. procumbens* was safe and not irritating. One patient in the control had a rash, edema and could not continue in the study. It indicated that the gel base may cause an irritation. After two weeks of the study, the viral cultivation was performed, and the result showed that the viral existence in the treatment and the control group were 11.11% and 50.0% respectively. It implied that the gel product of *G. procumbens* could inhibit the herpes virus but the strength used in the study was too low.