

## โครงการวิจัย

**ชื่อโครงการ** การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสารสกัดตรีผลาในอาสาสมัครสุขภาพดี  
(Study on the pharmacokinetics of Triphala formulation in healthy volunteers)

**โดย (หัวหน้าโครงการ/ผู้วิจัย)** นางสาวพิรชา จำปาเงิน

**ตำแหน่ง** นักวิจัย

**หน่วยงาน** วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ (ศูนย์รังสิต)

## บทสรุปผู้บริหาร

### ความเป็นมาหรือเหตุผลความจำเป็น/หรือเกริ่นนำ โครงการ

ตรีผลาเป็นยาแผนไทยหรือยาแผนโบราณที่ใช้กันมานาน มีสรรพคุณหลายด้าน มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทั้งระดับ preclinical และระดับ clinical และยังไม่พบความเป็นพิษเฉียบพลัน พิษกึ่งเรื้อรัง และพิษเรื้อรังในสัตว์ทดลอง อีกทั้งไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงที่รุนแรงในคนอื่นอีกด้วย อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดเกี่ยวกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของตำรับยาตรีผลาทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์

ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของตำรับยาตรีผลา โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีเพื่อให้ทราบถึงระดับยาในเลือดในร่างกาย ณ ช่วงเวลาต่างๆภายหลังการบริหารยา ปริมาณการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอย่างน้อยเพียงใด ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดเมื่อใด ซึ่งการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์นี้จะช่วยเป็นประโยชน์ในการรักษาโรค รวมไปถึงการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อให้ปริมาณยาเข้าสู่ร่างกายในปริมาณที่มากพอที่จะให้ผลในการรักษาแต่ไม่มากเกินไปจนเกิดอาการข้างเคียง นอกจากนี้ยังสามารถนำผลที่ได้จากการศึกษาไปเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการบริหารยาให้เหมาะสมในการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2 (Clinical trial phase II) อีกทั้งยังเป็นการส่งเสริมการพัฒนาตำรับยาตรีผลาเป็นผลิตภัณฑ์สมุนไพรในการรักษาหรือส่งเสริมสุขภาพต่อไป

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของตำรับยาตรีผลาซึ่งเตรียมในรูปแบบแคปซูลในอาสาสมัครชาวไทยที่มีสุขภาพดี

## สรุปผลการวิจัย (โดยย่อ)

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ gallic acid ในสารสกัดตรีผลา มีลักษณะเป็น Dose-independent โดยมีค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา ( $C_{max}$ ), พื้นที่ใต้เส้นกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา ( $AUC_{0-48h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) ในอาสาสมัครที่ได้รับสารสกัดตรีผลา 4,000 มิลลิกรัม มีค่าประมาณ 2 เท่า เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับสารสกัดตรีผลา 2,000 มิลลิกรัม โดยมีระยะเวลาที่ระดับ gallic acid ในพลาสมาสูงสุด ( $t_{max}$ ) ที่ 1 ชั่วโมง และระดับ gallic acid ลดลงเรื่อยๆจนระดับต่ำสุดที่เวลา 6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ค่าครึ่งชีวิตของยา ( $t_{1/2}$ ) มีค่าเท่ากับ 1 ชั่วโมง นอกจากนี้ไม่พบอาสาสมัครที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง อาสาสมัครทุกคนสามารถทนต่อฤทธิ์ของตำรับยาตรีผลาทั้งสองขนาดได้ดีตลอดช่วงเวลาของการวิจัย

## ผลงานวิจัยโครงการสามารถนำไปใช้ประโยชน์ต่อยอดเพิ่มขึ้นได้อย่างไร

ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์พื้นฐานที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการกำหนดขนาดยาตรีผลาให้เหมาะสมในการใช้ยากับผู้ป่วยหรือการศึกษาในมนุษย์ต่อไป

## ข้อเสนอแนะ/ดำเนินการต่อโครงการ

การศึกษาครั้งนี้เป็นครั้งแรกในอาสาสมัครสุขภาพดี และทำการเก็บตัวอย่างเฉพาะเลือดเท่านั้น จึงทำให้ทราบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เพียงเบื้องต้น ดังนั้นควรทำการศึกษาด้วยวิธีให้ยาแบบต่อเนื่องเพื่อวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ที่สถานะคงที่ (Steady-state study) ในผู้ป่วยกลุ่มเล็ก (Clinical trial phase II) ต่อไป เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยาอาจมีการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยได้

หมายเหตุ แบบบทคัดย่อรายงานวิจัยที่ได้รับทุนด้วย

## บทคัดย่อ

ตรีผลา เป็นหนึ่งในยาแผนไทยหรือยาแผนโบราณที่นิยมใช้ทางการแพทย์แผนไทย เพื่อรักษาโรคหรืออาการต่างๆ เช่น กลุ่มอาการของระบบทางเดินหายใจ บรรเทาอาการไอ ขับเสมหะ อีกทั้งไม่พบความเป็นพิษเฉียบพลันและเรื้อรังในหนูทดลอง และมีการศึกษาความปลอดภัยในคนปกติแล้วไม่พบอาการผิดปกติ การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของตำรับยาตรีผลาซึ่งเตรียมในรูปแบบแคปซูลโดยการกินครั้งเดียว จำนวน 32 ราย (กลุ่มที่ 1 รับประทานยาขนาด 2,000 มิลลิกรัม และ กลุ่มที่ 2 รับประทานยาขนาด 4,000 มิลลิกรัม) และวันละครั้ง (4,000 มิลลิกรัม) เป็นเวลา 7 วัน ในอาสาสมัครชาวไทยที่มีสุขภาพดี โดยเก็บตัวอย่างเลือดก่อนและหลังรับประทานสารสกัดตรีผลา ที่เวลา 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 และ 48 ชั่วโมง ตามลำดับ วิเคราะห์หาปริมาณ gallic acid ในพลาสมาด้วยวิธีลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสสเปกโทรเมตรี (LC-MS/MS) คำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ ความเข้มข้นสูงสุดของยา ( $C_{max}$ ), ระยะเวลาที่ระดับยาที่มีความเข้มข้นสูงสุด ( $t_{max}$ ), พื้นที่ใต้เส้นกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา ( $AUC_{0-48h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) และค่าครึ่งชีวิตของยา ( $t_{1/2}$ ) ผลการศึกษาพบว่า หลังจากอาสาสมัครได้รับสารสกัดตรีผลา ไม่มีอาสาสมัครรายใดเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง อาสาสมัครทุกคนสามารถทนต่อฤทธิ์ของตำรับยาตรีผลาทั้งสองขนาดได้ดีตลอดช่วงเวลาของการวิจัย การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ gallic acid ในสารสกัดตรีผลามีลักษณะเป็น Dose-independent โดยมีค่ามัธยฐานของ  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-48h)}$ , และ  $AUC_{(0-\infty)}$  ในกลุ่มที่ 2 ที่ได้รับสารสกัดตรีผลา 4,000 มิลลิกรัม มีค่าประมาณ 2 เท่า เมื่อเทียบกับอาสาสมัครในกลุ่มที่ 1 ที่ได้รับสารสกัดตรีผลา 2,000 มิลลิกรัม โดยมีค่าเท่ากับ  $C_{max}$ : 70.85 และ 41.84 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร,  $AUC_{0-48h}$ : 150.17 vs. 88.46 นาโนกรัมชั่วโมงต่อมิลลิลิตร; and 151.79 vs. 91.57 นาโนกรัมชั่วโมงต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ระดับ gallic acid ในพลาสมาสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตทั้งสองกลุ่ม มีค่าเท่ากับ 1 ชั่วโมง และระดับ gallic acid ลดลงเรื่อยๆจนระดับต่ำสุดที่เวลา 6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์พื้นฐานที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการกำหนดขนาดยาตรีผลาให้เหมาะสมในการประยุกต์การใช้ยากับผู้ป่วยหรือการศึกษาในมนุษย์ต่อไป

## ABSTRACT

Triphala is commonly used in Thai traditional medicine for the treatment of various health conditions. Toxicity testing in animals revealed the absence of acute and sub-acute toxicity. The aim of study was to investigate the pharmacokinetics of a single oral dose of 2,000 mg and 4,000 mg (32 participants) and daily dose of 4,000 mg for 7 days (24 participants) of aqueous extract of Triphala formulation in healthy Thai subjects. Blood samples were collected from each participant at specific time points and concentrations of gallic acid, the major active component of the formulation, were measured using LC-MS/MS. Plasma concentration-time profiles were analyzed by the model-independent approach. Triphala formulation at both dose levels were well tolerated in all subjects. The pharmacokinetics of gallic acid was dose-independent. The median maximum concentration ( $C_{max}$ ), area under the curve from zero time to 48 hours of dosing ( $AUC_{0-48h}$ ) and total AUC ( $AUC_{0-\infty}$ ) following 4,000 mg dose of Triphala were about twice of the 2,000 mg dose ( $C_{max}$ : 70.81 vs. 41.84 ng/mL,  $AUC_{0-48h}$ : 150.12 vs. 88.46 ng.hr/ml, and  $AUC_{0-\infty}$ : 151.87 vs. 91.78 ng.hr/ml, respectively). The median time to maximum concentration ( $t_{max}$ ) and the terminal elimination half-life ( $t_{1/2z}$ ) was 1 hour for both dose levels. The study provides preliminary information on the pharmacokinetics of gallic acid in humans for further dose optimization of Triphala formulation in various health conditions.

**Keywords:** Triphala; gallic acid; pharmacokinetics; *Phyllanthus emblica*; *Terminalia chebula*; *Terminalia bellerica*