

บทนำ

อิมัลชันเจลเป็นรูปแบบยาที่แข็งแรงสำหรับใช้เฉพาะที่ผิวหนัง ประกอบด้วยครีมหรืออิมัลชันกระจายตัวอยู่ในเจลชนิดขบน้ำ มีลักษณะกึ่งแข็ง โปร่งแสง และโปร่งใส ทั้งนี้ความโปร่งใสหรือความทึบแสงของอิมัลชันเจลขึ้นกับสัดส่วนของครีมและเจลที่ผสมกัน โดยที่ความโปร่งจะแปรผันตรงกับปริมาณสัดส่วนของเจล กล่าวคือ หากมีปริมาณเจลในตำรับมาก อิมัลชันเจลที่ได้จะมีความโปร่งใสมาก ตำรับอิมัลชันเจลมีความคงตัวดีกว่ายาครีม เพราะมีเจลเป็นส่วนผสมช่วยเพิ่มความคงตัว และช่วยให้ตัวยาสำคัญที่ไม่ชอบน้ำสามารถผสมกับตำรับที่มีเจลเป็นส่วนประกอบได้ง่ายขึ้นกว่าการผสมตัวยาสำคัญที่ไม่ละลายน้ำในเนื้อเจลอย่างเดียว อีกทั้งตำรับอิมัลชันเจลยังมีลักษณะที่สวยงาม น่าใช้ จึงนิยมใช้ในทางเครื่องสำอางมาก

ข้อดีของอิมัลชันเจล คือ เมื่อทาลงบนผิวหนัง น้ำในตำรับจะระเหยออกไป เหลือแผ่นฟิล์มบางๆ คลุมผิวหนังไว้ ทำให้ตัวยาสำคัญซึมผ่านผิวหนังได้ดี และนานขึ้น สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากยาพื้นได้ดีขึ้น บรรจุง่ายได้มากขึ้น ไม่มัน ทาผิวหนังแผ่กระจายได้ง่าย ล้างน้ำออกง่าย ลักษณะทางกายภาพสวย เนื้อเนียน น่าใช้ มีการไหลแบบ thixotrophy คือเมื่อตั้งทิ้งไว้จะมีความหนืด แต่เมื่อออกแรงกระทำ หรือเขย่าจะเหลวขึ้น ตัวอย่างที่พบในท้องตลาด เช่น Voltaren® emulgel และ Piroxicam emulsional gel เป็นต้น

อาการปวดเมื่อยเกิดได้จากหลายปัจจัย เป็นอาการแสดงของโรคที่พบมากในกลุ่มผู้สูงอายุ รองลงมาเป็นวัยทำงาน โดยเฉพาะอาการปวดที่มีสาเหตุมาจากกล้ามเนื้อทำงานมากบางตำแหน่ง ทำให้เกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อ ซึ่งอาการปวดส่วนใหญ่พบมากในบริเวณของกล้ามเนื้อหลังและเอว โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาอาการปวดหลายแบบ เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดจากภาวะเส้นประสาทอักเสบ เป็นต้น ตำรับยาสมุนไพรใช้ภายนอกลดอาการปวดถือได้ว่าได้รับความนิยมเป็นอย่างสูงในปัจจุบัน มีการผลิตออกมาจำหน่ายในหลากหลายรูปแบบ เช่น ยาหม่องสมุนไพร น้ำมันสมุนไพร ยาครีมสมุนไพรแก้ปวด เจลแก้ปวดสมุนไพร สำหรับสมุนไพรพริกและไพลนั้นเป็นสมุนไพรที่มีใช้ลดอาการปวดในรูปแบบยาใช้ภายนอก โดยผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดนี้ เช่น ยาที่มีปริมาณน้ำมันหอมระเหยง่ายจากเหง้าไพล (*Zingiber montanum* (Koenig) Link ex Dietr.) ร้อยละ 14 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w) โดยมีสรรพคุณคือบรรเทาอาการบวม ฟกช้ำ เคล็ดขัดยอก หรือยาที่มีสารสกัดจากผลพริกแห้ง (*Capsicum annum* L., *Capsicum frutescens* L.) โดยควบคุมความแรงของสาร capsaicin ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนัก (w/w) บรรเทาอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ (musculoskeletal pain) ได้ถูกบรรจุให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติสมุนไพร เนื่องจากมีข้อมูลที่ผ่านการศึกษาและยืนยันของสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดนี้

สำหรับการพัฒนาตำรับอิมัลชันเจลจากสารสกัดพริกและไพลนั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อที่รวมสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดให้อยู่ในตำรับเดียวกัน สะดวกต่อการนำมาใช้ของผู้ป่วย ครอบคลุมอาการปวดตามประกาศสรรพคุณในบัญชียาหลักแห่งชาติ อีกทั้งอิมัลชันเจลเป็นตำรับยาที่มีความคงตัวดี ไม่มัน เนื้อครีมเจลสวยงาม และจากการทบทวนยังไม่มีผู้ใดทำการพัฒนาโดยรวมสมุนไพรทั้ง 2 ชนิดนี้ให้อยู่ในรูปแบบอิมัลชันเจล

วิธีดำเนินการศึกษา

ขั้นตอนในการพัฒนาตำรับ

1. Pre-formulation study ทำการศึกษาทบทวนการศึกษาต่างๆ ของตัวยาสําคัญ สารเคมีในตำรับ สูตรตำรับที่เคยพัฒนา เพื่อให้เกิดความพร้อมในการเตรียมตำรับและพัฒนาตำรับ

2. Extraction การสกัดไพลและพริก

การสกัดไพล

ทำการสกัดไพล (*Zingiber montanum*) โดยวิธีการทอด ตามสูตรมาตรฐานของเภสัชตำรับ โดยทอดเหง้าไพลสด 2 กิโลกรัม เหง้าขมิ้นสด 0.5 kg และน้ำมันมะพร้าว 1 kg นำมาทอดจนไพลและขมิ้นสุกกรอบ จะได้สารสกัดไพลทอด โดยสามารถนำไปเตรียมยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติคือ

การสกัดพริก

ทำการสกัดพริกโดยใช้พริกชี้หนูหอม (*Capsicum annum* L.) โดยนำผงพริกที่แห้งทำการแยกเมล็ดและไส้ในออกแล้ว 125 g มาหมักด้วย ethyl alcohol 95% w/v 1,000 ml เป็นเวลา 2 วัน จากนั้นนำมาสกัดโดย Soxhlet extraction apparatus จนได้สารสกัด capsicum oleoresin 30 ml นำไประเหยบน water bath จนได้สารสกัดเข้มข้นของ Capsicum oleoresin 5.20 g.

ภาพที่ 1 แสดงกระบวนการการสกัดพริก



3. Development formulation recipe ตั้งตำรับจากข้อมูล pre-formulation study โดยสูตรตำรับที่จะพัฒนาให้อยู่ในรูปอิมัลชันเจล ซึ่งประกอบไปด้วย ตัวยาสําคัญและสารช่วยทางเภสัชกรรมดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1 แสดงสูตรตำรับจากข้อมูล Pre-formulation study

Phlai-Capsicum Emulgel formula	detail
API	ได้แก่สารสกัดจากพริกได้สาร capsaicin 0.025 %w/w และ น้ำมันโพลีที่ผ่านกระบวนการทอด 30 %w/w เป็นไปตามมาตรฐานข้อกำหนดในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556
Gel base	ประกอบด้วย Carbomer 940, Glycerin, Triethanolamine และ water
Cream base	Oil phase ประกอบด้วย Cetyl alcohol, Mineral oil และ Span 80 Water phase ประกอบด้วย water, tween 80 และ Paraben conc.
Preservative	Paraben conc. ตามมาตรฐานเภสัชตำรับกำหนด
Permeation enhancer	-
Stabilizer ex. Antioxidant	Vitamin E
Coloring	ใช้สีธรรมชาติจากสารสกัดพริกและโพล
Flavoring	ใช้กลิ่นธรรมชาติจากสารสกัดพริกและโพล

4. Formulation product sample มีขั้นตอนผลิตดังต่อไปนี้

- การสกัดสารจากสมุนไพรพริกและโพล ตามขั้นตอนที่ได้แสดงไว้เบื้องต้น รวมถึงการคำนวณปริมาณสารสกัด capsaicin oleoresin เพื่อให้ได้ปริมาณ capsaicin 0.025% w/w ตามมาตรฐานในเภสัชตำรับ ซึ่งสามารถคำนวณได้ดังนี้
จากการศึกษาของ Hoffman และคณะ ในปี ค.ศ. 1983 พบว่า
From Capsaicin 1 ppm = 15 SHU
From Capsicum oleoresin have heat unit 106 SHU
ดังนั้น 15 SHU = Capsaicin 1 ppm
จะได้ว่า 106 SHU = Capsaicin (1ppm/15 SHU)X 106 SHU
= Capsaicin 66,666.67 ppm
ดังนั้น 106 SHU = Capsaicin (66,666.67/1,000,000)x100 = 6.67%
จะได้ว่า Capsicum oleoresin 100 g มี capsaicin 6.67 g
For this formulation (capsaicin 0.025% w/w NLEM)
จาก Capsaicin 6.67 g อยู่ใน Capsicum oleoresin 100 g
ถ้า Capsaicin 0.025 g. อยู่ใน capsicum oleoresin $100 \times 0.025 / 6.67 = 0.37$ g.
ดังนั้นต้องใช้ Capsicum oleoresin 0.37 g. ใน master formula.
- การตั้งตำรับสูตรยาตัวอย่างจากข้อมูล pre-formulation จากการศึกษาได้ทำการพัฒนาตั้งตำรับยาทั้งหมด 3 สูตรตำรับ เพื่อคัดเลือกสูตรที่ดีที่สุดในการนำไปขยายขนาดการผลิตในอนาคต ซึ่งสามารถแสดงดังตาราง

ตารางที่ 2 แสดง Master formula emulsion-gel 3 ตำรับ

API (40%)	Rx 1 (g)	Rx 2 (g)	Rx 3 (g)
Plai oil	30	30	30
Capsicum extract	0.37	0.37	0.37
Methylsalicylate	5	5	5
Menthol	5	5	5
Cream base (30%)	(g)	(g)	(g)
Cetyl alcohol	6	6	6
Mineral oil	6	6	6
Span 80	0.15	0.3	0.5
Tween 80	1.35	2.7	3.0
Paraben conc.	0.3	0.3	0.3
Water	16.2	14.7	14.2
Gel base (30%)	(g)	(g)	(g)
Carbomer 940	1	1	1
Glycerine	5	5	5
Paraben conc.	1	1	1
Triethanolamine qs	Qs pH 7	Qs pH 7	Qs pH 7
Purified water	100	100	100

3. การเตรียม Gel base ใช้สารช่วยกระจายตัว (Glycerin) ปริมาณเล็กน้อยทำให้สารก่อเจลเปื่อยก่อนโดยข้อดีของเทคนิคนี้จะช่วยป้องกันการเกิด lumping ได้เป็นอย่างดี แล้วจึงเติมของเหลวตัวกลางหรือน้ำลงไป พร้อมทั้งคนอย่างรวดเร็วและแรงจนเจลพองตัวเต็มที่ ปรับ pH ด้วย Triethanolamine จนกระทั่งได้ค่าประมาณ 7 จะทำให้เจลพองตัวอย่างสมบูรณ์

ภาพที่ 2 แสดงการเตรียม Gel base



4. การเตรียม Cream base โดยวิธี Beaker method (conventional หรือ hot method)

เป็นวิธีที่ง่าย และนิยมใช้กันมาก ให้ความมั่นใจว่าสามารถเตรียมเป็นครีมที่คงตัวได้ และในระดับอุตสาหกรรม นิยมใช้วิธีนี้ วิธีนี้จะต้องคำนวณปริมาณสารในตำรับให้แน่นอน โดยจะไม่มี การปรับปริมาตรในขั้นตอนสุดท้าย เหมือนในตำรับยาน้ำใส มีขั้นตอนการเตรียม ดังนี้

- (1) แบ่งส่วนประกอบของตำรับออกเป็นวัฏภาคน้ำ วัฏภาคน้ำมัน และตัวยาสำคัญ
- (2) ให้ความร้อนทั้งสองวัฏภาคบน water bath เพื่อควบคุมไม่ให้อุณหภูมิของทั้งสองวัฏภาคสูงเกินไป โดยให้วัฏภาคน้ำมันมีอุณหภูมิประมาณ 72-75°C และวัฏภาคน้ำมีอุณหภูมิประมาณ 75-78°C ทั้งนี้จะต้องให้วัฏภาคน้ำมีอุณหภูมิสูงกว่าวัฏภาคน้ำมันเล็กน้อย เนื่องจากวัฏภาคน้ำคลายความร้อนได้เร็วกว่า เมื่อนำสองวัฏภาค มาผสมกันจะได้มีอุณหภูมิใกล้เคียงกันมากที่สุด เนื้อครีมที่ได้ก็จะเนียน และคงตัวไม่แยกชั้น
- (3) นำตัวยาสำคัญตามสูตรตำรับค่อยๆ ผสมในขณะที่อุณหภูมิของยาพื้นครีมอยู่ที่ประมาณ 40°C คนอย่างต่อเนื่องจนได้เนื้อครีมที่เนียนละเอียด

ภาพที่ 3 การเตรียมครีมด้วยวิธี beaker method (conventional หรือ hot method)



- (4) จากนั้นนำของผสมระหว่างตัวยาสำคัญกับยาพื้นครีมในข้อ (3) ไปกระจายตัวในยาพื้นเจลโดยใช้โกร่งและ ลูกโกร่งด้วยเทคนิค geometric dilution จะได้ตำรับยาอิมัลชันเจลที่มีเนื้อเนียนละเอียดสีเหลืองส้มอ่อน
- (5) นำตำรับยาที่เตรียมได้ใส่ภาชนะบรรจุแก้วปากกว้างเก็บในอุณหภูมิไม่เกิน 30 °C ติดตามผลผลิตภัณฑ์ให้ เรียบร้อย

ภาพที่ 4 แสดงผลิตภัณฑ์ตำรับอิมัลชันเจล 3 สูตร(Rx 1, Rx 2 และ Rx 3) หลังเตรียมได้



Rx 1

Rx 2

Rx 3

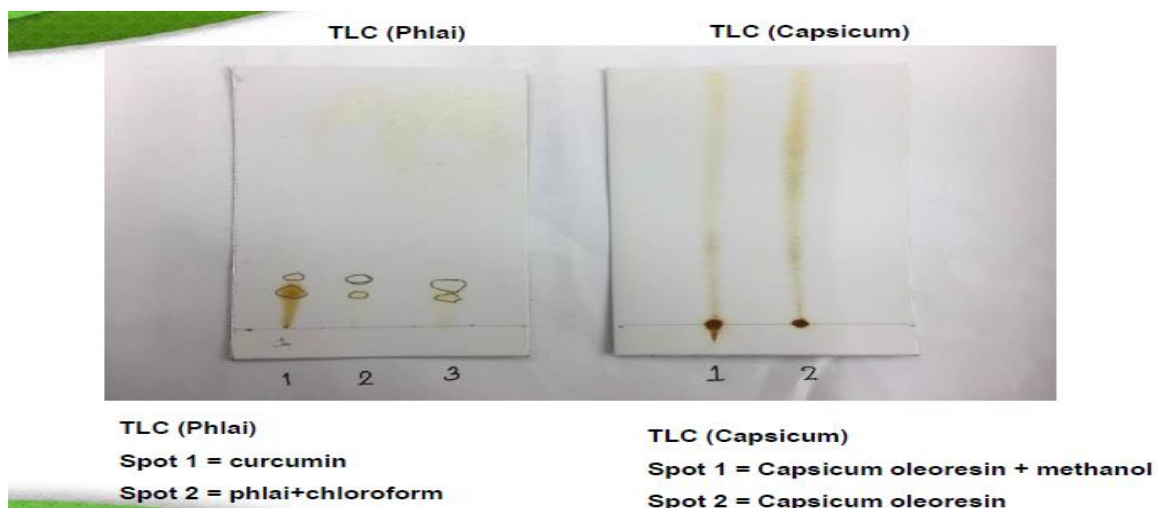
5. Quality control product sample หลังจากเตรียมตำรับยาเสร็จแล้วขั้นตอนที่สำคัญคือการควบคุมคุณภาพ ผลิตภัณฑ์ให้เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด ตามตารางแสดง

ตารางที่ 3 การควบคุมคุณภาพตำรับอิมัลชันเจลหลังผลิต 2 ตำรับ

Quality control	Rx 2	Rx 3
Characteristic of product		
color	Mild yellow-orange	Mild yellow-orange
flavor	Phlai ordor	Phlai ordor
properties	Stable emulsion-gel	Stable emulsion-gel
Viscosity finished product (mean)	11,530 cps	25,130 cps
Viscosity after 7 days (mean) (Spindle No.4)	10,138 cps	24,445 cps
pH finished product (mean)	7.09	7.20
pH after 7 days (mean)	7.00	6.73
Identification		
TLC (Plai)	pass	pass
TLC (Capsicum)	N/A	N/A
Stability		
Freeze thaw cycling 6 cycles	Stable emulsion-gel	Stable emulsion gel

จากตารางพบว่าตำรับอิมัลชันเจลทั้ง 2 ตำรับ ผ่านมาตรฐานด้านการควบคุมคุณภาพในด้าน characteristic of product ด้านการทดสอบเอกลักษณ์ (Identification test) เฉพาะในส่วนของการทำ TLC สารสกัดไพลทอด ยกเว้นการทำ TLC ของสารสกัดพริกเนื่องจากไม่สามารถอธิบายผลได้ และประเด็นสุดท้ายคือการทดสอบ Freeze thaw cycling พบว่ามี stability ดี ทั้ง 2 ตำรับ

ภาพที่ 5 แสดงกระบวนการ Identification สารสกัดพริกและไพล โดยเทคนิค TLC



จากผลการทำ TLC ของสารสกัดพริกและไพล พบว่าสามารถแยกสารสกัดไพลโดยใช้เทคนิค TLC พบว่าไพลทอดที่สกัด ผ่านมาตรฐานในด้านการพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification test) เมื่อเทียบกับ TLC ของสารมาตรฐานคือ Curcumin ในส่วนการทำ TLC จากสารสกัดพริกไม่สามารถอธิบายผลได้เนื่องจากกระบวนการเตรียมสารสกัดทดสอบไม่เป็นไปตามการสกัดด้วยวิธีการมาตรฐานของ Thai herbal pharmacopoeia 2016 และไม่มีสารมาตรฐาน capsaicin ในการเปรียบเทียบ

6. Selected the best formula จากการทดลองพัฒนาตำรับอิมัลชันเจล ของสารสกัดจากพริกและไพล จำนวน 3 ตำรับ โดยตำรับที่คาดว่าจะมีศักยภาพต่อยอดในการนำมาผลิตในระดับอุตสาหกรรมคือตำรับที่ 2 และ 3 ซึ่งโดยประเมินภาพรวมของทั้ง 2 ตำรับนี้จากการควบคุมและประกันคุณภาพผ่านเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดตามตารางผลการควบคุมคุณภาพในด้าน Characteristic of product การ Identification และการทดสอบ stability

7. Making in large scale ถือได้ว่าเป็นขั้นตอนสุดท้ายหลังจากที่ทำการพัฒนาได้ตำรับที่ดี มีความคงตัว แต่ที่สำคัญและขาดไม่ได้คือการทดสอบด้าน efficacy และ safety ซึ่งจะบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของตำรับอิมัลชันเจล ที่เตรียมได้ในการรักษาหรือบรรเทาอาการได้ตามเป้าหมายที่ได้ตั้งเอาไว้หรือไม่ รวมถึงความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ควรมีการทดสอบยืนยันผลข้างเคียงหลังการใช้ และควรทำการประเมินความพึงพอใจของผู้ใช้ผลิตภัณฑ์เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาปรับปรุงให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นเกิดความนิยม ได้ผลในการรักษาและปลอดภัย

สรุปและวิจารณ์

1. ในตำรับที่ 1 (Rx 1) ไม่สามารถ Formulate ให้ได้ตำรับอิมัลชันเจล ลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้คล้ายโลชันมีการแยกของชั้นน้ำและน้ำมันสีเหลืองเข้ม ตำรับไม่คงตัวและไม่เข้ากัน ไม่สามารถฟอร์มเป็นเนื้อครีมได้จากการวิเคราะห์พบว่าปัญหาน่าจะเกิดจากปริมาณของ emulsifying agent ของตำรับคือ tween และ span ไม่เพียงพอที่จะสามารถทำให้เกิดการฟอร์มครีมที่สมบูรณ์ได้ เนื่องจากในตำรับมีปริมาณน้ำมันที่มากเกินไป จึงได้ทำการพัฒนาและศึกษาเพิ่มเติมอีก 2 ตำรับโดยการเพิ่มปริมาณสาร emulsifying agent
2. Physical characteristic ของตำรับที่ 2 และ 3 (Rx 2 และ Rx 3) หลังจากทำการพัฒนาตำรับเป็นอิมัลชันเจล สีเหลืองอมส้มอ่อน ที่มีความคงตัวดี เนื้อครีมไม่มัน หลังจากผิวแห้งจะให้ความรู้สึกเย็นเมื่อแรกทา หลังจากนั้นเป็นเวลา 5 – 10 นาทีจะออกร้อนบริเวณผิวหนังเล็กน้อย มีค่าความหนืดที่เหมาะสม และค่า pH อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดไม่เป็นอันตรายต่อผิวหนัง (pH 4-9) ซึ่งค่าความหนืดและค่า pH หลังจากการทดสอบความคงตัวด้วยวิธีการ Freeze thaw cycling อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด แต่อย่างไรก็ตามในทั้งสองตำรับควรเพิ่มสารช่วยทางเภสัชกรรมในตำรับได้แก่ Antioxidant เพื่อเพิ่มความคงตัวให้กับตำรับและควรเพิ่มสาร Permeable enhancer เพื่อเพิ่มการนำส่งตัวยาสำคัญซึ่งก็คือสารสกัดจากพริกและไพล ให้แพร่ซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น โดยตำรับที่ 2 และ 3 น่าจะเป็นตำรับที่เหมาะสมในการนำไปพัฒนาต่อยอดในการผลิตตำรับอิมัลชันเจลในระดับอุตสาหกรรมต่อไป
3. สำหรับกระบวนการควบคุมคุณภาพในตำรับอิมัลชันเจลที่ได้ทำการศึกษาในครั้งนี้ได้แก่ การควบคุมคุณภาพด้านกายภาพ (characteristics) การควบคุมคุณภาพด้านการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์โดยใช้ TLC (Identification TLC) และการทดสอบความคงตัว (stability test) สำหรับข้อจำกัดที่อาจจะมีผลต่อการควบคุมคุณภาพตำรับอิมัลชันเจลในการศึกษานี้ได้แก่ การไม่มีสารมาตรฐาน capsaicin ในการพิสูจน์เอกลักษณ์โดยวิธี TLC ของสารสกัดพริกที่จะนำมาทดสอบ การเตรียมสารสกัดพริกที่ใช้ในการทดสอบไม่

เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดไว้ใน Thai herbal pharmacopoeia ซึ่งทำให้ไม่สามารถทำการวิเคราะห์ capsaicin ที่สกัดได้ทั้งเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ

4. สำหรับการศึกษาต่อไปในอนาคตควรที่จะทำการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในการวิเคราะห์ทั้งเชิงคุณภาพและปริมาณ จากสารสกัดพริกและสารสกัดไพล การศึกษา long term stability การศึกษาในด้าน efficacy and safety การควรทำการประเมินความพึงพอใจของผู้ใช้ผลิตภัณฑ์เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาปรับปรุงให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้น เกิดความนิยม ได้ผลในการรักษาและปลอดภัยต่อไป เช่น การพัฒนาระบบนำส่งยาหรือสารสกัดสมุนไพรให้มีการซึมผ่านผิวหนังได้เพิ่มขึ้น การพัฒนารูปแบบบรรจุภัณฑ์ให้มีความเหมาะสมมาใช้

บรรณานุกรม

1. ภาวนิชา พงศ์นราทร.การทบทวนวรรณกรรมการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของผักคราดหัวแหวนในการระงับการอักเสบและอาการปวดของกล้ามเนื้อ.ศรีนครินทร์เวชสาร.2559; 31(4): 245-9.
2. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติเรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2555 ประกาศ ณ วันที่ 29 มีนาคม พ.ศ. 2555 คัดจากราชกิจจานุเบกษา เล่ม 129 ตอนพิเศษ 85 ง วันที่ 25 พฤษภาคม 2555.
3. กรองแก้ว เนสราญ และ วุฒิชัย นุตกุล. ปริมาณและองค์ประกอบของสารรสเผ็ดร้อนจากพริก. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์: 2535. 34(3): 133-140.
4. Hoffman, P.G.; Lego, M.C.; and Galetto, W.G. Separation and quantitation of red pepper major heat principles by reverse-phase high pressure liquid chromatography. J. Agric. Food. Chem.1983, 31, 1326.
5. Department of Medical Sciences. Thai Herbal Pharmacopoeia 2016. Bangkok: Prachachon Co., 2016.
6. United States Pharmacopoeia 32-National Formulary 27.2009. Pharmacopeial Convention; Rockville, MD: U.S.
7. Walters KA. Dermatological and transdermal formulation. 2002. CRC Press taylor and Francis Group; FL.