



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

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

โดย

ศ. นพ. สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

รศ. ดร. วิณา จิรัจฉรียาภูด

พฤษภาคม 2551

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

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

คณะผู้วิจัย	สังกัด
1 ศ. นพ. สมยศ จารุวิจิตรรัตน	หน่วยโรคผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2 รศ. ดร. วิณา จิระจรรยากุล	ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

โครงการฯได้รับความร่วมมือในการศึกษาผลทางคลินิกจาก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี, ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี, แผนกผิวหนัง โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า, ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และได้รับความร่วมมือในการเตรียมผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งและ placebo จากโครงการผลิตภัณฑ์สมุนไพรคุณภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ภายใต้ศูนย์ประยุกต์และบริการวิชาการ มหาวิทยาลัยมหิดล การเตรียมสารสกัดแป๊ะตำปิ้งมาตรฐาน (Standardization of *Gynura procumbens* Herb Extract) ซึ่งเป็นตัวยาสำคัญ (active ingredient) ของผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้ง ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยเพื่อพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมด้วยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ประจำปี 2544 จากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ข้อมูลด้านพิษภัยเคมีของแป๊ะตำปิ้งเป็นงานวิทยานิพนธ์ระดับปริญญาเอกสาขาวิชาเภสัชเคมีและพิษภัยเคมี บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล ของนางศิริเพ็ญ จริเกษม ซึ่งได้รับทุนสนับสนุนจากมหาวิทยาลัยมหิดล ประจำปี 2541 ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยที่ได้ให้ทุนสนับสนุนโครงการวิจัยนี้

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 IC₅₀ 50 µg/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 ความเข้มข้น ไม่มีความแตกต่างของผลการรักษา 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 41ราย) 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 µg/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.

Executive Summary

แป๊ะตำปึง (*Gynura procumbens* Merr.) มีสรรพคุณที่ระบุในตำรายาจีนบรรเทาอาการอักเสบและผื่นคัน⁽¹⁾ สารสกัดเอทานอลจากส่วนเหนือดินของพืช (aerial parts, herb) มีคุณสมบัติต้านไวรัสเริมที่ปาก (HSV-1) สารสำคัญที่แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสเริม⁽²⁾ ได้แก่ สารผสมของ 3,5- และ 4,5-di-O-caffeoyl quinic acids มีค่า IC₅₀ 96.0 µg/ml (นอกเซลล์, virucidal) และ 61.0 µg/ml (ในเซลล์) สารผสม stigmasterol และ sitosterol และกลัยโคไซด์ของสารผสมทั้งสองแสดงฤทธิ์ต้านเริม (นอกเซลล์) ด้วยค่า IC₅₀ 250, 50 µg/ml ตามลำดับ นอกจากนี้มีรายงานคุณสมบัติต้านอักเสบของสารสกัดแป๊ะตำปึง⁽³⁾ จากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ดังกล่าว แป๊ะตำปึงจึงเป็นสมุนไพรที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาทาภายนอกบรรเทาอาการอักเสบระคายเคืองที่ผิวหนังอันเนื่องมาจากการแพ้ แผลงสัตว์กัดต่อย และไวรัสเริมที่ปาก (*Herpes labialis*)

โครงการการศึกษาผลทางคลินิกของผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปึงในการรักษาเริมที่ปากชนิดเป็นซ้ำมีจุดประสงค์เพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพของแป๊ะตำปึง โครงการนี้ประกอบด้วยงาน 2 ส่วน ส่วนแรกเป็นการเตรียมและควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปึง โดยใช้สารผสมกลัยโคไซด์ของ stigmasterol และ sitosterol (Ga1) เป็นสารเทียบที่แสดงฤทธิ์ (active marker compound) ส่วนที่สองเป็นการศึกษาผลทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์

โครงการเตรียมเจลแป๊ะตำปึงจากสารสกัดแป๊ะตำปึงที่ผ่านการควบคุมคุณภาพ (standardization of *Gynura procumbens* Herb Extract)⁽⁴⁾ สารสกัด 1 กรัม มาจากผงยา (crude drug) 10 กรัม และมีปริมาณสาร Ga1 0.35% w/w (คำนวณจาก sitosterol glucoside, Ga1.1) เตรียมผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปึง 2 ความเข้มข้น (0.02% และ 0.04%, Ga1.1) และผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีสารสกัดแป๊ะตำปึง (placebo) ตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานของตำรายา (BP 2002) เพื่อส่งให้แพทย์ทดลองในผู้ป่วยโรคเริมชนิดเป็นซ้ำ ด้วยวิธี randomized double-blind controlled clinical trial ซึ่งทั้งแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยไม่ทราบว่ายาก็ได้รับเป็นอะไร ผลการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากผู้ป่วย 59 รายพบว่า เจลแป๊ะตำปึง 2 ความเข้มข้นให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน ผู้วิจัยจึงรวมจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นกลุ่มเดียว 41 ราย และกลุ่มที่ได้รับเจลที่ไม่มีตัวยา (กลุ่มควบคุม) จำนวน 18 ราย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันเรื่องอายุ แต่กลุ่มที่ได้รับยามีอาการคันก่อนการรักษาร้อยละ 68.29 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอาการคันก่อนการรักษาร้อยละ 38.89 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) กลุ่มที่ได้รับยา 51.22% แผลตกสะเก็ดหมดภายใน 4 วัน ในขณะที่กลุ่มควบคุม 50.00% กลุ่มที่ได้รับยาแผลหายภายใน 7 วัน 63.41% ในขณะที่กลุ่มควบคุม 44.44% ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่แผลตกสะเก็ดหมดในกลุ่มที่ได้รับยา 4.9 วัน กลุ่มควบคุม 5.1 วัน และค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่แผลหาย ในกลุ่มที่ได้รับยา 8.7 วัน กลุ่มควบคุม 9.4 วัน ค่าเฉลี่ยดังกล่าวไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ในการทดลองพบว่าผู้ป่วย 10 รายในกลุ่มที่ได้รับยา และ

5 รายในกลุ่มควบคุมมีอาการระคายเคืองเล็กน้อย และไม่มี ความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์ เจลแปะตำปึงจึงมีความปลอดภัย มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มควบคุมมีผื่นคันและบวมจนต้องหยุดการรักษา แสดง ว่าเจลเบสอาจก่อให้เกิดความระคายเคือง

โครงการฯได้เพาะเลี้ยงไวรัสเริ่มหลังการรักษาครั้งที่สอง (ประมาณ 2 สัปดาห์หลังการทายา) พบว่าผู้ ที่ได้รับยาปริมาณไวรัสลดลง จึงเป็นไปได้ว่ายาอาจมีผลทำลายไวรัสเริ่ม แต่ความเข้มข้นที่ใช้ในการทดลอง อาจต่ำไป

สารบัญเรื่อง (Table of Contents)

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	2
บทคัดย่อ	3
Abstract	5
Executive Summary	7
บทนำ	13
เอกสารอ้างอิง	18
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	20
วิธีดำเนินการวิจัย	20
ผลการทดลอง	21
การเตรียมวัตถุดิบสมุนไพร	21
การเตรียม Standardized plant extract	21
การเตรียมผลิตภัณฑ์เพื่อการศึกษาทางคลินิก	24
การศึกษาผลทางคลินิก	28
สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง	36

สารบัญภาพ (List of Illustrations)

	หน้า
รูปที่ 1 เป๊าะดำปึง (<i>Gynura procumbens</i> Merr.)	13
รูปที่ 2 TLC chromatogram ของสารสกัดเป๊าะดำปึง	21
รูปที่ 3 HPLC chromatogram ของสารเทียบที่แสดงฤทธิ์	22
รูปที่ 4 แผนผังการเตรียมเจลเป๊าะดำปึงเพื่อส่งทดลองทางคลินิก	24
รูปที่ 5 ลักษณะสี, ความใส และความหนืดของผลิตภัณฑ์ Gynura gel B	25
รูปที่ 6 HPLC chromatogram ของ Gynura gel B ที่อุณหภูมิ 40 °C	26
รูปที่ 7 HPLC chromatogram ของ Gynura gel B ที่อุณหภูมิ 25 °C	26

สารบัญตาราง (List of Tables)

	หน้า
ตารางที่ 1 สารสำคัญที่พบในแป๊ะตำปิ้งและคุณสมบัติชีวภาพ	15
ตารางที่ 2 ผลการศึกษาความคงตัวของเจลแป๊ะตำปิ้ง	25
ตารางที่ 3 ลักษณะของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา	31
ตารางที่ 4 ผลการรักษา	33

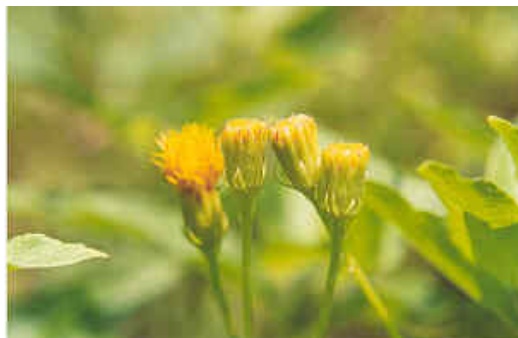
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัยฯ (List of Abbreviations)

µg	=	microgram
ml	=	milliliter
°C	=	degree Celsius
p	=	probability
HSV	=	Herpes simplex virus
TLC	=	Thin-layer chromatography
HPLC	=	High-performance liquid chromatography
IC ₅₀	=	Median inhibitory concentration
กก.	=	กิโลกรัม
ก.	=	กรัม
µl	=	microlitre
min	=	minute
nm	=	nanometer
µm	=	micrometre
%g	=	gram percent

บทนำ

Herpes simplex virus (HSV) เป็นสาเหตุของโรคเริม HSV-2 ทำให้เกิดเริมที่อวัยวะเพศ และ HSV-1 ทำให้เกิดเริมที่ริมฝีปาก ผู้ที่เป็นเริมจะมีความรำคาญและเจ็บปวด การติดเชื้อจะกลับมาเป็นซ้ำอีกได้เมื่อภาวะ ร่างกายอ่อนแอ ปัจจุบันยาด้านไวรัสมีน้อย ยาที่ใช้รักษาเริมคือ aciclovir ซึ่งมีรูปแบบการใช้เป็นยาทาภายนอกและยารับประทาน (1, 2)

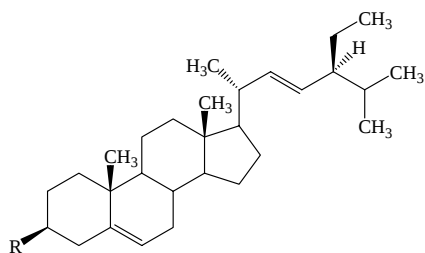
แป๊ะตำปึง (*Gynura procumbens* Merr.) มีสรรพคุณบรรเทาอาการอักเสบ (3) พืชในสกุลเดียวกันกับแป๊ะตำปึง คือ ว่านมหากาฬ (*G. pseudochina* var. *hispida*) มีสรรพคุณที่ระบุในตำรายาไทย บรรเทาอาการปวดบวม ผื่นคัน แก้พิษแมลงสัตว์กัดต่อย อักเสบเนื่องจากเริมและงูสวัด (4) สารสกัดเอทานอลจากส่วนเหนือดิน (aerial parts, herb) แป๊ะตำปึงสามารถบรรเทาอาการคัน อักเสบและสมานแผล (5)



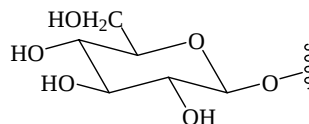
รูปที่ 1 แป๊ะตำปึง (*Gynura procumbens* Merr.)

จากการศึกษาด้านพฤกษเคมีและคุณสมบัติทางชีวภาพ พบว่าสารสกัดเอทานอลมีคุณสมบัติต้านไวรัสเริม และสารสำคัญที่แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสเริม ได้แก่ สารผสมของ 3,5- และ 4,5-di-O-caffeoyl quinic acids มีค่า IC_{50} 96.0 $\mu\text{g/ml}$ (นอกเซลล์, virucidal) และ 61.0 $\mu\text{g/ml}$ (ในเซลล์) สารผสม stigmasterol และ sitosterol และกลัยโคไซด์ของสารผสมทั้งสองแสดงฤทธิ์ต้านเริม (นอกเซลล์) ด้วยค่า IC_{50} 250, 50 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ นอกจากนี้ในแป๊ะตำปึงยังประกอบด้วยสารกลุ่ม ฟลาโวนอยด์ ได้แก่ เคมพ์เฟรอล (kaempferol) และกลัยโคไซด์, เควอร์เซติน (quercetin) และกลัยโคไซด์เคอร์ซิตริน (quercitrin) (5)

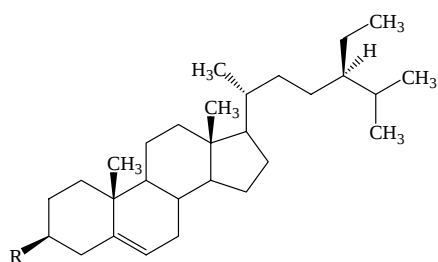
I. Terpenoids



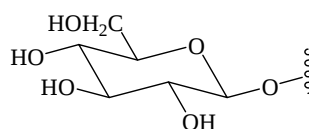
stigmasterol, R = OH



stigmasteryl glucoside R = O-β-D-glucopyranoside

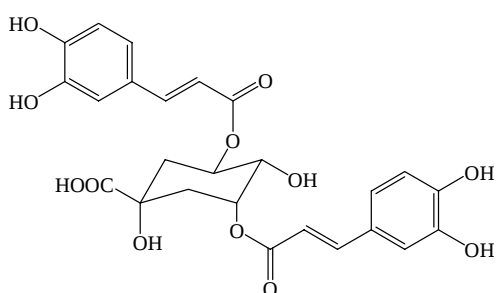


sitosterol, R = OH

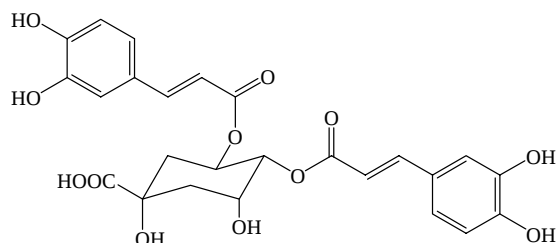


sitosteryl glucoside, R = O-β-D-glucopyranoside

II. Caffeoylquinic acids

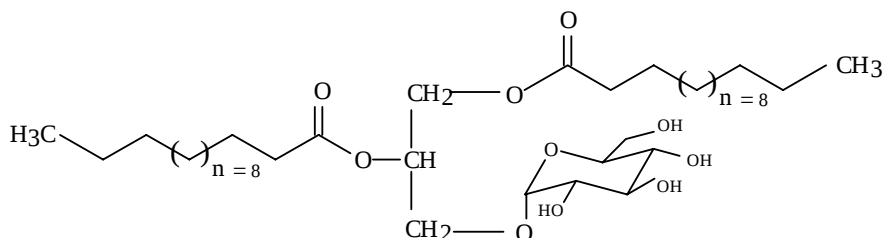


3,5-di-O-caffeoylquinic acid



4,5-di-O-caffeoylquinic acid

III. Glycoglycerolipid



1,2-bis-dodecanoyl-3-α-D-glucopyranosyl-*sn*-glycerol

ตารางที่ 1 สารสำคัญที่พบในแป๊ะดำปึงและคุณสมบัติชีวภาพ (5-12)

Compounds		Bioactivities		
		anti-inflammatory	antihistamine	anti-HSV (5)
phenolics	• chlorogenic acid	active (6)	active(7)	not determined
	• a mixture of 3,5- and 4,5- di-O-caffeoylquinic acid	active (6)	active (7)	active
	• kaempferol-3-O-β-D-rutinoside	no report	no report	inactive
	• kaempferol-3-O-β-D-rubinoside	no report	no report	inactive
	• kaempferol-3-O-β-glucopyranoside	active (8)	active (9)	inactive
	• quercetin-3- O-β-glucopyranoside	no report	no report	inactive
	• kaempferol	active (10)	active (11)	inactive
terpenoids	• stigmasteryl-3-O -β-D-glucopyranoside	} active (12)	no report	active
	• sitosteryl-3-O-β-D-glucopyranoside			
	• stigmasterol	} active (12)	no report	active
	• β-sitosterol			
plant membrane lipids	• glycolglycerolipid	no report	no report	active
	• ceramide	no report	no report	inactive

จากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ดังกล่าว แป๊ะดำปึงจึงเป็นสมุนไพรที่มีศักยภาพเป็นยาทาภายนอก บรรเทาอาการอักเสบระคายเคืองที่ผิวหนังอันเนื่องมาจากการแพ้ แมลงสัตว์กัดต่อย และไวรัสเฮอร์ปีส์ซิมเพล็กซ์ ในการพัฒนาสารสกัดสมุนไพรเพื่อใช้เตรียมผลิตภัณฑ์จำเป็นต้องควบคุมคุณภาพสารสกัดสมุนไพร ขั้นตอนหนึ่งที่สำคัญคือ การวิเคราะห์ปริมาณ สารสำคัญในสารสกัด และจัดทำมาตรฐานสารสกัด (13-16) เนื่องจาก % yield ของสารผสม 3,5- และ 4,5-di-O-caffeoyl-quinic acids น้อย (10^{-4} % w/w) ในขณะที่สารผสม sitosteryl และ stigmasteryl glucosides มีมากกว่า (10^{-3} % w/w) (5) ผู้วิจัยจึงเลือกสารผสม sitosteryl และ stigmasteryl glucosides เป็นสารเทียบที่แสดงฤทธิ์ (active marker

compound) ในการทำ standardization สารสกัดที่จะใช้เป็นตัวยาลำคัญในผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปึง ในการตัดสินประสิทธิภาพของสมุนไพรในการรักษาโรคในคน ตลอดจนผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจำเป็นต้องมีการทดลองทางคลินิก การทดลองทางคลินิกอาจกระทำโดยศึกษาเปรียบเทียบผลของ herbal medicine กับยาหลอก (placebo) หรือเปรียบเทียบกับยาเคมีสังเคราะห์

การประเมินประสิทธิภาพผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปึง ซึ่งจัดเป็นพฤษเภสัชภัณฑ์ที่ใช้ภายนอก ในการ characterize พฤษเภสัชภัณฑ์ (phytopharmaceuticals) จะต้องระบุถึงตัวยาลำคัญ (active ingredient) เช่นเดียวกับยาแผนปัจจุบัน (pharmaceuticals) ซึ่งมีตัวยาลำคัญเพียงชนิดเดียวและทราบสูตรโครงสร้างเคมีชัดเจน ในขณะที่ตัวยาลำคัญของพฤษเภสัชภัณฑ์เป็นสารสกัด (extract) หรือสารสกัดพิเศษ (special extract หรือ extract fraction) ซึ่งมีองค์ประกอบที่ซับซ้อน (complex phytochemicals) ประกอบด้วย (1) สารสำคัญที่แสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สนับสนุนสรรพคุณของพฤษเภสัชภัณฑ์โดยตรง (specific active ingredient)* (2) สารสำคัญร่วม (coexisting phytochemicals) ที่มีผลต่อการดูดซึมและขับถ่าย หรือกล่าวโดยรวมว่ามีผลต่อ bioavailability ของ specific active ingredient ผลิตภัณฑ์พฤษเภสัชภัณฑ์จะต้องมีปริมาณ specific active ingredient ที่ความเข้มข้นหนึ่ง และมีสารสำคัญร่วม การควบคุมคุณภาพของพฤษเภสัชภัณฑ์จะต้องวิเคราะห์ปริมาณของ specific active ingredient หรือ active marker compound (quantitative analysis) ซึ่งอาจจะมีหนึ่งชนิดหรือมากกว่า** และควบคุมสารสำคัญอื่นๆในสมุนไพรด้วย finger print chromatogram (qualitative analysis)

นอกจากนี้ในกระบวนการผลิตพฤษเภสัชภัณฑ์จะต้องระบุรายละเอียดของวิธีการเตรียมและปริมาณตัวยาลำคัญ ดังนี้

วิธีการเตรียม

- ตัวทำละลาย (solvent หรือ solvent mixture) ที่ใช้สกัด เช่น 60% เอทานอล (v/v)
- ลักษณะทางกายภาพของสารสกัด เช่น สารสกัดแห้ง (dry extract), ทิงเจอร์, fluid extract
- ความสัมพันธ์ระหว่างสมุนไพรแห้ง (crude drug) กับสารสกัด (drug extract ratio หรือ DER) หมายถึง ปริมาณ (ส่วน) ของ crude drug ที่ใช้เตรียมสารสกัด 1 ส่วน

* มีกรณีน้อยมากที่พฤษเภสัชภัณฑ์มี specific active ingredient เป็นสารเพียงตัวเดียว

** สารสกัดแป๊ะก๊วยต้องวิเคราะห์ปริมาณ specific active ingredients 3 ชนิด ได้แก่ ginkgo specific flavonolester, ginkgolides และ bilobalide

ปริมาณตัวยาสำคัญ***

ปริมาณสารสกัด/สารสกัดพิเศษ (extract / special extract) ในพฤษเภสัชภัณฑ์ เช่น 125 มก. หรือ 100-150 มก. ซึ่งเทียบเท่ากับปริมาณของ specific active ingredient x มก.

พฤษเภสัชภัณฑ์จัดเป็นส่วนหนึ่งของการแพทย์แผนปัจจุบัน เพราะผ่านกระบวนการศึกษาวิจัยทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์แผนปัจจุบัน พฤษเภสัชภัณฑ์ที่ผ่านการควบคุมคุณภาพ เป็นเงื่อนไขสำคัญในการประเมินประสิทธิภาพ (efficacy) ซึ่งแพทย์เป็นผู้ประเมิน ประสิทธิภาพ หมายถึง ประโยชน์ต่อการรักษาโรค (therapy) และอธิบายประสิทธิภาพในรูปแบบดีขึ้น บรรเทา หรือป้องกันโรค “efficacy” ไม่มี absolute definition การประเมินประสิทธิภาพโดยวัดด้วยค่าทางสถิติ (fact and information) การตัดสินใจประสิทธิภาพเป็นการตัดสินใจว่าพฤษเภสัชภัณฑ์/เภสัชภัณฑ์ มี possibility ในการรักษาโรคหรือไม่

การศึกษาผลทางคลินิกมีหลายระดับดังนี้

- 1) systematic reviews โดยพื้นฐานจะเป็นการวิเคราะห์จาก randomized controlled clinical studies, เป็นแนวทางของ phytotherapeutic ที่เป็นวิทยาศาสตร์และเป็นส่วนหนึ่งของระบบการแพทย์แผนปัจจุบัน
- 2) sufficient size randomized, double-blind controlled clinical study
- 3) cohort study, case-controlled study
- 4) observation study โดยแพทย์, กรณีนี้จำเป็นสำหรับโรคบางชนิดที่แพทย์คนเดียว/คลินิกเดียวมีจำนวนคนไข้ไม่เพียงพอ การสังเกตผลการรักษาในคนไข้แต่ละรายสามารถใช้เป็นข้อมูลที่พอเพียง
- 5) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ, consensus process รวบรวมประสบการณ์จากที่มีระบุไว้ในตำรา/หนังสือ, etc. ให้ข้อเสนอแนะตาม special experience และความรู้โดยไม่ลำเอียง

ความปลอดภัยของพฤษเภสัชภัณฑ์/ยาแผนปัจจุบัน

พฤษเภสัชภัณฑ์/ยาแผนปัจจุบัน ที่จัดว่ามีอันตรายน้อย หมายถึง พฤษเภสัชภัณฑ์/เภสัชภัณฑ์ที่ทำให้ผลการรักษาสูง ในขณะที่มีความเสี่ยงต่ำ ความเสี่ยง (risk) ครอบคลุมถึง toxicological potential และผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการจากพฤษเภสัชภัณฑ์/ยาแผนปัจจุบัน และปฏิกิริยาสัมพันธ์ (interaction) (17, 18)

*** โดยทั่วไปหลักฐานของประสิทธิภาพและความปลอดภัยจะสัมพันธ์กับปริมาณตัวยาสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Longson M. Herpes smplex. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE. Pattison JR, editors. Principles and practice of clinical virology. 2nded. NY: John Wiley & Sons; 1990: 3-42.
2. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir, a reappraisal of its antiviral activities, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drug 1994; 47: 153-205.
3. Dictionary of Chinese Materia Medica. Shanghai Science and Technology Publishing House. Shanghai. 1997.
4. เสริม พงษ์บุญรอด ไม้เทศเมืองไทย : สรรพคุณยาเทศและยาไทย กรุงเทพฯ : เกษมบรรณกิจ; 2515.
5. ศิริเพ็ญ จริเกษม A phytochemical study of anti-herpes simplex components from *Gynura procumbens* Merr. Ph.D. Thesis, บัณฑิตวิทยาลัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 2542.
6. Peluso G, De Feo V, De Simone F, Bresciano E, Vuotto ML. Studies on the inhibitory effects of caffeoylquinic acids on monocyte migration and superoxide ion production. J Nat Prod 1995 May;58(5):639-46.
7. Kimura Y, Okuda H, Okuda T, Hatano T, Agata I, Arichi S. Studies on the activities of tannins and related compounds from medicinal plants and drugs. VI. Inhibitory effects of caffeoylquinic acids on histamine release from rat peritoneal mast cells. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1985 Feb;33(2):690-6.
8. Sekine T, Arai Y, Ikegami F, Fujii Y, Shindo S, Yanagisawa T, Ishida Y, Okonogi S, Murakoshi I. Isolation of camelliaside C from "tea seed cake" and inhibitory effects of its derivatives on arachidonate 5-lipoxygenase. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1993 Jun;41(6):1185-7.
9. Tsuruga T, Ebizuka Y, Nakajima J, Chun YT, Noguchi H, Iitaka Y, Sankawa U. Biologically active constituents of *Magnolia salicifolia*: inhibitors of induced histamine release from rat mast cells. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1991 Dec;39(12):3265-71.
10. Yasukawa K, Takido M, Takeuchi M, Nakagawa S. Effect of chemical constituents from plants on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammation in mice. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1989 Apr;37(4):1071-3.
11. Amellal M, Bronner C, Briancon F, Haag M, Anton R, Landry Y. Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and biflavonoids. Planta Med. 1985 Feb;51(1):16-20.

12. Ortega CA, Rotelli AE, Gianello JC. Chemical components and anti-inflammatory activity from *Bidens subalternans*. *Planta Med.* 1998 Dec;64(8):778.
13. Kimura Y, Okuda H, Okuda T, Hatano T, Agata I, Arichi S. Studies on the activities of tannins and related compounds from medicinal plants and drugs. VI. Inhibitory effects of caffeoylquinic acids on histamine release from rat peritoneal mast cells. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1985 Feb;33(2):690-6.
14. Watson DG. *Pharmaceutical Analysis. A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists.* Churchill Livingstone, London 1999.
15. World Health Organization. *Quality control methods for medicinal plant materials.* 1998.
16. Blumenthal M. *The Complete German Commission E Monograph, Therapeutic Guide To Herbal Medicine.* Massachusetts: Integrative Medicine Communications; 1998.
17. Loew D, Habs M, Klimm HD and Trunzler G. *Phytopharmaka Report: Rationale Therapie mit Pflanzlichen Arzneimitteln.* 2nd edition. Darmstadt: Steinkopff. 1999.
18. Weiss RF. *Lehrbuch der Phytotherapie.* 7th ed. Stuttgart. Hippocrates Verl. 1990.

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อวิจัยและพัฒนาสูตรตำรับผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพ และประเมินผลทางคลินิกของผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งที่ผ่านการควบคุมคุณภาพ ผลการวิจัยที่ได้ใช้เป็นหลักฐานที่จำเป็นต่อการขึ้นทะเบียนยาของกระทรวงสาธารณสุข

วิธีดำเนินการวิจัย

1. การเตรียมวัตถุดิบสมุนไพรแป๊ะตำปิ้ง
2. การเตรียมสารสกัดสมุนไพรแป๊ะตำปิ้งและควบคุมคุณภาพ (standardized plant extract)
3. การเตรียมผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้ง, ควบคุมคุณภาพ, ตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์และศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ (stability test)
4. การศึกษาผลทางคลินิก
5. สรุปผลและเขียนบทความ

ผลการทดลอง

1. การเตรียมวัตถุดิบสมุนไพร

- 1.1. ขยายพันธุ์แป๊ะตำปิ้งด้วยวิธีธรรมชาติ โดยการเพาะชำกล้าไม้ในถุงเพาะชำ
- 1.2. นำกล้าไม้ลงแปลงปลูกที่ อ. ศรีประจันต์ จ. สุพรรณบุรี ดูแลด้วยวิธีธรรมชาติ ไม่ใส่ปุ๋ยเคมีและไม่ใช้ยาฆ่าแมลง
- 1.3. เก็บเกี่ยววัตถุดิบสมุนไพรแป๊ะตำปิ้งเมื่อสมุนไพรเริ่มออกดอก (อายุ 4 เดือน)

2. การเตรียม Standardized plant extract

- 2.1. สมุนไพรแป๊ะตำปิ้งสดจากแปลงปลูก จ. สุพรรณบุรี น้ำหนัก 41 กก. นำมาคัดเลือกส่วนเน่าเสียออก ล้าง อบ และบด ได้น้ำหนักผงยาแห้ง 2.5 กก.
- 2.2. ผงยาแห้งน้ำหนัก 2.5 กก. นำมาหมัก (maceration) ด้วย 95% เอทานอล นาน 1 สัปดาห์ต่อ 1 รอบ ทำการหมัก 3 รอบ สารละลายที่ได้จากการหมักนำมาผสมกัน ระเหยตัวทำละลายออก ได้ปริมาณสารสกัดแห้ง 200 ก.
- 2.3. สารสกัดแป๊ะตำปิ้งที่ได้ นำมา standardized และหาปริมาณ Ga1 (สารผสม phytosteryl glucosides มีชื่อทางเคมี 3-O-β-D-glucopyranosyl-22 E, (24S)-(24α)-ethylcholesta-5, 22-diene หรือ stigmasteryl glucoside [Ga1.1] และ 3-O-β-D-glucopyranosyl-(24S)-(24α)-ethylcholesta-5-ene หรือ sitosteryl glucoside [Ga1.2]) โดยใช้ Thin-layer chromatography

ในการตรวจสอบเบื้องต้น (รูปที่ 2) และวิเคราะห์ปริมาณสาร Ga1 โดยใช้เทคนิค HPLC (รูปที่ 3)



Adsorbent	:	Silica gel GF ₂₅₄ , alufolien, Merck
Solvent system	:	Chloroform:methanol (85:15)
Detection	:	spray ด้วย 10 % sulfuric acid ในเอทานอล ให้ความร้อน 110°C, 1-2 นาที
Reference solution	:	1 3 µl ของ 0.1% Ga1 ใน chloroform:methanol (1:1)
Sample solution	:	2 15 µl ของ 10% สารสกัดเห็ดดำปิ้งในเมทานอล

รูปที่ 2 TLC chromatogram ของสารสกัดเห็ดดำปิ้ง

3. เตรียมผลิตภัณฑ์เพื่อการศึกษาทางคลินิก

3.1. ผลิตเจลแปะตำปึงเพื่อการศึกษาทางคลินิก 3 ตำรับดังนี้

A. placebo เจลที่ไม่มีสารสกัดแปะตำปึง

B. เจลที่มีสารสกัดแปะตำปึง 1% w/w (มีปริมาณ Ga1 0.02% w/w, คำนวณจาก Ga1.1)

C. เจลที่มีสารสกัดแปะตำปึง 2% w/w (มีปริมาณ Ga1 0.04% w/w, คำนวณจาก Ga1.1)

เจลที่เตรียมได้ผ่านการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพ การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ (microbial control) และวิเคราะห์ปริมาณสารเทียบที่แสดงฤทธิ์ (Ga1) ก่อนนำไปทดสอบทางคลินิก

โดยระบุวิธีใช้: วันแรกทาทุก 2 ชั่วโมง ต่อไปทาวันละ 4 ครั้ง

3.2. ศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์เจลแปะตำปึงที่ส่งทดลองทางคลินิก

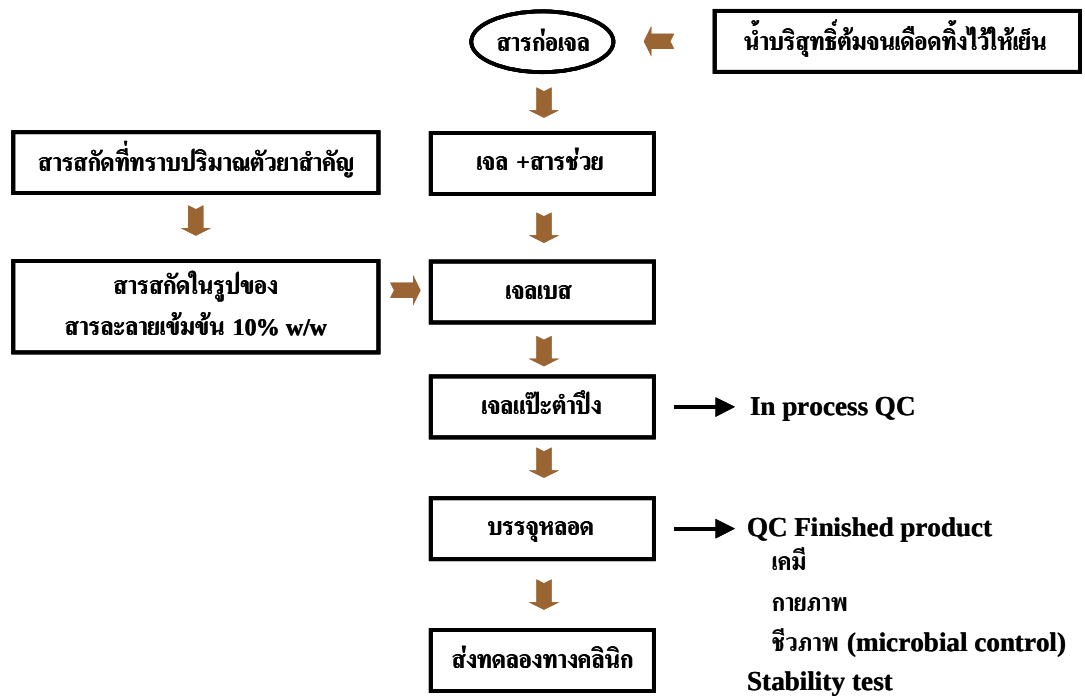
ศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ที่อุณหภูมิ 40 ± 2 °C, 25 ± 2 °C และที่ 4 °C ที่ช่วงเวลาต่างๆ ดังนี้ เดือนที่ 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 และ 24 เดือน

การประเมินทางเคมี

- วิเคราะห์ปริมาณสารเทียบที่แสดงฤทธิ์ (active marker compound, Ga1) ของผลิตภัณฑ์ในแต่ละช่วงเวลาและอุณหภูมิที่เก็บเปรียบเทียบกับที่เก็บที่ 4 °C (control)

การประเมินทางกายภาพ

- ดูสี, ความใส, ความหนืดและ pH ของผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่เก็บที่ 4 °C (control)



* ใช้สถานที่, เครื่องมือ, อุปกรณ์ และบุคลากรที่มีการควบคุมเชื้อจุลินทรีย์

รูปที่ 4 แผนผังการเตรียมเจลแป๊ะตำปิ้งเพื่อส่งทดลองทางคลินิก

จากการสังเกต microbial limit test พบว่า ตัวอย่างผลิตภัณฑ์เจลทั้ง 3 คำรับ มีปริมาณเชื้อทั่วไปไม่เกินเกณฑ์ มาตรฐานยาแผนปัจจุบันตาม British Pharmacopoeia 2002

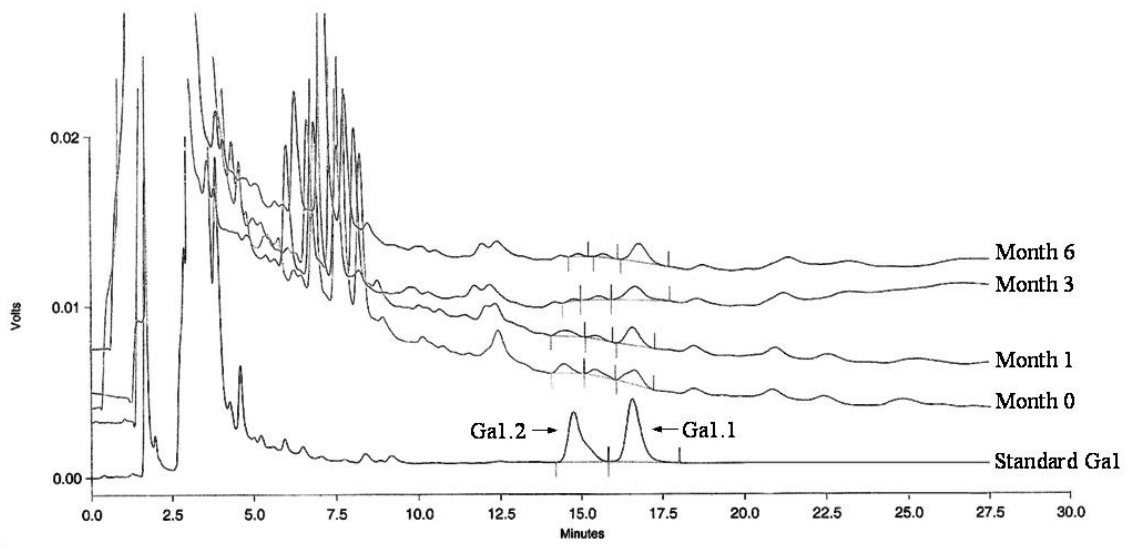
การศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้ง

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาความคงตัวของเจลแป๊ะตำปิ้ง

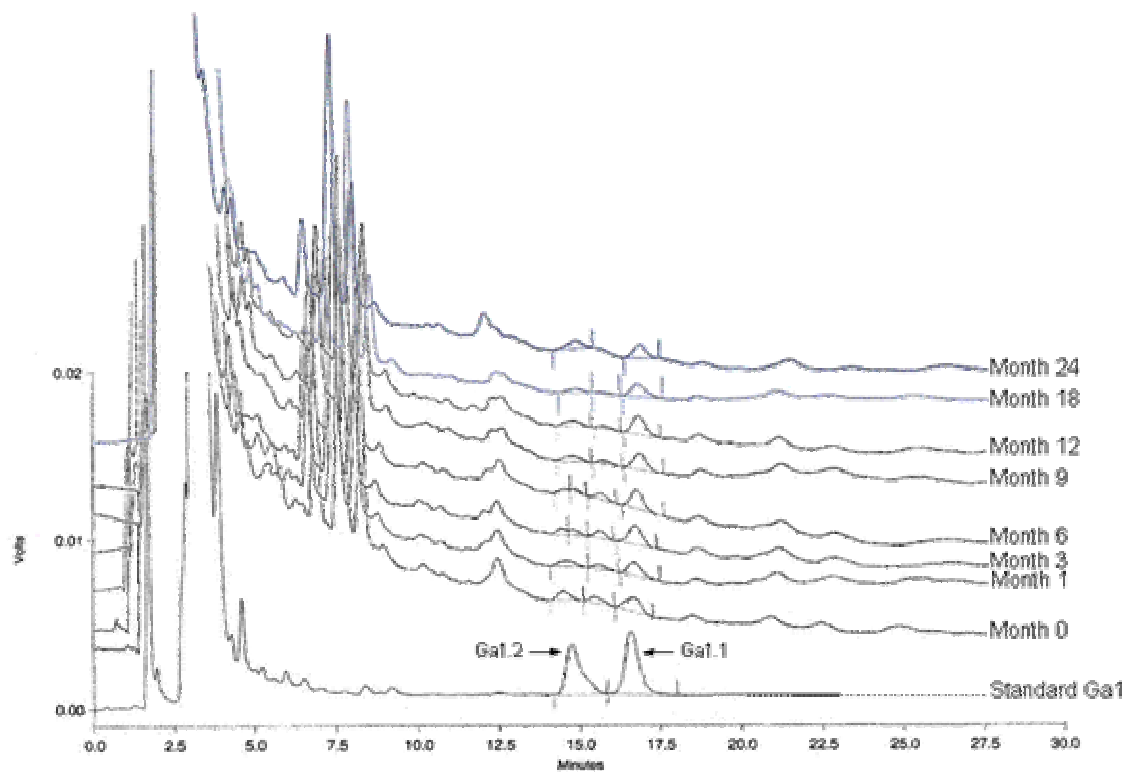
Month	Ga1.1 (% g)		pH		Appearance			
					color		viscosity	
	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
0	0.0050	0.0050	5.5	5.5	brownish green	brownish green	viscous	viscous
1	0.0047	0.0066	5.5	5.5	brownish green	brownish green	viscous	viscous
3	0.0052	0.0061	5.5	5.5	brownish green	brownish green	viscous	viscous
6	0.0047	0.0061	5.5	5.5	brownish green	brownish green	viscous	viscous
9	0.0054	-	5.5	-	brownish green	-	viscous	-
12	0.0067	-	5.5	-	brownish green	-	viscous	-
18	0.0054	-	5.5	-	brownish green	-	viscous	-
24	0.0036	-	5.5	-	brownish green	-	viscous	-

Month 0	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 18	Month 24
	25 °C 						
	40 °C 						
control	4 °C 						

รูปที่ 5 ลักษณะสี, ความใส และความหนืดของผลิตภัณฑ์ Gynura gel B



รูปที่ 6 HPLC chromatogram ของ Gynura gel B ที่อุณหภูมิ 40 °C



รูปที่ 7 HPLC chromatogram ของ Gynura gel B ที่อุณหภูมิ 25 °C

ผลการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์เจลแปะตำปึง

การศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์เจลที่อุณหภูมิ 40 °C และที่อุณหภูมิ 25 °C ที่ช่วงเวลาต่างๆ คือ เดือนที่ 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 และ 24 เดือนพบว่า ปริมาณ Ga1 ของผลิตภัณฑ์เจลในแต่ละช่วงเวลาและอุณหภูมิที่เก็บมีปริมาณไม่แตกต่างกันจนถึงเดือนที่ 18 และลดลง 0.001%กรัม เมื่อถึงเดือนที่ 24 และจากการประเมินทางกายภาพ พบว่าสี, ความใส, ความหนืดและ pH ของเจลเปรียบเทียบกับ control ไม่เปลี่ยนแปลง

4. การศึกษาผลทางคลินิก

- จัดทำเอกสารเพื่อขอคำรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
- จัดทำตาราง Restricted Randomization for the treatment of *H. labialis* with *G. procumbens* gel โดยกำหนดจำนวนผู้ป่วย 150 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่มเพื่อจ่ายยาตามกลุ่มผู้ป่วย โดยวิธี double blind block randomization ดังนี้

Restricted Randomization for the treatment of *H. labialis* with *Gynura procumbens* gel

Pt. No.	Treatment	Pt. No.	Treatment	Pt. No.	Treatment	Pt. No.	Treatment	Pt. No.	Treatment
1	A	31	C	61	A	91	C	121	C
2	B	32	C	62	B	92	A	122	B
3	A	33	B	63	A	93	A	123	C
4	B	34	A	64	B	94	B	124	B
5	C	35	A	65	C	95	C	125	A
6	C	36	B	66	C	96	B	126	A
7	B	37	C	67	C	97	B	127	A
8	C	38	B	68	B	98	C	128	A
9	A	39	C	69	B	99	A	129	B
10	B	40	B	70	A	100	C	130	C
11	A	41	A	71	A	101	A	131	C
12	C	42	A	72	C	102	B	132	B
13	C	43	A	73	B	103	C	133	B
14	B	44	C	74	C	104	A	134	A
15	C	45	C	75	B	105	A	135	C
16	B	46	A	76	C	106	B	136	C
17	A	47	B	77	A	107	B	137	A
18	A	48	B	78	A	108	C	138	B
19	B	49	B	79	C	109	A	139	B
20	A	50	B	80	A	110	C	140	B
21	A	51	C	81	B	111	B	141	C
22	C	52	A	82	C	112	C	142	A
23	B	53	A	83	B	113	B	143	C
24	C	54	C	84	A	114	A	144	A
25	C	55	A	85	C	115	A	145	C
26	A	56	C	86	C	116	A	146	A
27	C	57	B	87	B	117	B	147	B
28	A	58	C	88	A	118	C	148	A
29	B	59	A	89	B	119	B	149	C
30	B	60	B	90	A	120	C	150	B

A, B และ C คือเจลแปะตำปึง 3 สูตรตำรับที่จะจ่ายให้แก่ผู้ป่วย

ขั้นตอนและวิธีการเก็บข้อมูล

ผู้ป่วยที่นำมาศึกษา คือผู้ป่วยที่เป็นโรคเริมที่ริมฝีปาก (recurrent herpes labialis) ได้รับการวินิจฉัยจากอาการ และอาการแสดงของโรคนี้ ผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบายอย่างละเอียดเกี่ยวกับโครงการศึกษานี้ เฉพาะผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปี มีอาการภายใน 48 ชั่วโมงและได้แสดงความยินยอมโดยลงชื่อในใบแสดงความยินยอมแล้วเท่านั้นจึงจะนำมาศึกษา

ผู้ป่วยที่ไม่ให้นำเข้ามาศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครรภ์ (pregnant) หรือให้นมบุตร (lactation) ผู้ที่มีโรคเรื้อรัง รวมทั้งผู้ป่วย HIV

วิธีการ ในวันแรก (D0) ที่รับเข้าไว้ในศึกษานี้ ได้บันทึกประวัติอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในรูปแบบบันทึกผู้ป่วย ถ่ายรูป digital บริเวณที่เป็นโรคของผู้ป่วย ทำ viral culture เจาะเลือด (ตรวจ CBC, SGOT, SGPT, BUN, Cr) และตรวจปัสสาวะผู้ป่วยทุกราย จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยา เจลที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากแปะตำปึง 0.02% , 0.04% หรือ เจลที่ไม่มีตัวยา (placebo, กลุ่มควบคุม โดยวิธี double blind block randomization

ให้ผู้ป่วยทาเจลที่ได้รับบาง ๆ บริเวณรอยโรคทุก 2 ชั่วโมงเวลาตื่นในวันแรก ต่อไปทาววันละ 4 ครั้ง จนกว่าแผลหาย ผู้ป่วยได้รับแบบสำหรับประเมินอาการของโรคทุกวัน โดยมีข้อมูลของอาการคัน และอาการปวดประจำวัน วันที่ตกสะเก็ดและวันที่รอยโรคหายหมด (สะเก็ดหลุดหมด)

การติดตามการรักษา จะนัดผู้ป่วยมาครั้งแรกหลังจากที่ได้ยาไปแล้ว 2 หรือ 4 วัน (D2, D4) ต่อไปจะนัดมาในวันที่ 7 (D7), และ หลังวันที่แผลหายดีแล้ว (สะเก็ดหลุดหมด)

ในการติดตามผู้ป่วยทุกครั้งจะประเมิน ระยะเวลาที่รอยโรคตกสะเก็ดหมด, ระยะเวลาที่รอยโรคหายหมด (สะเก็ดหลุดหมด) และจะบันทึกความรุนแรงของอาการปวดและอาการคันของผู้ป่วยตาม visual analog scale 0 -10 นอกจากนี้หากมีผลข้างเคียง จากการใช้ยาจะบันทึกไว้ด้วย จะทำ viral culture อีกครั้ง ในการติดตามผู้ป่วยครั้งที่ 2 (D2, D4) เจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ (เหมือนครั้งแรก) อีกครั้งหลังจากหยุดยา ทาแล้ว

จะถ่ายรูปผู้ป่วยในวันแรกก่อนการรักษา และวันที่มาติดตามผลการรักษาครั้งที่ 2 (D2, D4) และ 3 (D7)

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ ทั้งหมด 65 ราย ผู้ป่วย 4 รายไม่ได้มาติดตามผลการรักษา (3 รายอยู่ในกลุ่มควบคุม 1 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา) มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาไม่สามารถให้ข้อมูล วันที่แผลตกสะเก็ดหมดและวันที่แผลหายได้ อีก 1 รายในกลุ่มควบคุมมีอาการบวมและคันบริเวณท่ายามากจนต้องหยุดการรักษา ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้ทั้งสิ้น 59 ราย ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา 0.02 % แปะตำปึง 19 ราย 0.04 % แปะตำปึง 22 ราย และได้รับยาควบคุม (placebo) 18 ราย จากการวิเคราะห์

ข้อมูลแยกกันระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาทั้ง 2 ความเข้มข้นไม่พบว่ามีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงขอรายงานผลการทดลองโดยแยกเป็นเพียง 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับตัวยา และกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลได้ทั้งสิ้น 59 ราย อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา 41 ราย เป็นชาย 10 รายและ หญิง 31 ราย อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาควบคุม 18 ราย เป็นชาย 3 รายและหญิง 15 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยามีอายุเฉลี่ย 37.15 ปี (พิสัย 16 - 71 ปี)ในกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย 41.72 ปี (พิสัย 20 - 69 ปี) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาแปะตำปึงมีอาการปวด 27 ใน 41 ราย (65.90%) มีอาการคัน 28 ใน 41 ราย (68.29%) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอาการปวด 11 ใน 18 ราย (61.10%) มีอาการคัน 7 ใน 18 ราย (38.89%) ในกลุ่มที่ได้รับยามีคะแนนอาการปวดเฉลี่ย 2.93 อาการคันมีคะแนนเฉลี่ย 2.73 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีคะแนนอาการปวดเฉลี่ย 2.86 อาการคันมีคะแนนเฉลี่ย 2.10 ในกลุ่มที่ได้รับยาพบ Tzanck smear ได้ผลบวก 70.0% ส่วนในกลุ่มควบคุมได้ผลบวก 72.2% ผลการเพาะเชื้อก่อนการรักษาพบเชื้อ herpes simplex virus ในกลุ่มที่ได้รับยา 46.2% ในกลุ่มควบคุม 31.3% ลักษณะต่างๆของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการคันในกลุ่มได้รับยามีมากกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ลักษณะของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา

	กลุ่มที่ได้ยาแปะตำปึง	กลุ่มควบคุม	p value
เพศ			
ชาย	10	3	0.51
หญิง	31	15	
รวม	41	18	
อายุ (ปี)			
เฉลี่ย	37.15	41.72	0.20
พิสัย	16-71	20-69	
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	11.31	15.25	
อาการปวดในวันแรก			
จำนวนคนปวด/ทั้งหมด (%)	27/41 (65.90%)	11/18 (61.10%)	0.72
คะแนนปวด (เฉลี่ย)	2.85	2.86	0.9
อาการคันในวันแรก			
จำนวนคนคัน/ทั้งหมด (%)	28/41 (68.29%)	7/18 (38.89%)	0.03
คะแนนคัน (เฉลี่ย)	2.73	2.10	0.46
Tzanck smear ก่อนการรักษา			
ได้ผลบวก (%)	70.0	72.2	0.86
ผลการเพาะเชื้อก่อนการรักษา			
ได้ผลบวก (%)	46.2	31.3	0.31

ในการติดตามผลการรักษาครั้งแรกของผู้ป่วยที่ได้รับยาแล้วยังมีอาการปวดอยู่ลดลงจาก 65.90% เหลือ 34.15% ผู้ป่วยที่มีอาการคันลดลงจาก 68.29% เหลือ 48.78% ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีอาการปวดก่อนการรักษา 61.10% หลังการรักษาเหลือ 33.33% มีอาการคัน 38.89% ทั้งก่อนและการติดตามผลการรักษาครั้งแรก คะแนนเฉลี่ยของอาการปวดในการติดตามครั้งแรกหลังการรักษาของกลุ่มที่ได้รับยา และ กลุ่มควบคุม เท่ากับ 1.11 และ 1.41 ตามลำดับ ส่วนอาการคันมีคะแนนเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 1.60 ในขณะที่ของ กลุ่มควบคุมเท่ากับ 1.44 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างตัวเลขดังกล่าวทั้งสองกลุ่มของผู้ป่วย (ดังตารางที่ 2)

ในกลุ่มที่ได้รับยามีผู้ป่วย 21 ใน 41 ราย (51.22%) ที่แผลตกสะเก็ดหมดภายใน 4 วัน เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีผู้ป่วย 9 ใน 18 ราย (50.00%) ที่แผลตกสะเก็ดหมดในเวลาเดียวกัน มีผู้ป่วย 26 ใน 41 ราย

(63.41%)ในกลุ่มได้รับยาที่แผลหายภายใน 7 วัน ส่วนในกลุ่มควบคุมมี 8 ใน 18 ราย (44.44%) ที่แผลหายในเวลาดังกล่าว จำนวนวันโดยเฉลี่ยที่แผลตกสะเก็ดหมดในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 4.9 วัน ในขณะที่กลุ่มควบคุมเป็น 5.1 วัน และค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่แผลหายในกลุ่มได้รับยา คือ 8.7 วัน ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ย 9.4 วัน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างตัวเลขดังกล่าวทั้งสองกลุ่มของผู้ป่วย (ดังตารางที่ 4)

ในการเพาะเชื้อครั้งแรกหลังการรักษา กลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุมยังพบเชื้อ 33.33% เท่ากัน ในการติดตามครั้งที่ 2 หลังการรักษา พบว่าในกลุ่มได้รับยายังพบเชื้อไวรัส 11.11% ซึ่งนับว่าน้อยกว่าในกลุ่มควบคุมซึ่งพบเชื้อ 50.0% แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 ผลการรักษา

	กลุ่มที่ได้ยาแป๊ะตำปิ้ง	กลุ่มควบคุม	p value
อาการปวดในการติดตามครั้งแรก			
จำนวนคนปวด/ทั้งหมด (%)	14/41 (34.15)	6/18 (33.33)	0.95
คะแนนปวด (เฉลี่ย)	1.11	1.41	0.65
อาการคันในการติดตามครั้งแรก			
จำนวนคนคัน/ทั้งหมด (%)	20/41 (48.78)	7/18 (38.89)	0.48
คะแนนคัน (เฉลี่ย)	1.60	1.44	0.80
แผลตกสะเก็ด (crust)			
ภายใน 4 วัน (คน)	21/41 (51.22%)	9/18 (50.00%)	0.93
เวลาเฉลี่ย (วัน)	4.9	5.1	0.84
แผลหาย (heal)			
ภายใน 7 วัน (คน)	26/41 (63.41%)	8/18 (44.44%)	0.18
เวลาเฉลี่ย (วัน)	8.7	9.4	0.56
ผลการเพาะเชื้อไวรัสยังพบเชื้อ			
ครั้งแรกหลังการรักษา (%)	33.33	33.33	0.68
ครั้งที่ 2 หลังการรักษา (%)	11.11	50.0	0.08

ผลข้างเคียง

ไม่พบว่ามีผลผิดปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (CBC, UA, SGOP, SGPT, BUN, Cr) หลังจากการใช้ยาแต่อย่างใด มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มควบคุมที่ทายาแล้วมีผื่นคันและบวมมากจนต้องหยุดการรักษาและไม่ได้นำมาวิเคราะห์ข้อมูล นอกจากนี้มีผู้ป่วย 10 รายในกลุ่มที่ได้รับยาแป๊ะตำปิ้งมีผลข้างเคียงจากยาทา กล่าวคือ มีอาการแสบ 7 ราย มีอาการคัน 2 รายและ บวม 1 ราย ส่วนในกลุ่มควบคุม มีอาการแสบ 2 ราย มีอาการคัน 3 ราย แต่ทุกรายมีอาการเพียงเล็กน้อยและสามารถทายาต่อไปได้จนสิ้นสุดการทดลอง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องผลข้างเคียงระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาเจลแป๊ะตำปิ้งและกลุ่มควบคุม

บทวิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่ายาเจลแป๊ะตำปิ้งทั้งสองความเข้มข้นนี้ ไม่ได้ทำให้แผลตกสะเก็ดหรือหายเร็วกว่าเจลที่ไม่มีตัวยาในการรักษาโรคเริมชนิดเป็นซ้ำที่ปากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลของครีม

พญาขอที่ใช้ในการรักษาเริ่มที่อวัยวะเพศ* พบว่า มีผู้ที่แผลตกสะเก็ดภายในเวลา 3 วันถึง 95% ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบเพียง 15% ที่แผลตกสะเก็ดหมดภายในเวลาเดียวกัน ในการศึกษาเดียวกันนี้พบว่าผู้ที่เป้นเริ่มบริเวณอวัยวะเพศที่ใช้ครีมพญาขอแผลหายสนิทภายใน 7 วันมี 91% ขณะที่กลุ่มควบคุมแผลหายในเวลาเดียวกันเพียง 25% ดังนั้นครีมพญาขอน่าจะใช้รักษาโรคเริ่มได้ดีกว่า

พบว่าการเพาะเชื้อหลังการรักษาครั้งที่ 2 (ประมาณ 2 สัปดาห์หลังการทายา)ของกลุ่มที่ได้รับยาเจลแป๊ะตำปึงพบเชื้อน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (11.11% เปรียบเทียบกับ 50.0%) ถึงแม้ว่าจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นไปได้ว่ายานี้อาจจะมีผลในการทำลายเชื้อไวรัสเริ่มแต่ความเข้มข้นที่ใช้ อาจจะยังต่ำไป

ผลข้างเคียงที่เกิดจากการทายาทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาเจลแป๊ะตำปึงและเจลที่ไม่มีตัวยาต่างก็มีอาการแสบคันเล็กน้อยในสัดส่วนไม่ต่างกัน โดยเฉพาะมีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้เจลที่ไม่มีตัวยามีอาการบวม และคันจนต้องยุติการรักษาลง แสดงว่า base ของยาอาจจะก่อให้เกิดการระคายมากไป ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุทำให้การรักษาได้ผลไม่ดี หากจะมีการทดลองยานี้ในความเข้มข้นที่สูงขึ้นน่าจะต้องพิจารณาปรับปรุง base ของยาด้วย

* Sangkitjaporn S, et al. Treatment of recurrent genital HSV infection with C.nutans Extract Bull Dept Med Sci 1993; 18: 226-31.

สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

โครงการการศึกษาผลทางคลินิกของผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งในการรักษาโรคที่ปากชนิดเป็นซ้ำ ประกอบด้วยงาน 2 ส่วน ส่วนแรกเป็นการเตรียมและควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้ง โดยใช้สารผสมกลูโคไซด์ของ stigmasterol และ sitosterol (Ga1) เป็นสารเทียบที่แสดงฤทธิ์ (active marker compound) ส่วนที่ 2 เป็นการศึกษาผลทางคลินิกของผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย

โครงการเตรียมเจลแป๊ะตำปิ้งจากสารสกัดแป๊ะตำปิ้งที่ผ่านการควบคุมคุณภาพ (standardization of *Gynura procumbens* Herb extract) สารสกัด 1 กรัม มาจากผงยา (powder drug) 10 กรัม และมีปริมาณสาร Ga1 0.35% w/w (คำนวณจาก sitosteryl glucoside, Ga1.1) เตรียมเจลแป๊ะตำปิ้ง 2 ความเข้มข้น 0.02% และ 0.04% และเจลที่ไม่มีสารสกัดแป๊ะตำปิ้ง (placebo) ตรวจสอบการปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานของตำรายา (PB 2002) เพื่อส่งให้แพทย์ทดลองในผู้ป่วยโรคเรื้อรังชนิดเป็นซ้ำ ด้วยวิธี randomized double-blind controlled trial ซึ่งทั้งแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยไม่ทราบยาที่ได้รับเป็นอะไร ผลการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากผู้ป่วย 59 ราย พบว่าผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้ง 2 ความเข้มข้นให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน ผู้วิจัยจึงรวมจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นกลุ่มเดียว 41 ราย และกลุ่มที่ได้รับเจลที่ไม่มีสารสกัดแป๊ะตำปิ้ง (กลุ่มควบคุม) จำนวน 18 ราย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันเรื่องอายุ แต่กลุ่มที่ได้รับยามีอาการคันก่อนได้รับยาร้อยละ 68.29 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอาการคันร้อยละ 38.89 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) กลุ่มที่ได้รับยา 51.22% (21 รายใน 41 ราย) ผลตกสะเก็ดหมดภายใน 4 วัน ในขณะที่กลุ่มควบคุม 50% (9 ใน 18 ราย) ผลตกสะเก็ดหมดในเวลาเดียวกัน กลุ่มที่ได้รับยา 63.41% (26 ใน 41 ราย) ผลหายภายใน 7 วัน ในขณะที่กลุ่มควบคุม 44.44% (8 ใน 18 ราย) ผลหายภายในเวลาเดียวกัน ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ผลตกสะเก็ดหมดในกลุ่มที่ได้รับยา 4.9 วัน กลุ่มควบคุม 5.1 วัน และค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ผลหายในกลุ่มที่ได้รับยา 8.7 วัน กลุ่มควบคุม 9.4 วัน อย่างไรก็ตามก็ตีค่าเฉลี่ยดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วย 10 รายในกลุ่มที่ได้รับยา และ 5 รายในกลุ่มควบคุมมีอาการระคายเคืองเล็กน้อย ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลิตภัณฑ์เจลแป๊ะตำปิ้งจึงมีความปลอดภัย มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มควบคุมมีผื่นคันและบวมจนต้องหยุดการรักษา แสดงว่า gel base อาจก่อให้เกิดความระคายเคือง โครงการฯได้เพาะเชื้อหลังการรักษาครั้งที่ 2 (ประมาณ 1 สัปดาห์หลังการทายา) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยามีจำนวนไวรัสลดลง จึงมีความเป็นไปได้ว่ายาอาจมีผลทำลายไวรัสเรื้อรัง แต่ความเข้มข้นที่ใช้ในการทดลองอาจต่ำไป

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

ผลวิจัยจากโครงการฯ ได้แสดงถึงศักยภาพในการรักษาโรคเริมที่ปากชนิดเป็นซ้ำของผลิตภัณฑ์เจลแปะตำบึง ผู้วิจัยจึงวางแผนจะทำการศึกษาศักยภาพทางคลินิกในผู้ป่วยต่อไป จำนวน 50 ราย จาก 5 โรงพยาบาลโดยใช้ผลิตภัณฑ์เจลแปะตำบึงที่ได้รับการปรับปรุงสูตร

ผลิตภัณฑ์เจลแปะตำบึงจะได้รับการปรับปรุงให้มีความเข้มข้นของสารสกัดแปะตำบึงเพิ่มขึ้นและใช้เจลเบสที่ไม่ก่อให้เกิดความระคายเคือง การประเมินประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เจลแปะตำบึง โดยวิธี double-blind randomized controlled clinical trial เป็นการประเมินแบบ objective (fact และ information) แม้ว่าผลการศึกษานี้ได้แสดงว่ากลุ่มที่ได้รับยาจะหายเร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ หลักฐานสำคัญที่แสดงว่าผลิตภัณฑ์เจลแปะตำบึงมีคุณสมบัติต้านไวรัสเริม คือ หลังจากใช้ยาทานาน 2 สัปดาห์ มีไวรัสลดลง 4-5 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในการทดลองนี้พบว่ามีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่มีอาการผื่นคันและบวมจนต้องหยุดการทดลอง ผลดังกล่าวอาจเกิดจาก gel base หรืออาจเป็น placebo somatic side effect ซึ่งจะแสดงอาการคล้ายกับอาการแพ้ (18)

ผลิตภัณฑ์ต้านไวรัสเริมที่มีจำหน่ายแล้วได้แก่ ผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพญาขององค์การเภสัชกรรม และ Lomaherpan® cream ของ บริษัท Lomapharm ประเทศเยอรมนี มีความเข้มข้นของสารสกัดสูงกว่าผลิตภัณฑ์เจลแปะตำบึงที่ใช้ในการศึกษาทดลองในโครงการนี้หลายเท่า

Lomaherpan® cream ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ต้านเริม (HSV-1 และ HSV-2) ของ บริษัท Lomapharm ประเทศเยอรมนี ในหนังสือ Praeparate Liste der Naturleilkunde, Urban & Schwarzenberg 1996 Lomapharm® cream 5 g เตรียมจาก dry extract 0.05 g ในขณะที่ผลิตภัณฑ์เจลแปะตำบึง 5 g เตรียมจาก dry extract 0.005 g

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ (ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่มที่ เลขที่ และหน้า) หรือผลงานตามที่คาดไว้ในสัญญาโครงการ
2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์
 - เชิงพาณิชย์ (มีการนำไปผลิต/ขาย/ก่อให้เกิดรายได้ หรือมีการนำไปประยุกต์ใช้โดยภาครัฐกิจ/บุคคลทั่วไป)

ผลงานวิจัยนี้ใช้เป็นหลักฐานสนับสนุนการขึ้นทะเบียนยา (ยาสมุนไพรเดี่ยว) และถ่ายทอดเทคโนโลยีแก่ภาคเอกชนต่อไป

- เงินโยบาช (มีการกำหนดนโยบายอิจงานวิจัย/เกิดมาตรการใหม่/เปลี่ยนแปลงระเบียบข้อบังคับหรือวิธีการงาน)
 - เจริญสาธารณะ (มีเครือข่ายความร่วมมือ/สร้างกระแสความสนใจในวงกว้าง)
 - เจริญวิชาการ (มีการพัฒนาการเรียนการสอน/สร้างนักวิจัยใหม่)
3. อื่นๆ (เช่น ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศ การเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการ หนังสือ การจดสิทธิบัตร)

โครงการจะตีพิมพ์ผลงานเป็นคำปึงในส่วนของ phytochemistry ซึ่งได้รับทุนสนับสนุนจากมหาวิทยาลัยมหิดล และจะจดสิทธิบัตรหลังจากศึกษาผลทางคลินิกเพิ่มเติมในส่วนองผลิตภัณฑ์ซึ่งได้รับทุนสนับสนุนจาก สกว.