

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ KEM CHỐNG LÃO HOÁ CHỨA GAMMA ORYZANOL

Lê Thị Minh Nguyệt, Phan Thị Kim Liên

Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề và mục tiêu: Từ xa xưa, người phụ nữ Á Đông đã biết sử dụng nước vo gạo, cám gạo để chăm sóc da, làm mờ các vết nám, tàn nhang và làm chậm các quá trình lão hoá da. Gamma Oryzanol là hỗn hợp ester của acid trans-ferulic với các phytosterols và triterpen alcol, được chiết xuất từ dầu cám gạo đã được chứng minh là có nhiều tác dụng có lợi cho da, trong đó nổi bật là tác dụng chống oxy hoá và chống lão hoá da. **Mục tiêu:** Xây dựng quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol và đánh giá chất lượng sản phẩm bào chế. **Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu:** Gamma Oryzanol được nhập khẩu từ Nhật Bản. Khảo sát tỷ lệ các tá dược để xây dựng công thức, quy trình bào chế và đánh giá chất lượng sản phẩm. **Kết quả:** Lựa chọn được tá dược nhũ hóa là Lunamer 1,0% phối hợp với Prolipid 3,0% và bơ hạt xoài 8,0% làm tá dược điều chỉnh thể chất của kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol. Sản phẩm là kem có màu trắng đục, thể chất đặc, mịn màng, mùi thơm dễ chịu, đạt tiêu chuẩn chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở. **Kết luận:** Đã nghiên cứu thành công quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol.

Từ khóa: Gamma Oryzanol, kem chống lão hoá, tế bào Franz.

Abstract

RESEARCH ON PREPARATION OF GAMMA ORYZANOL ANTI-AGING CREAM

Le Thi Minh Nguyet, Phan Thi Kim Lien

Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy – Hue University

Background and Objectives: For a long time, Asian women have known to use rice water, rice bran for skin care, lightening dark spots and slowing down the aging process. Gamma Oryzanol, an ester mixture of trans-ferulic acid with phytosterols and triterpene alcohols extracted from rice bran oil, has been shown to have beneficial effects on the skin, especially its antioxidant and anti-aging effect. The aims of this research were to formulate Gamma Oryzanol-loaded anti-aging cream and to evaluate the product quality. **Materials and Methods:** Gamma Oryzanol was imported from Japan. Some formulation parameters such as emulsifiers, performance modifiers were investigated and the product quality was evaluated according to the criteria of drugs and cosmetics. **Results:** The excipients were chosen including 1% (w/w) of Lunamer with 3% (w/w) of Prolipid as emulsifiers and 8% (w/w) of mango seed butter as a state modifier in the formulation of Gamma Oryzanol anti-aging cream. The cream is ivory-white, thick, smooth, fragrant-smelling and satisfied all criteria of developed specification. **Conclusion:** The study was successful in the preparation of Gamma Oryzanol anti-aging cream.

Key words: Gamma Oryzanol, anti-aging cream, Franz cells.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ xa xưa, người phụ nữ Á Đông đã biết sử dụng nước vo gạo, cám gạo để chăm sóc da, làm mờ các vết nám, tàn nhang, và làm chậm các quá trình lão hoá da. g-Oryzanol là hỗn hợp ester của acid trans-ferulic với các phytosterols và triterpen alcol được chiết xuất từ dầu cám gạo, được chứng minh có nhiều đặc tính nổi bật như chống oxy hóa, làm

chậm quá các quá trình lão hoá da, hỗ trợ bảo vệ cơ thể khỏi tác động gây hại của gốc tự do, chống lại tia cực tím, giảm nguy cơ hình thành nám, tàn nhang và các nếp nhăn trên da [4], [5]. Trên thị trường hiện nay đã có nhiều sản phẩm kem dưỡng da chứa g-Oryzanol với tác dụng chống lão hoá, chống nắng nhưng đa số đều là sản phẩm ngoại nhập, giá thành cao. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành đề

- Địa chỉ liên hệ: Lê Thị Minh Nguyệt, email: dsminhnguyet@yahoo.com.vn

- Ngày nhận bài: 8/7/2017, Ngày đồng ý đăng: 25/12/2017, Ngày xuất bản: 5/1/2018

tại “**Nghiên cứu bào chế kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol**” với các mục tiêu xây dựng quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol và đánh giá chất lượng sản phẩm bào chế.

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu: Gamma Oryzanol, nhà sản xuất TSUNO (Nhật Bản), số lô 20160319, hạn dùng 26/10/2018 và các tá dược khác theo tiêu chuẩn cơ sở. Trang thiết bị: cân, máy khuấy từ, tế bào Franz, máy quang phổ UV-VIS. ...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol

Khảo sát một số chế phẩm trên thị trường có chứa g-Oryzanol để lựa chọn tá dược và xây dựng công thức định hướng. Khảo sát các tá dược nhũ hoá và tá dược làm thay đổi thể chất kem. Căn cứ vào các tiêu chí về thể chất, độ bám dính, độ đồng nhất, độ ổn định của kem để chọn công thức phù hợp. Xây dựng quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa g-Oryzanol theo phương pháp nhũ hoá, tạo nhũ tương dầu/nước (D/N).

2.2.2. Đánh giá chất lượng kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol. Sản phẩm sau khi bào chế được gửi tới Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc - Mỹ phẩm - Thực phẩm Thừa Thiên Huế để đánh giá chất lượng theo TCCS bao gồm các tiêu chí cảm quan, lý hoá, kim loại nặng và vi sinh [2], [3]. Thử độ kích ứng trên da: Theo Quyết định 3113/1999/QĐ-BYT [1]. Định lượng g-Oryzanol bằng phương pháp quang phổ trong dung môi isopropanol tại bước sóng $\lambda = 326\text{nm}$ [5]. Đánh giá khả năng giải phóng dược chất invitro bằng tế bào khuếch tán Franz [7].

3. KẾT QUẢ

3.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa g- Oryzanol

Từ kết quả khảo sát các sản phẩm trên thị trường đi đến xây dựng công thức định hướng:

Pha dầu: Dầu hạt nho 5,0%.

Pha nước: Propylen glycol 6,0%, Glycerin 3,0%.

Tá dược bảo quản: Nipagin 0,18%, Nipazol 0,02%.

Tá dược tạo mùi: Tinh dầu hoa nhài 0,1%.

3.1.1. Khảo sát các tá dược nhũ hoá

- Khảo sát với tá dược Cetostearyl alcohol

Bảng 1. Kết quả khảo sát với tá dược Cetostearyl alcohol tỷ lệ 3,0-9,0%

	CT 1	CT 2	CT 3
g-Oryzanol	3,0%	3,0%	3,0%
Cetostearyl alcohol	3,0%	6,0%	9,0%
Hệ tá dược I	14,3%	14,3%	14,3%
Nước cất	79,7%	76,7%	73,7%
Đánh giá	Kem lỏng, có dấu hiệu tách pha sau 7 ngày.	Kem đặc, có dấu hiệu vón cục, kết tảng sau 7 ngày.	Kem đặc, không mịn, bị vón cục sau 7 ngày.
			

Nhận xét: Thể chất kem tạo thành không đạt yêu cầu, hoặc lỏng hoặc đặc. Sau 7 ngày có dấu hiệu tách pha, vón cục hoặc kết tảng.

- Khảo sát với tá dược Prolipid 141

Bảng 2. Kết quả khảo sát với tá dược Prolipid 141 tỷ lệ 1,0-5,0%

	CT 3	CT 4	CT 5
g-Oryzanol 3%	3,0%	3,0%	3,0%
Prolipid 141	1,0%	3,0%	5,0%
Hệ tá dược I	14,3%	14,3%	14,3%
Nước cất	81,7%	79,7%	77,7%

	Kem lỏng, có dấu hiệu tách pha sau 7 ngày.	Kem lỏng, bề mặt kem khô cứng sau 7 ngày.	Kem đặc, bề mặt kem khô cứng sau 7 ngày.
Đánh giá			

Nhận xét: Thể chất kem không ổn định trong quá trình bảo quản hoặc bị tách pha hoặc bề mặt bị khô cứng. Do đó không lựa chọn Prolipid 141 làm tá dược nhũ hoá.

• **Khảo sát với Lunamer 42 CLT**

Bảng 3. Kết quả khảo sát với Lunamer 42 CLT tỷ lệ 1,0-5,0%

	CT 7	CT 8	CT 9
g-Oryzanol 3%	3,0%	3,0%	3,0%
Lunamer 42 CLT	1,0%	3,0%	5,0%
Hệ tá dược I	14,3%	14,3%	14,3%
Nước cất	81,7%	79,7%	77,7%
Đánh giá	Kem hơi lỏng, khả năng bám dính kém, thể chất ổn định.	Kem hơi lỏng, sau 24h có dấu hiệu tách pha.	Kem lỏng, sau 24h có dấu hiệu kết tủa bề mặt
			

Nhận xét: Kem tạo thành có thể chất lỏng, khả năng bám dính trên da kém. Ở nồng độ 3,0% và 5,0% thể chất kem không ổn định, có dấu hiệu tách pha.

• **Khảo sát Lunamer 42 CLT và Prolipid 141**

Bảng 4. Kết quả khảo sát với tá dược Lunamer 1,0% và Prolipid 141 1,0-5,0%

	CT 10	CT 11	CT 12
g-Oryzanol 3%	3,0%	3,0%	3,0%
Lunamer 42 CLT	1,0%	1,0%	1,0%
Prolipid 141	1,0%	3,0%	5,0%
Hệ tá dược I	14,3%	14,3%	14,3%
Nước cất	80,7%	78,7%	76,7%
Đánh giá	Kem lỏng, có dấu hiệu tách pha sau 24h.	Kem hơi đặc, mịn màng, thể chất ổn định.	Kem đặc, mịn màng nhưng có dấu hiệu vón cục sau 7 ngày.
			

Nhận xét: Ở CT 11 kem có thể chất khá đẹp và ổn định trong quá trình bảo quản. Vậy lựa chọn 1,0 % Lunamer và 3,0% Prolipid 141 làm tá dược nhũ hoá.

3.1.2. Khảo sát với tá dược ảnh hưởng thể chất kem

Bảng 5. Kết quả khảo sát với bơ hạt xoài tỷ lệ 8% - 12%

	CT 13	CT 14	CT 15
g-Oryzanol 3%	3,0%	3,0%	3,0%
Bơ hạt xoài	8,0%	10,0%	12,0%
Lunamer 42 CLT	1,0%	1,0%	1,0%
Prolipid 141	3,0%	3,0%	3,0%
Hệ tá dược I	14,3%	14,3%	14,3%
Nước cất	70,7%	68,7%	66,7%
Đánh giá	Kem đặc, mịn màng, thể chất ổn định.	Kem đặc, có dấu hiệu vón cục sau 7 ngày.	Kem đặc, vón cục.
			

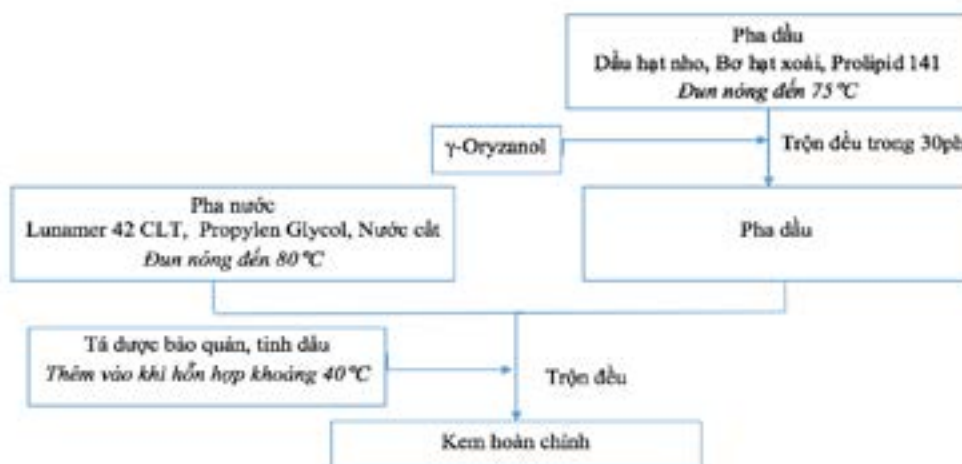
Nhận xét: Khi tỷ lệ bơ hạt xoài tăng từ 8,0 - 12,0 % thì kem đặc dần lên tuy nhiên ở công thức CT 14, 15 bề mặt kem không mịn màng, vón cục. Ở CT 13 (bơ hạt xoài 8,0%) thể chất kem đẹp và ổn định, khả năng bám dính trên da tốt.

Công thức *Kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol* như sau:

g-Oryzanol.....3,0% Dầu hạt nho.....5,0% Bơ hạt xoài.....8,0% Lunamer 42 CLT.....1,0% Prolipid 141.....3,0% Propylen glycol.....6,0% Glycerin.....3,0% Nipagin.....0,18% Nipazol.....0,02% Tinh dầu hoa nhài.....0,1% Nước cất.....vđ 100,0%	
--	---

Hình 1. Sản phẩm kem chống lão hoá chứa Gamma oryzanol

3.1.3. Quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol.



Hình 2. Quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa g-Oryzanol

3.2. Đánh giá chất lượng sản phẩm bào chế

3.2.1. Tiêu chí cảm quan, lý hoá, vệ sinh – an toàn, vi sinh. Kết quả đánh giá chất lượng sản phẩm tại Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc – Mỹ phẩm – Thực phẩm Thừa Thiên Huế như sau:

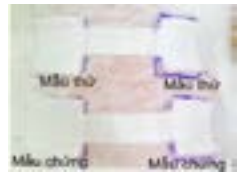
- Chỉ tiêu cảm quan: kem chống lão hoá chứa g-Oryzanol có màu trắng đục, thể chất đặc, mịn màng, đồng nhất, mùi thơm nhẹ, dễ chịu.
- Chỉ tiêu hoá lý: Đạt tiêu chuẩn về độ pH của

dung dịch trong 10% (6,54) nước và độ đồng đều khối lượng ($30g \pm 10\%$).

- Chỉ tiêu kim loại nặng: Đạt tiêu chuẩn về giới hạn Chì $\leq 20,0 \mu g/g$ ($0,067 \mu g/g$), Thủy ngân $\leq 1,0 \mu g/g$ ($0,024 \mu g/g$), Asen $\leq 5,0 \mu g/g$ ($0,047 \mu g/g$).
- Chỉ tiêu vi sinh: Đạt tiêu chuẩn về tổng vi sinh vật hiếu khí, tổng số bào tử nấm mốc, nấm men. Các vi khuẩn gây bệnh *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* đều không có.

3.2.2. Thử độ kích ứng trên da

Bảng 6. Kết quả thử độ kích ứng trên da thỏ

Thời gian	t = 0 h	t = 12 h	t = 48 h	t = 72 h
Hình ảnh				
Kết quả	Bắt đầu bôi sản phẩm bào chế và mẫu đối chứng lên thỏ thí nghiệm.	Quan sát không thấy sự tạo vảy, ban đỏ, phù nề.	Quan sát không thấy sự tạo vảy, ban đỏ, phù nề.	Quan sát không thấy sự tạo vảy, ban đỏ, phù nề.

Nhận xét: Sản phẩm bào chế kem chống lão hoá g-Oryzanol không gây kích ứng.

3.2.3. Định lượng Gamma oryzanol trong sản phẩm bào chế

Định lượng g-Oryzanol bằng phương pháp quang phổ trong dung môi isopropanol tại bước sóng $\lambda = 326nm$. Xây dựng phương trình đường chuẩn: $Y = 0,0350 X - 0,007$ với hệ số tương quan $R = 0,9996$.

Bảng 7. Kết quả định lượng Gamma Oryzanol

Lần	$M_{cân} (g)$	A	Hàm lượng (%)
1	0,503	0,556	2,89
2	0,504	0,617	2,93
3	0,507	0,562	2,90

Hàm lượng Gamma oryzanol trong chế phẩm: $2,91\% \pm 0,10\%$ (tương ứng đạt 97,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn).

Nhận xét: Hàm lượng hoạt chất Gamma oryzanol trong sản phẩm bào chế đạt 97,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn, đạt yêu cầu chất lượng về hàm lượng qui định trong ĐVN IV.

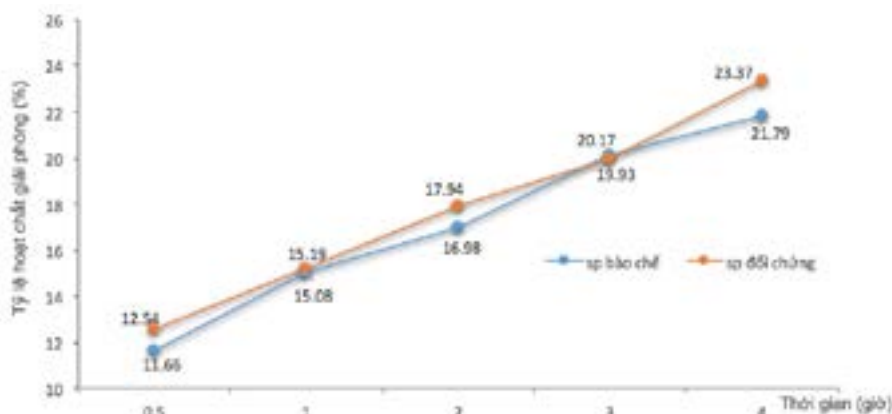
3.2.4. Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất của sản phẩm bào chế

Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất *in vitro* bằng tế bào khuếch tán Franz, sử dụng môi trường khuếch tán là dung dịch 45% đệm phosphat pH 5,5 : 50% isopropanol : 5% tween 80, tốc độ khuấy 700 vòng/phút, nhiệt độ $32 \pm 1^\circ C$.

Bảng 8. Kết quả đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất invitro

Thời gian (giờ)		0,5	1,0	2,0	3,0	4,0
% hoạt chất đã phóng thích	A	$11,66 \pm 0,2$	$15,08 \pm 0,1$	$16,98 \pm 0,5$	$20,17 \pm 0,3$	$21,79 \pm 0,2$
	B	$12,54 \pm 0,4$	$15,19 \pm 0,5$	$17,94 \pm 0,1$	$19,93 \pm 0,3$	$23,37 \pm 0,1$

Trong đó: A là sản phẩm bào chế, B là sản phẩm đối chứng.



Hình 3. Biểu đồ tỷ lệ hoạt chất giải phóng in vitro của sản phẩm bào chế và sản phẩm đối chứng

Nhận xét: Sau 4,0 giờ, sản phẩm bào chế giải phóng được $21,79\% \pm 0,2\%$ hoạt chất và tỷ lệ % hoạt chất giải phóng của sản phẩm đối chứng là $23,37\% \pm 0,1\%$.

4. BÀN LUẬN

Các chế phẩm trên thị trường qua khảo sát đều chứa g-Oryzanol ở nồng độ 1,0 - 3,0%. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng ở nồng độ 3,0% g-Oryzanol có khả năng chống oxi hoá, hấp thụ tia UV, dưỡng ẩm, tăng kích thích tuần hoàn máu dưới da [4], [5]. Do đó chúng tôi chọn nồng độ 3,0% để xây dựng công thức của sản phẩm này.

Chất nhũ hoá có ảnh hưởng đặc biệt quan trọng đến thể chất, độ bền vững và độ ổn định của kem tạo thành. Khảo sát sử dụng đơn lẻ một chất nhũ hoá như: Cetostearyl alcohol, Prolipid 141... ở các tỷ lệ khác nhau, đều có kết quả là kem tạo thành dễ bị tách pha, vón cục hay có sự biến đổi về mặt thể chất. Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng phối hợp 3,0% Prolipid 141 và 1,0% Lunamer 42 CLT làm hỗn hợp chất nhũ hoá thì kem tạo thành có thể chất đặc, mịn màng khả năng bám dính trên da tốt, thể chất kem ổn định trong quá trình bảo quản. Prolipid 141 có tác dụng cải thiện độ ổn định của nhũ tương D/N khi kết hợp với các chất nhũ hóa tan trong nước như Lunamer 42 CLT. Nhờ khả năng tạo một lớp màng đơn phân tử vững chắc ở bề mặt phân cách pha dầu - nước, cùng với khả năng lưu giữ các giọt dầu trong mạng lưới polymer của Lunamer 42 CLT, hỗn hợp Prolipid 141 và Lunamer 42 CLT đã ngăn cản sự kết tập của các giọt dầu đồng thời tạo một môi trường có độ nhớt cao làm giảm sự chuyển động và xác xuất va chạm của các tiểu phân pha phân tán nên giúp cấu trúc nhũ tương của kem được ổn định. Ngoài ra, Prolipid 141 còn có tác dụng dưỡng ẩm, tăng cường bảo vệ da vừa mang lại cảm giác khô thoáng và mượt mà cho da [9] và Lunamer 42 CLT có khả

năng làm bề mặt kem mịn màng, tăng độ bám dính và giảm cảm giác nhờn rít khi bôi lên da [6].

Để điều chỉnh thể chất kem đồng thời tăng độ bám dính của kem lên da, bơ hạt xoài được lựa chọn để xây dựng công thức bào chế kem chống lão hoá chứa g-Oryzanol. Bơ hạt xoài rất giàu acid oleic 37% và acid stearic hỗ trợ cho việc cải thiện độ đàn hồi của da, khả năng chống oxy hóa cao, có tác dụng bảo vệ chống lại tia UV, giảm nếp nhăn làm chậm quá trình lão hoá da, cung cấp độ ẩm làm mềm cho da khô, giảm eczema và viêm da [7] được dùng như một thành phần trong công thức. Kết quả khảo sát cho thấy khi sử dụng bơ hạt xoài 8,0% (CT 13) thì kem tạo thành có thể chất đặc, mịn, ổn định, khả năng bám dính trên da tốt. Sản phẩm cũng được bảo quản bởi nipagin và nipazol ở nồng độ tối thiểu cho phép và có mùi thơm dễ chịu của tinh dầu hoa nhài.

Kem chống lão hoá chứa g-Oryzanol được bào chế theo nguyên tắc của phương pháp nhũ hoá, tạo nhũ tương D/N. Quy trình bào chế khá đơn giản, dễ thực hiện.

Sản phẩm bào chế được Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc - Mỹ phẩm - Thực phẩm Thừa Thiên Huế đánh giá là đạt các tiêu chí về cảm quan, lý hoá, kim loại nặng, vi sinh. Theo Quyết định 3113/1999/QĐ-BYT về thử độ kích ứng trên da, sản phẩm bào chế cũng đạt tiêu chuẩn không gây kích ứng. Kết quả định lượng hàm lượng Gamma oryzanol trong sản phẩm là 2,91% (đạt 97% so với hàm lượng ghi trên nhãn) đạt yêu cầu chất lượng về hàm lượng hoạt chất trong thuốc mỡ theo qui định của ĐVN IV (từ 90,0% đến 110,0%). Nghiên cứu khả năng giải

phóng dược chất *in vitro* bằng tế bào Franz sử dụng sản phẩm đối chứng là Resist Cellular Defense Daily Moisturizer SPF 25 - Paula's choice – USA. So sánh khả năng giải phóng hoạt chất của hai sản phẩm, kết quả cho thấy khả năng phóng thích hoạt chất *in vitro* của hai sản phẩm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Các kết quả nghiên cứu đã bước đầu chứng tỏ hệ tá dược sử dụng, kỹ thuật và quy trình bào chế là hợp lý.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công công thức và quy trình bào chế kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol. Sản phẩm đạt các chất lượng theo tiêu

chuẩn cơ sở đề ra gồm các tiêu chí về cảm quan, lý hoá, kim loại nặng, vi sinh. Sản phẩm cũng đạt chất lượng về chỉ tiêu kích ứng da theo quy định về thử độ kích ứng da của Bộ Y tế [1], đạt yêu cầu chất lượng về hàm lượng hoạt chất Gamma oryzanol theo quy định của ĐĐVN IV. Trong nghiên cứu giải phóng dược chất *in vitro*, sản phẩm có khả năng giải phóng hoạt chất tương đương với sản phẩm phẩm đối chứng trên thị trường. Kem chống lão hoá chứa Gamma Oryzanol được bào chế với hệ tá dược có nguồn gốc thiên nhiên cùng hoạt chất Gamma Oryzanol được chiết xuất từ dầu cám gạo sẽ góp phần đáp ứng nhu cầu về chăm sóc da, chống lão hoá da đang ngày càng tăng của người tiêu dùng hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (1999), “Quyết định 3113/1999/QĐ-BYT quy định về phương pháp thử kích ứng trên da”.
2. Bộ Y tế (2010), *Dược điển Việt Nam IV*, phụ lục 13.6 “Thử giới hạn nhiễm khuẩn”.
3. Bộ Y tế (2011), “Thông tư số 06/2011/TT-BYT quy định về quản lý mỹ phẩm”.
4. Manosroi A. (2012), “Anti-aging efficacy of topical formulations containing niosomes entrapped with rice bran bioactive compounds” *Pharmaceutical Biology*, 50(2), pp. 208-224.
5. Manosroi A. (2012), “Transdermal Absorption Enhancement of Rice Bran Bioactive Compounds Entrapped in Niosomes”, *AAPS PharmSciTech*, 13(1), pp. 323-335.
6. Meyer R. Rosen (2005), *Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products*, pp. 557.
7. FDA Guidance for Industry (1997), “In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation”.
8. I Ashoush, *Characteristics of Mango Seed_Kernel Butter and its Effects on Quality Attributes of Muffins*, Trends in Food Science & Technology 55 (2016), pp. 110-113.
9. Sheskey P.J R.C., Quinn M.E (2009), *Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition*, The Pharmaceutical Press, The American Pharmacist Association, pp. 576-582.