

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

ỦY BAN NHÂN DÂN TP HCM

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH



KHOA DƯỢC

CHUYÊN ĐỀ TỐT NGHIỆP

XÂY DỰNG QUY TRÌNH BẢO CHẾ VÀ TIÊU  
CHUẨN CƠ SỞ CỦA KEM BÔI DA CHỨA  
VITAMIN E, NIACINAMIDE, RESVERATROL

SINH VIÊN THỰC HIỆN : HUỲNH NHƯ LINH

MÃ SỐ SINH VIÊN : 2052010044

NGÀNH/CHUYÊN NGÀNH : DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

ỦY BAN NHÂN DÂN TP HCM

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH



KHOA DƯỢC

CHUYÊN ĐỀ TỐT NGHIỆP

**XÂY DỰNG QUY TRÌNH BẢO CHẾ VÀ TIÊU  
CHUẨN CƠ SỞ CỦA KEM BÔI DA CHỨA  
VITAMIN E, NIACINAMIDE, RESVERATROL**

SINH VIÊN THỰC HIỆN : HUỖNH NHƯ LINH

MÃ SỐ SINH VIÊN : 2052010044

NGÀNH/CHUYÊN NGÀNH : DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

GIẢNG VIÊN HƯỚNG DẪN 1. ThS.DS. NGUYỄN KIM THUẬN

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2025

## LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, em xin chân thành cảm ơn sâu sắc đến toàn thể quý thầy cô, các anh chị giảng viên của Khoa Dược, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch đã tận tâm truyền đạt kiến thức, kinh nghiệm và tạo điều kiện tốt nhất để thực hiện chuyên đề tốt nghiệp này.

Em xin gửi lời cảm ơn chân thành và sự biết ơn sâu sắc đến ThS. DS. Nguyễn Kim Thuận, là người hướng dẫn tận tình, quan tâm và động viên em trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành đề tài tốt nghiệp. Những lời góp ý và chia sẻ kinh nghiệm quý giá của thầy giúp em hoàn thành đề tài này một cách chẵn chu và hoàn thiện nhất.

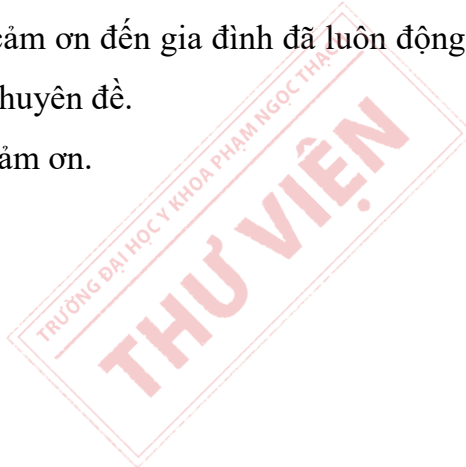
Bên cạnh đó, em xin cảm ơn các bạn DƯỢC 2020, những người giúp đỡ và đồng hành trong suốt quá trình học tập.

Cuối cùng, con xin cảm ơn đến gia đình đã luôn động viên, hỗ trợ con trong suốt quá trình thực hiện chuyên đề.

Em xin chân thành cảm ơn.

**SINH VIÊN**

**Huỳnh Như Linh**



## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác. Các số liệu và kết quả thu được là do bản thân trực tiếp theo dõi, thu thập với một thái độ hoàn toàn khách quan trung thực, các tài liệu đã trích dẫn của các tác giả đều được liệt kê đầy đủ, không sao chép bất cứ tài liệu nào mà không có trích dẫn.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm với cam đoan này.

**SINH VIÊN**

**Huỳnh Như Linh**



## MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN .....	i
LỜI CAM ĐOAN .....	ii
MỤC LỤC .....	iii
DANH MỤC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT .....	vii
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	viii
DANH MỤC CÁC HÌNH.....	x
MỞ ĐẦU .....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....	2
1.1. Tổng quan về cấu trúc và chức năng da .....	2
1.2. Tổng quan về kem bôi da.....	2
1.2. Tổng quan về các hoạt chất chính được sử dụng trong công thức:.....	4
1.3. Các tá dược khác.....	7
1.4. Giá trị cân bằng thân nước và thân dầu (HLB- Hydrophilic Lipophilic Balance).....	9
1.5. Tổng quan về thiết kế thí nghiệm:.....	10
1.6. Quy định về xây dựng tiêu chuẩn cơ sở .....	12
1.7. Tổng quan các nghiên cứu liên quan.....	13
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	17
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	17
2.2. Hóa chất và trang thiết bị .....	17
2.3. Nơi thực hiện đề tài.....	19
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	19
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ .....	34
3.1. Khảo sát thành phần công thức và quy trình bào chế .....	34
3.2. Tối ưu hóa công thức .....	39
3.3. Công thức và quy trình bào chế kem bôi da hoàn thiện .....	47
3.4. Thử hoạt tính chống oxy hóa .....	49
3.5. Kiểm nghiệm chất lượng thành phẩm .....	53
3.6. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở.....	56
3.7. Kết quả xây dựng tiêu chuẩn cơ sở kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide,	

resveratrol. ....	66
<i>Chú thích: (*)</i> : Phương pháp thử được trình bày tại phụ lục XVII. ....	67
3.8. Bao bì sản phẩm.....	68
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	69
4.1. Khảo sát các thành phần trong công thức.....	69
4.2. Thiết kế và tối ưu hóa .....	69
4.3. Hoạt tính chống oxy hóa .....	70
4.4. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở.....	71
4.5. Bàn luận về tính mới của đề tài.....	71
CHƯƠNG 5: KẾT LUẬN.....	72
5.1. Kết luận.....	72
5.2. Kiến nghị. ....	72



## TÓM TẮT

Chuyên đề tốt nghiệp Dược sĩ đại học – Năm 2025

### XÂY DỰNG QUY TRÌNH BÀO CHẾ VÀ TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CỦA KEM BÔI DA CHỨA VITAMIN E, NIACINAMIDE, RESVERATROL

HUỶNH NHƯ LINH

Giảng viên hướng dẫn: ThS.DS. Nguyễn Kim Thuận

**Mở đầu:** Mỗi ngày, làn da phải đối mặt với những tác động từ môi trường bên ngoài, các yếu tố này làm tăng tốc độ lão hóa và sắc tố da. Người tiêu dùng tìm kiếm các sản phẩm cải thiện tình trạng này với chi phí phù hợp.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đề tài được tiến hành với mục tiêu xây dựng công thức và quy trình bào chế kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide và resveratrol. Đồng thời, xây dựng tiêu chuẩn cho chế phẩm.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu khảo sát thành phần công thức và quy trình bào chế. Thăm dò và tối ưu hóa công thức kem bôi da dựa trên phần mềm Design Expert 13.0.5.0, kem bào chế được đánh giá về kích thước giọt dầu trung bình. Kem được đánh giá hoạt tính chống oxy hóa bằng phương pháp khử gốc tự do DPPH. Sau đó, tiến hành xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho sản phẩm dựa vào DĐVN V, ACM THA 003, ACM THA 007 và văn bản hợp nhất số 07/VBHN-BYT.

**Kết quả:** Với tỉ lệ acid stearic: cetyl alcohol: dầu paraffin là 3:1:3, kem có HLB 9,12. Công thức hoàn thiện có các thành phần: 2% niacinamide; 1% resveratrol; 1% vitamin E; 2,22% cetyl alcohol, 6,67% acid stearic; 6,67% dầu paraffin; 3,35% tween 80; 2,74% span 80; 20% glycerin; 0,25% triethanolamin; 0,005% Na<sub>2</sub>EDTA; 0,01% benzalkonium chlorid và nước cất vừa đủ 100%. Kem có kích thước giọt dầu trung bình  $1,78 \pm 0,02$   $\mu\text{g/ml}$ . Kem thể hiện hoạt tính chống oxy hóa với IC<sub>50</sub> là 1770,48  $\mu\text{g/ml}$ . Các tiêu chuẩn cơ sở của kem đều đáp ứng những yêu cầu được đưa ra.

**Kết luận:** Đề tài đã xây dựng công thức, quy trình bào chế và đánh giá hoạt tính oxy hóa của kem bôi da. Đồng thời, đề tài đã xây dựng thành công tiêu chuẩn cơ sở.

**Từ khóa:** *Kem bôi da, resveratrol, vitamin E, niacinamide.*

**Faculty of Pharmacy – Pham Ngoc Thach University of Medicine**

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for  
the Degree of Bachelor of Pharmacy - Academic year 2025

**ABSTRACT****DEVELOPING FORMULATION PROCESS AND IN-HOUSE  
STANDARDS FOR CREAM CONTAINING VITAMIN E,  
NIACINAMIDE, RESVERATROL****HUYNH NHU LINH****Supervisor(s): NGUYEN KIM THUAN, MSc.Pharm**

**Introduction:** Daily exposure to environmental factors accelerates skin aging and pigmentation. Consumers seek effective, affordable solutions.

**Objectives:** The study was conducted with the aim of developing the formulation, preparation process and establish in-house standards for cream.

**Materials and methods:** The study investigates the formulation components and preparation process. The cream formulation was explored and optimized using Design Expert software version 13.0.5.0 and evaluated for average oil droplet size. Antioxidant activity was assessed using the DPPH free radical scavenging method. Subsequently, in-house standards were established based on the Vietnam Pharmacopoeia V, ACM THA 003, ACM THA 007, and 07/VBHN-BYT.

**Results:** With the ratio of cetyl alcohol: stearic acid: paraffin oil set at 3:1:3, with HLB value of 9,12. The optimized formulation, containing 1% resveratrol, 2% niacinamide, 1% vitamin E, 2,22% cetyl alcohol, 6,67% stearic acid, 6,67% paraffin oil, 3,35% tween 80, 2,74% span 80, 20% glycerin, 0,25% triethanolamine, 0,005% Na<sub>2</sub>EDTA, 0,01% benzalkonium chloride, and distilled water q.s. to 100%. The resulting cream a particle size of  $1,78 \pm 0,02 \mu\text{m}$  and showed antioxidant activity with  $\text{IC}_{50}=1770,48 \mu\text{g/ml}$ . The formulated product complied with in-house standards.

**Conclusion:** The study has successfully developed the formula, formulation process and established the in-house standards.

**Keywords:** *Skin cream, resveratrol, vitamin E, niacinamide*

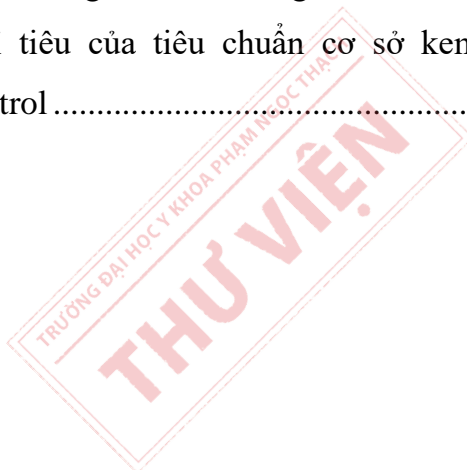
## DANH MỤC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<i>Từ viết tắt</i>	<i>Từ, cụm từ đầy đủ</i>
D/N	Dầu trong nước
N/D	Nước trong dầu
kl/tt	Khối lượng trên thể tích
PUFA	Polyunsaturated fatty acids Chất béo không bão hòa đa nối đôi
ROS	Reactive Oxygen Species
HLB	Hydrophilic-lipophilic balance Cân bằng ưa nước-ưa dầu
RSM	Response surface methodology Thiết kế bề mặt phản hồi
CCD	Central composite design Thiết kế tổng hợp trung tâm
BBD	Box-Behnken Design
TCCS	Tiêu chuẩn cơ sở
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry Hiệp hội hóa học Quốc tế
UV-VIS	Ultraviolet – Visible
DPPH	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
ĐĐVN	Dược điển Việt Nam
rpm	Round per minute (Vòng/phút)
TEA	triethanolamin
PD	Pha dầu
S <sub>mix</sub>	Hỗn hợp chất nhũ hóa
CFU	Colony Forming Units Đơn vị đếm khuẩn lạc
LOD	Limit of detection Giới hạn phát hiện

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại khả năng ứng dụng của chất diện hoạt theo giá trị HLB .....	9
Bảng 2.1. Hóa chất .....	17
Bảng 2.2. Trang thiết bị.....	18
Bảng 2.3. Dung môi .....	19
Bảng 2.4. Chất chuẩn .....	19
Bảng 2.5. Công thức bào chế định hướng.....	20
Bảng 2.6. Các công thức khảo sát tỉ lệ tá dược thân dầu .....	23
Bảng 2.7. Tỷ lệ thành phần hệ nhũ hóa tween 80 - span 80 .....	24
Bảng 2.8. Các biến độc lập được lựa chọn.....	26
Bảng 2.9. Biến phụ thuộc được lựa chọn.....	26
Bảng 2.10. Cách pha mẫu trong thử nghiệm khảo sát hoạt tính chống oxy hóa..	27
Bảng 3.1. Kết quả khảo sát tỉ lệ tá dược thân dầu.....	34
Bảng 3.2. Kết quả khảo sát thành phần nhũ hóa.....	35
Bảng 3.3. Kết quả mở rộng khảo sát thành phần nhũ hóa .....	36
Bảng 3.4. Kết quả khảo sát tỉ lệ triethanolamin.....	37
Bảng 3.5. Kết quả khảo sát tốc độ và thời gian khuấy của pha dầu.....	38
Bảng 3.6. Kết quả khảo sát tốc và thời gian khuấy của pha nước .....	38
Bảng 3.7. Kết quả khảo sát yếu tố PD .....	39
Bảng 3.8. Kết quả khảo sát $S_{mix}$ .....	40
Bảng 3.9. Kết quả khảo sát yếu tố tốc độ khuấy trộn 2 pha.....	41
Bảng 3.10. Điều kiện và các mức độ khảo sát của ba biến độc lập .....	43
Bảng 3.11. Kết quả 17 thí nghiệm do phần mềm đề xuất .....	43
Bảng 3.12. Kết quả phân tích phương sai của mô hình .....	44
Bảng 3.13. Phân tích các hệ số tương quan của các yếu tố đến kích thước giọt dầu trung bình .....	45
Bảng 3.14. Kết quả đo kích thước giọt dầu của 6 mẫu bào chế.....	46
Bảng 3.15. Giá trị dự đoán và thực nghiệm kiểm chứng .....	47
Bảng 3.16. Công thức bào chế kem bôi da hoàn thiện.....	47
Bảng 3.17. Kết quả về khả năng loại bỏ gốc tự do DPPH của vitamin C pha trong methanol.....	50

Bảng 3.18. Kết quả về khả năng loại bỏ gốc tự do DPPH của kem pha trong methanol.....	51
Bảng 3.19. Phương trình hồi quy, $R^2$ và $IC_{50}$ của kem và vitamin C .....	52
Bảng 3.20. Kết quả 3 lần đo pH.....	53
Bảng 3.21. Kết quả đo kích thước giọt dầu trung bình.....	54
Bảng 3.22. Kết quả đo độ dày màng.....	55
Bảng 3.23. Kết quả chỉ tiêu giới hạn kim loại nặng.....	55
Bảng 3.24. Kết quả chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật.....	56
Bảng 3.25. Kết quả đo pH của 3 lô chế phẩm.....	57
Bảng 3.26. Kết quả chỉ tiêu đồng đều khối lượng của 3 lô.....	62
Bảng 3.27. Kết quả kiểm nghiệm chỉ tiêu giới hạn kim loại nặng.....	65
Bảng 3.28. Kết quả kiểm nghiệm chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật.....	66
Bảng 3.29. Các chỉ tiêu của tiêu chuẩn cơ sở kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol .....	67



## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc của da.....	2
Hình 1.2. Phương pháp nhũ hóa trực tiếp .....	4
Hình 1.3. Cấu trúc hóa học của vitamin E .....	5
Hình 1.4. Cấu trúc hóa học của resveratrol.....	6
Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của niacinamide .....	7
Hình 1.6. Thiết kế thí nghiệm Box-Behnken .....	11
Hình 1.7. Caudalie Resveratrol-Lift Firming Cashmere Cream .....	15
Hình 1.8. Phyto Boost Cream .....	16
Hình 1.9. Tinh chất Skinceuticals Resveratrol B E.....	16
Hình 2.1. Máy đồng nhất và máy cánh khuấy được sử dụng trong quy trình bào chế .....	21
Hình 2. 2. Sơ đồ quy trình bào chế.....	22
Hình 3.1. Các mẫu khảo sát các tỉ lệ tá dược thân dầu . .....	35
Hình 3.2. Kết quả các mẫu khảo sát thành phần nhũ hóa .....	36
Hình 3.3. Các mẫu khảo sát mở rộng thành phần chất nhũ hóa.....	37
Hình 3.4. Mẫu pha dầu đạt yêu cầu.....	38
Hình 3.5. Biểu đồ cột so sánh kích thước giọt dầu trung bình của mẫu C1- C5 .	39
Hình 3.6. Biểu đồ cột so sánh kích thước giọt dầu trung bình của mẫu C6-C10	41
Hình 3.7. Biểu đồ cột so sánh kích thước giọt dầu trung bình của mẫu C11- C14 .....	42
Hình 3.8. Mô hình tương tác thể hiện tương tác hai yếu tố Smix và tốc độ khuấy trộn hai pha.....	44
Hình 3.9. Mô hình tương tác thể hiện tương tác hai yếu tố PD và tốc độ khuấy trộn hai pha .....	45
Hình 3.10. 6 mẫu kem bào chế thực nghiệm kiểm chứng.....	47
Hình 3.11. Sơ đồ quy trình bào chế hoàn thiện.....	49
Hình 3.12. Phương trình hồi quy tuyến tính của vitamin C pha trong methanol.	50
Hình 3.13. Phương trình hồi quy tuyến tính của kem pha trong methanol.....	51
Hình 3.14. Biểu đồ cột so sánh giá trị IC <sub>50</sub> giữa kem và vitamin C.....	52
Hình 3.15. Hình thức cảm quan của kem bôi da.....	53

Hình 3.16. Mẫu kem sau khi quay ly tâm với tốc độ 4000 vòng/phút trong vòng 30 phút.....	54
Hình 3.17. Hình thức cảm quan của 3 lô bào chế .....	56
Hình 3.18. Bản sắc ký lớp mỏng định tính vitamin E ở bước sóng 254 nm.....	57
Hình 3.19. Bản sắc ký lớp mỏng định tính niacinamide ở bước sóng 254 nm....	58
Hình 3.20. Bản sắc ký lớp mỏng định tính resveratrol ở bước sóng 254 nm .....	59
Hình 3.21. Kết quả độ đồng nhất của ba lô bào chế .....	61
Hình 3.22. Kết quả định tính corticoid.....	63
Hình 3.23. Kết quả định tính hydroquinon .....	64
Hình 3.24. Nhãn bao bì cấp 1 .....	68
Hình 3.25. Nhãn bao bì cấp 2.....	68
Hình 3.26. Thành phẩm kem bôi da.....	68



## MỞ ĐẦU

Mỗi ngày, làn da phải đối mặt với những tác động từ môi trường bên ngoài như khói bụi, ô nhiễm và các yếu tố nguy hại khác. Một trong những yếu tố gây hại cho da mà làn da không thể tránh khỏi là các tia cực tím từ ánh nắng mặt trời. Yếu tố này là nguyên nhân chính làm tăng tốc độ lão hóa, xuất hiện các nếp nhăn và làm mất đi độ đàn hồi của da. Bên cạnh đó, các tia cực tím còn làm tăng sắc tố da hình thành các vấn đề như da sạm, xỉn màu, nám và tàn nhang. Lão hóa và sạm da là những vấn đề phổ biến mà nhiều người gặp phải, đặc biệt những ai có thói quen tiếp xúc lâu dài với ánh nắng. Làn da sẽ mất đi độ đàn hồi, dễ bị tổn thương khi bị tác động quá lâu bởi các yếu tố môi trường. Đó không chỉ là vấn đề thẩm mỹ, mà còn ảnh hưởng tới sức khỏe làn da. Vì thế, càng nhiều người tìm đến các sản phẩm được mỹ phẩm để làm sáng da và cải thiện tình trạng lão hóa.

Trên thị trường hiện nay, có nhiều loại dược mỹ phẩm đáp ứng cả dưỡng sáng và chống oxy hóa thường là các sản phẩm nhập khẩu và giá thành tương đối cao. Đặc biệt, các sản phẩm kết hợp niacinamide, resveratrol, vitamin E không đa dạng cả về mẫu mã và giá cả, điều này khiến người tiêu dùng khó tiếp cận với các sản phẩm phù hợp với nhu cầu.

Xuất phát từ thực tế đó, nhằm đáp ứng cho người tiêu dùng về sản phẩm kem có tác dụng chống oxy hóa và sáng da, đề tài “Xây dựng quy trình bào chế và tiêu chuẩn cơ sở của kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol” tiến hành với những mục tiêu sau:

### **Mục tiêu chung:**

Xây dựng công thức, quy trình bào chế và tiêu chuẩn cơ sở của kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol.

### **Mục tiêu cụ thể:**

- Khảo sát thành phần công thức và quy trình để bào chế được chế phẩm.
- Tối ưu hóa công thức và quy trình bào chế.
- Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho chế phẩm.

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Tổng quan về cấu trúc và chức năng da

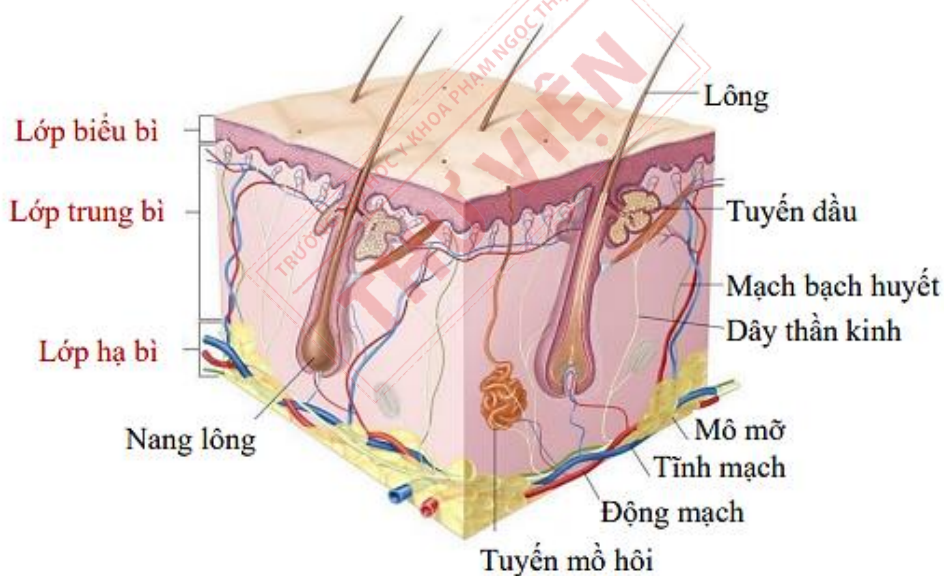
#### 1.1.1. Cấu trúc của da

Diện tích da người trưởng thành có khoảng 2 m<sup>2</sup>, có bề dày 0,5 - 4 mm tùy vùng da và theo lứa tuổi. Da được cấu tạo 2 phần là phần da và các bộ phận phụ<sup>1</sup>.

Phần da gồm biểu bì, trung bì, hạ bì. Ở lớp biểu bì, lớp sừng có vai trò quan trọng trong quá trình thẩm thấu cũng như hàng rào bảo vệ da. Trung bì có nhiệm vụ vận chuyển chất dinh dưỡng, chất thải, điều hòa huyết áp và nhiệt độ, tiếp nhận các hoạt chất vận chuyển đến mô. Hạ bì là lớp cuối cùng của da, tiếp nối với môi trường bên trong cơ thể, các chất thân dầu có thể thấm qua lớp này<sup>1</sup>.

Các bộ phận phụ gồm bao lông, các tuyến bã nhờn, tuyến mồ hôi, các sợi thần kinh, mạch máu, ...<sup>1</sup>.

Hình ảnh cấu trúc da được mô tả qua hình Hình 1.1.



**Hình 1.1. Cấu trúc của da**

#### 1.1.2. Chức năng của da

Chức năng sinh lý của da bao gồm bảo vệ, bài tiết, điều hòa thân nhiệt, tổng hợp dự trữ, điều hòa huyết áp, hô hấp và là cơ quan xúc giác<sup>1</sup>.

### 1.2. Tổng quan về kem bôi da

#### 1.2.1. Định nghĩa kem bôi da:

Theo Dược Điển Việt Nam V (DDVN V), kem bôi da là những chế phẩm thuộc hệ phân tán nhiều pha, bao gồm: Pha dầu, pha nước và chất nhũ hóa<sup>2</sup>.

Kem N/D: Pha nội thân nước, pha ngoại (pha liên tục) thân dầu và các chất nhũ hóa tạo nhũ tương N/D như: lanolin, esters sorbitan (span), monoglyceride và alcol béo<sup>2</sup>.

Kem D/N: Pha nội thân dầu, pha ngoại (pha liên tục) thân nước và các chất nhũ hóa tạo nhũ tương D/N như: Xà phòng kiềm hóa trị một (natri, kali), xà phòng amin (mono, di và triethanolamin), alcol béo sulfat, polysorbate (tween), ether hoặc ester của acid béo với polyethylene glycol<sup>2</sup>.

Kem bôi da là dạng thuốc mỡ có thể chất rất mềm và rất mịn do trong thành phần có hàm lượng lớn các chất lỏng (tá dược thể lỏng hoặc hoạt chất tan trong dầu hoặc nước) thường có cấu trúc nhũ tương kiểu D/N hoặc N/D<sup>1</sup>.

### ***1.1.1. Thành phần trong kem bôi da***

Kem bôi da gồm hai thành phần chính là hoạt chất và tá dược<sup>1</sup>:

- Dược chất: bao gồm các loại rắn, lỏng, tan hoặc không tan trong tá dược.
- Tá dược: là môi trường phân tán có tác dụng tiếp nhận, bảo quản, giải phóng dược chất và dẫn thuốc qua da và niêm mạc với mức độ và tốc độ thích hợp, đảm bảo hiệu quả điều trị mong muốn. Tá dược chia thành ba nhóm: tá dược thân dầu, tá dược thân nước, tá dược nhũ tương (nhũ tương khan và nhũ tương hoàn chỉnh)<sup>1</sup>.

### ***1.1.2. Tổng quan về các phương pháp điều chế kem bôi da:***

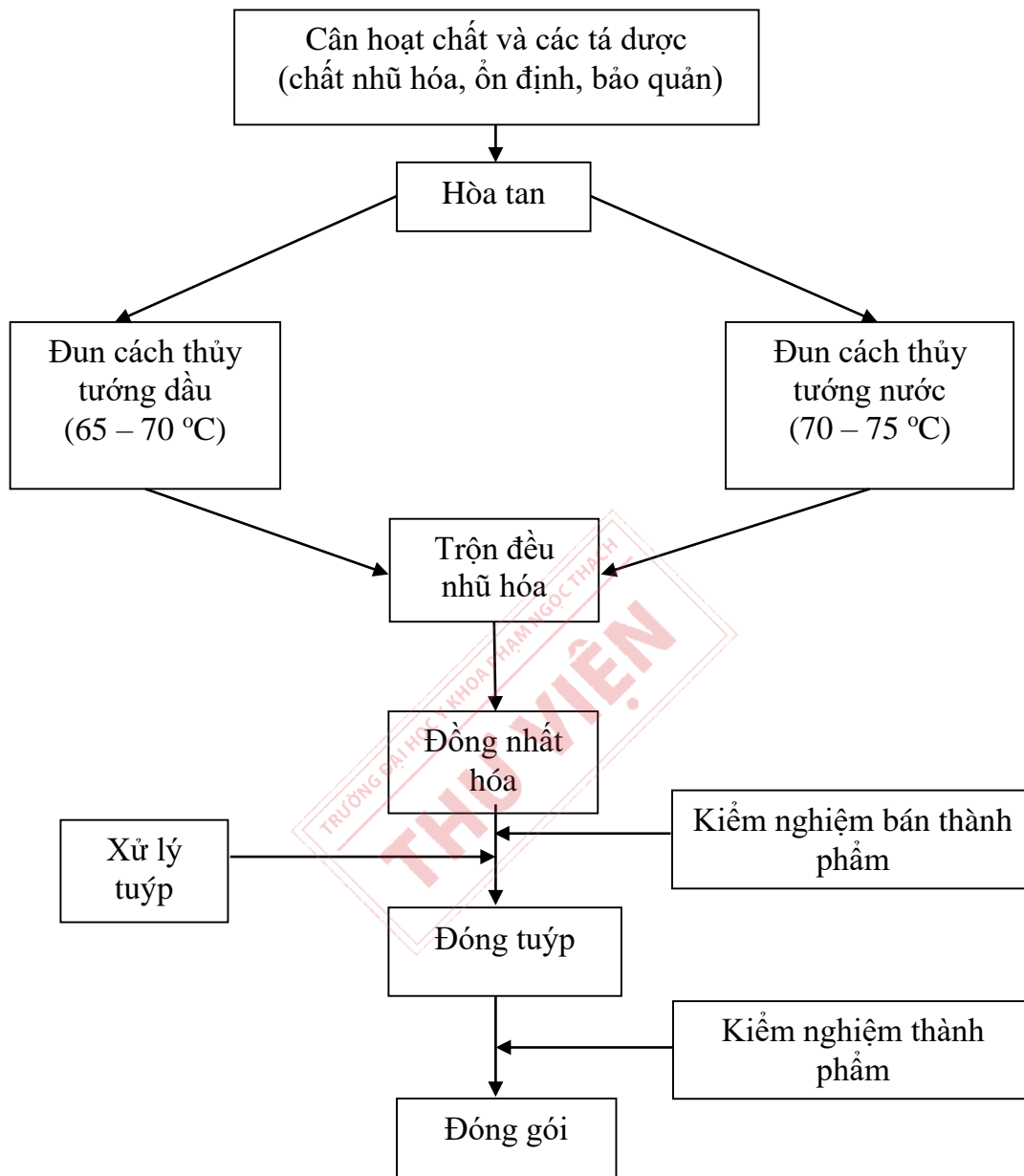
Có ba phương pháp chính là phương pháp hòa tan, phương pháp trộn đều đơn giản và phương pháp trộn đều nhũ hóa. Kem bôi da chủ yếu là được bào chế bằng phương pháp trộn đều nhũ hóa. Trong đó, phương pháp trộn đều nhũ hóa bao gồm trộn đều nhũ hóa và nhũ hóa trực tiếp<sup>1</sup>.

Phương pháp trộn đều nhũ hóa: Thêm dần từng lượng nhỏ các dược chất vào tá dược khan, vừa thêm vừa khuấy nhẹ nhàng trong dụng cụ thích hợp. Sau khi đã cho hết dược chất, tiếp tục khuấy trộn mạnh cho tới khi thu được kem đồng nhất. Kem được điều chế theo phương pháp này có cấu trúc kiểu nhũ tương N/D, thuộc hệ phân tán dị thể<sup>1</sup>.

Phương pháp nhũ hóa trực tiếp: Hòa tan các dược chất, chất nhũ hóa, chất phụ trong pha dầu hoặc pha nước, tùy theo tính chất của các chất. Sau đó, đun tương dầu khoảng 65 - 70°C, tương nước cao hơn vài độ, cho tương nước vào tương dầu hoặc ngược lại tùy thuộc vào loại nhũ tương tạo thành là N/D hay D/N. Khuấy trộn

trong thiết bị thích hợp cho tới khi nguội và thu được nhũ tương đồng nhất, đóng hũ<sup>3</sup>.

Tóm tắt phương pháp nhũ hóa trực tiếp được trình bày ở Hình 1.2<sup>1</sup>.



**Hình 1.2. Phương pháp nhũ hóa trực tiếp**

## 1.2. Tổng quan về các hoạt chất chính được sử dụng trong công thức:

### 1.2.1. Vitamin E

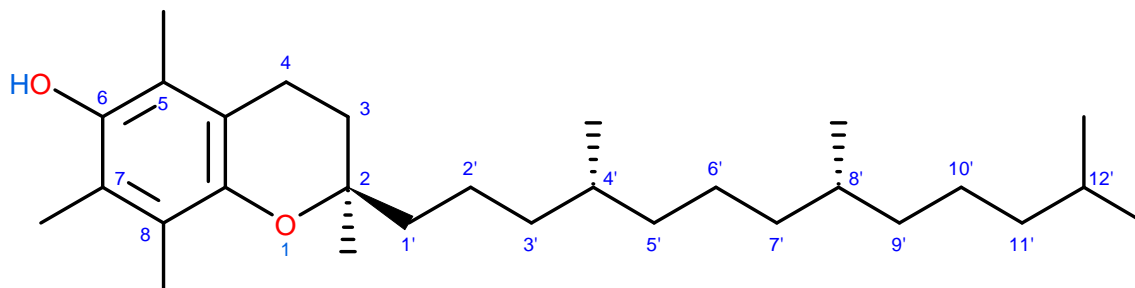
#### Giới thiệu

Vitamin E là một vi chất hữu cơ tan trong lipid bao gồm hai nhóm chính là tocopherol và tocotrienol<sup>4</sup>. Có tám loại vitamin E ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - và  $\sigma$ -tocopherol và các tocotrienol tương ứng),  $\gamma$ -tocopherol là tocopherol có nhiều nhất trong chế độ ăn

uống, trong khi  $\alpha$ -tocopherol là dẫn xuất của vitamin E có nhiều nhất trong mô và huyết thanh của con người<sup>5</sup>.

### Cấu trúc

Cấu trúc hóa học của của vitamin E thể hiện ở Hình 1.3.



**Hình 1.3. Cấu trúc hóa học của vitamin E**

Danh pháp IUPAC: (2R)-2,5,7,8-tetramethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4 dihydrochromen-6-ol<sup>6</sup>.

### Tác dụng của Vitamin E

Vitamin E là hoạt chất chống oxy hóa bằng cách loại bỏ các gốc peroxy và chấm dứt quá trình oxy hóa PUFA. Tầm quan trọng của chức năng này là duy trì tính toàn vẹn của các chuỗi acid béo không bão hòa trong màng tế bào và duy trì hoạt tính sinh học của chúng<sup>7</sup>. Vitamin E có hiệu quả trong việc dập tắt các loại oxy phản ứng (ROS) và chống lại sự tổn thương do ánh sáng mặt trời do tia cực tím gây ra thông qua đặc tính chống oxy hóa và hấp thụ tia cực tím<sup>8</sup>. Do đó, vitamin E là chất được sử dụng rộng rãi trong mỹ phẩm.

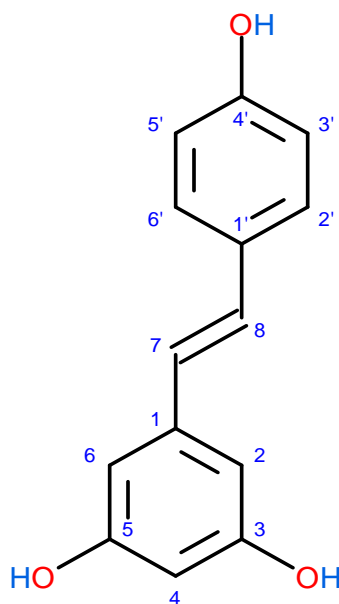
#### 1.2.2. Resveratrol

##### Giới thiệu

Resveratrol (3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene) là hợp chất phenolic tự nhiên, được hình thành do phản ứng của thực vật với các tác nhân gây tổn thương và nhiễm nấm, lần đầu tiên được xác định từ rễ của *Veratrum grandiflorum*. Hoạt chất này được chiết xuất từ rễ cây *Polygonum cuspidatum*<sup>9</sup>, nho *Vitisvinifera L.*, nho *Vitis rotundifolia*<sup>10</sup>. Resveratrol có trong nhiều loại thực phẩm như nho, đậu phộng, quả việt quất và rượu vang đỏ<sup>11,12</sup>.

### Cấu trúc

Cấu trúc hóa học của resveratrol được thể hiện ở Hình 1.4.



**Hình 1.4. Cấu trúc hóa học của resveratrol**

Danh pháp IUPAC: 5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]benzen-1',3'-diol<sup>13</sup>.

#### **Tác dụng của resveratrol**

Resveratrol có nhiều hoạt tính sinh học như tác dụng chống oxy hóa, chống viêm, điều hòa miễn dịch, tim mạch, ung thư. Hoạt tính chống oxy hóa của resveratrol thông qua loại bỏ các gốc tự do, giảm thiểu và ngăn chặn ROS<sup>14</sup>. Do đó, resveratrol cho thấy có hiệu quả hoạt tính chống gốc tự do ở lớp biểu bì và hạ bì<sup>11</sup>. Ngoài ra, resveratrol còn bảo vệ da khỏi tia cực tím. Các hợp chất trên hoạt động như các tác nhân làm sáng da để cải thiện tính thẩm mỹ của da. Nó ức chế sự tổng hợp melanin của tế bào thông qua ức chế hoạt động xúc tác tyrosine và biểu hiện enzyme tạo hắc tố<sup>15</sup>. Resveratrol cho thấy được tiềm năng trong việc ứng dụng vào mỹ phẩm bởi tác dụng trắng da và oxy hóa của nó.

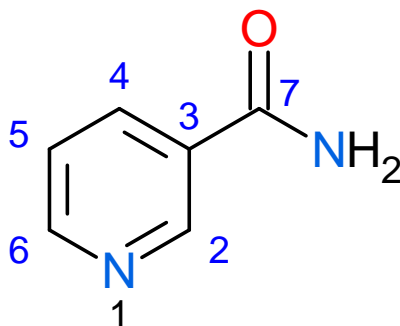
#### **1.2.3. Niacinamide (nicotinamid, vitamin PP)**

##### **Giới thiệu**

Niacinamide là dẫn xuất của vitamin B3, là chất nội sinh ưa nước<sup>16,17</sup>. Niacinamide cần thiết cho việc sản xuất nicotinamid adenine dinucleotide và nicotinamid adenine dinucleotide phosphate, hoạt động như coenzyme trong hơn 40 phản ứng sinh hóa<sup>16</sup>.

##### **Cấu trúc**

Cấu trúc hóa học của niacinamide được trình bày Hình 1.5.



**Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của niacinamide**

Danh pháp IUPAC: pyridine-3-carboxamide<sup>18</sup>.

### **Chức năng của niacinamide**

Niacinamide được xem là có tác dụng đảo ngược quá trình quang hóa do tia cực tím gây ra<sup>19</sup>. Ngoài ra, niacinamide còn có tác dụng chống viêm chủ yếu dựa trên sự ức chế hóa hướng động của bạch cầu, giải phóng enzyme lysosomal và biến đổi tế bào lympho. Tác dụng trắng da của niacinamide nhờ sự ngăn chặn đảo ngược quá trình melanosome từ tế bào hắc tố vào tế bào sừng<sup>17</sup>. Bên cạnh đó, niacinamide còn có tác dụng dưỡng ẩm và được ghi nhận có hiệu quả hơn dầu khoáng trên da khô do dị ứng<sup>20</sup>. Ngoài ra, niacinamide bôi tại chỗ còn làm tăng nồng độ ceramide và acid béo tự do trong lớp sừng. Do đó, niacinamide đã được chứng minh có hiệu quả trong cải thiện hàng rào thẩm thấu, giảm tình trạng mất nước qua biểu bì<sup>16,20</sup>.

## **1.3. Các tá dược khác**

### **1.3.1. Acid stearic**

Acid stearic là chất kết tinh cứng, màu trắng hoặc hơi vàng, hơi bóng, hoặc bột màu trắng hoặc vàng trắng, có mùi nhẹ. Acid stearic là hỗn hợp của các acid stearic và acid palmitic được dùng để tạo độ đặc và độ cứng. Trong công thức bôi tại chỗ, acid stearic được sử dụng làm chất nhũ hóa và hòa tan. Acid stearic được trung hòa một phần tạo ra nền kem khi trộn với chất lỏng chứa nước có khối lượng gấp 5 - 15 lần khối lượng của acid stearic<sup>21</sup>.

### **1.3.2. Cetyl alcohol**

Cetyl alcohol tồn tại dưới dạng sáp, vảy trắng, hạt, hình khối hoặc dạng đúc, có mùi đặc trưng nhẹ, vị nhạt. Cetyl alcohol được sử dụng trong kem và thuốc mỡ do đặc tính làm mềm, hút nước và nhũ hóa của nó. Khi đun chảy, cetyl alcohol có thể đồng tan hoặc trộn đều với các dầu béo thực vật, dầu parafin, vaseline, lanolin, có

khả năng nhũ hóa yếu (tạo kiểu nhũ tương N/D) nhưng lại có khả năng làm tăng rất mạnh khả năng nhũ hóa, hút nước nhiều tá dược khác nhau như vaseline,... Trong nhũ tương D/N, cetyl alcohol đóng vai trò tá dược ổn định khi kết hợp với chất nhũ hóa D/N.<sup>21</sup>

### **1.3.3. Benzalkonium clorid**

Benzalkonium clorid tồn tại dưới dạng bột vô định hình màu trắng hoặc trắng vàng, có tính hút ẩm, mùi thơm nhẹ, vị rất đắng. Benzalkonium clorid là hợp chất bậc bốn được sử dụng như chất bảo quản và thường kết hợp với các chất bảo quản hoặc tá dược khác, đặc biệt là 0,1% kl/tt disodium edetate để tăng cường hoạt tính kháng khuẩn chống Pseudomonas. Thông thường, nồng độ benzalkonium clorid thường được sử dụng là 0,01 - 0,02% kl/tt<sup>21</sup>.

### **1.3.4. Glycerin**

Glycerin là chất lỏng trong suốt, không màu, không mùi, nhớt, hút ẩm, vị ngọt. Glycerin được sử dụng trong nhiều công thức dược phẩm bao gồm các chế phẩm uống, nhỏ mắt, bôi ngoài da và tiêm. Trong các dược phẩm và mỹ phẩm dùng ngoài, glycerin được sử dụng chủ yếu do đặc tính giữ ẩm và làm mềm. Glycerin đóng vai trò dung môi hoặc đồng dung môi trong điều chế kem và nhũ tương<sup>21</sup>.

### **1.3.5. Dinatri edetat**

Dinatri edetat tồn tại dưới dạng bột tinh thể màu trắng, không mùi, vị hơi chua. Dinatri edetat được sử dụng làm chất chelat trong nhiều chế phẩm dược phẩm gồm nước súc miệng, chế phẩm nhãn khoa và chế phẩm bôi. Dinatri edetat tạo phức chất ổn định hòa tan trong nước với kiềm thổ và các ion kim loại nặng. Nồng độ thường dùng từ 0,005 - 0,1% kl/tt<sup>21</sup>.

### **1.3.6. Triethanolamin**

Triethanolamin (TEA) là chất lỏng, trong suốt, không màu đến vàng nhạt, có mùi amoniac nhẹ. Triethanolamin được sử dụng rộng rãi trong các công thức dược phẩm tại chỗ, chủ yếu tạo nhũ tương. Khi trộn với stearic acid với tỉ lệ mol bằng nhau, tạo thành xà phòng anion có pH khoảng 8, có thể được sử dụng làm chất nhũ hóa nhũ tương D/N ổn định.

### **1.3.7. Chất nhũ hóa span 80 và tween 80**

#### **Span 80**

Span 80 (sorbitan monooleate) là chất lỏng nhớt, có màu vàng. Span 80 đóng vai trò là chất hoạt động bề mặt không ion hóa dùng để nhũ hóa trong điều chế kem, nhũ tương, thuốc mỡ. Khi sử dụng một mình, span 80 tạo ra nhũ tương N/D ổn định và vi nhũ tương. Nhưng khi kết hợp với tỷ lệ khác nhau của polysorbate để tạo ra nhũ tương D/N hoặc N/D hoặc kem có độ đặc khác nhau<sup>21</sup>.

#### **Tween 80**

Tween 80 (polysorbate 80) có mùi đặc trưng, vị đắng, ảm, có màu vàng. Tween 80 là chất hoạt động bề mặt không ion hóa dùng để nhũ hóa trong điều chế nhũ tương D/N ổn định<sup>21</sup>.

#### **1.4. Giá trị cân bằng thân nước và thân dầu (HLB- Hydrophilic Lipophilic Balance)**

HLB là tỷ số giữa phần thân nước và thân dầu trong phân tử chất diện hoạt và biểu thị bằng số từ 1 - 50. Giá trị HLB càng cao thì chất càng phân cực. Dựa vào giá trị HLB, việc lựa chọn chất diện hoạt phù hợp với mục đích sử dụng. HLB không chỉ đặc trưng với chất diện hoạt mà còn có ý nghĩa đối với pha dầu<sup>1</sup>.

Phân loại khả năng ứng dụng của chất diện hoạt theo giá trị HLB được trình bày ở Bảng 1.1<sup>1</sup>.

**Bảng 1.1. Phân loại khả năng ứng dụng của chất diện hoạt theo giá trị HLB**

<b>Giá trị HLB</b>	<b>Ứng dụng của các chất diện hoạt</b>
3 - 6	Chất nhũ hoá cho nhũ tương N/D
7 - 9	Chất gây thấm
8 - 13	Chất nhũ hóa cho nhũ tương D/N
13 - 15	Chất tẩy rửa
15 - 18	Chất hỗ trợ hòa tan.

Để điều chế nhũ tương D/N hay N/D, giá trị HLB cho phép lựa chọn chất nhũ hóa hay hỗn hợp các chất nhũ hóa thích hợp. Trị số mà pha dầu chỉ cho kiểu nhũ tương ổn định với một hay hỗn hợp chất nhũ hóa có HLB nhất định gọi là HLB tới hạn (RHLB)<sup>1</sup>.

Khi phối hợp nhiều chất nhũ hóa, nhũ tương được điều chế có chất lượng tốt hơn là chỉ dùng một chất nhũ hóa riêng lẻ. Do đó, khi thiết lập công thức, có thể tính

được tỷ lệ của từng chất nhũ hóa trong hỗn hợp dựa vào trị số HLB của chất diện hoạt và RHLB của pha dầu<sup>1</sup>.

Công thức tính HLB của hỗn hợp như sau:

$$HLB = f_1 \cdot a_1 + f_2 \cdot a_2 + \dots + f_n \cdot a_n$$

Trong đó:

$f_1, f_2, \dots, f_n$ : tỉ lệ phần trăm lần lượt của các chất nhũ hóa có trong hỗn hợp chất nhũ hóa.

$a_1, a_2, \dots, a_n$ : giá trị HLB của chất nhũ hóa 1, chất nhũ hóa 2, ..., chất nhũ hóa n.

## **1.5. Tổng quan về thiết kế thí nghiệm:**

### **1.5.1. Định nghĩa**

Thiết kế thí nghiệm được định nghĩa là chiến lược thiết lập các thử nghiệm theo cách mà thông tin cần thiết được thu thập một cách hiệu quả và chính xác nhất có thể<sup>22</sup>.

Tối ưu hóa một công thức hoặc quy trình là tìm ra thành phần hoặc điều kiện hoạt động tốt nhất có thể. Loại và thành phần của công thức có thể được lựa chọn theo kinh nghiệm trước đó bằng kiến thức chuyên môn (có thể sử dụng chuyên gia hệ thống), hoặc bằng cách sàng lọc có hệ thống. Sau đó, tỷ lệ tương đối và/hoặc tổng tỷ lệ của tá dược được thay đổi để đạt được kết quả cuối cùng tốt nhất hoặc một quy trình được chọn nhằm xác định điều kiện hoạt động tốt nhất và đạt các đặc tính công thức mong muốn<sup>23</sup>.

Phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM) được coi như một phần không thể thiếu của hệ thống chiến lược phát triển sản phẩm. RSM là một phương pháp toán học và thống kê được sử dụng rộng rãi để mô hình hóa và phân tích một quá trình trong đó phản ứng quan tâm bị ảnh hưởng bởi các biến số khác nhau và mục tiêu của phương pháp này là tối ưu hóa phản hồi. Kỹ thuật đặc biệt bắt tay vào việc thiết lập mối quan hệ yếu tố-phản ứng. RSM mang lại hiệu quả cao kết quả của việc sử dụng tối ưu hóa có hệ thống để xác định các vấn đề quan trọng các yếu tố<sup>22</sup>.

Ưu điểm của thiết kế bề mặt phản hồi bao gồm ít hơn và các thử nghiệm chọn lọc cần thiết để xác định giải pháp tối ưu. Các thử nghiệm thực nghiệm dựa trên sự kết hợp của các yếu tố được sử dụng trong quá trình phân tích thử nghiệm. Các thiết kế bề mặt phản hồi cung cấp thử nghiệm tối thiểu để cung cấp thông tin tối đa<sup>22</sup>.

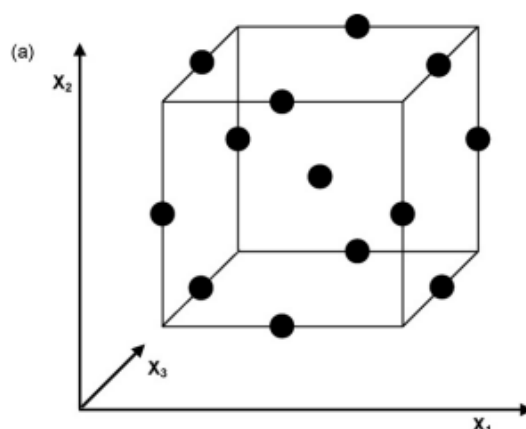
Một số thiết kế RSM được sử dụng phổ biến nhất bao gồm giai thừa, Box–Behnken, tổ hợp trung tâm, thiết kế tối ưu và hỗn hợp rất tiết kiệm thời gian và nguồn lực kinh tế cho sản phẩm dược phẩm và tối ưu hóa quy trình<sup>22</sup>.

### 1.5.2. Mô hình Box-Behnken:

Thiết kế Box–Behnken (BBD) là thiết kế bề mặt phản hồi rất hiệu quả cung cấp thông tin về tác động của các biến thử nghiệm và lỗi thử nghiệm tổng thể trong số lần chạy tối thiểu bắt buộc. Những thiết kế có tính đối xứng và khả năng xoay rất tốt và cũng tạo ra số lần chạy thử nghiệm tối thiểu. BBD yêu cầu ba cấp độ (-1,0,+1) và có thể áp dụng số lượng yếu tố trong khoảng từ 3 đến 21<sup>22</sup>.

Thiết kế còn phát hiện tính phi tuyến tính và tương tác giữa các yếu tố. Không giống như CCD, BBD rất linh hoạt và cung cấp ít lần chạy thử nghiệm hơn, do đó tiết kiệm nhiều thời gian, công sức và tài nguyên. Thiết kế này được sử dụng rộng rãi để tối ưu hóa bề mặt phản hồi của các thí nghiệm, sử dụng mô hình bậc hai (bậc hai) cho biến phản hồi mà không sử dụng thí nghiệm nhân tố ba cấp hoàn chỉnh. BBD được coi là một dạng tăng cường của thiết kế nhân tố hai cấp với các thiết kế khối không đầy đủ. Do đó, việc chặn các lần chạy thử nghiệm là rất khả thi đối với hầu hết các thiết kế này. Hơn nữa, BBD xem xét vùng khả thi (không gian có thể khám phá) và vùng quan tâm (không gian thiết kế) trên cùng một mặt phẳng, mang lại những lợi thế đáng kể trong việc dự đoán không gian thiết kế<sup>22</sup>.

Mô tả các điểm trong thiết kế thí nghiệm Box-Behnken được thể hiện ở Hình 1.6.



**Hình 1.6. Thiết kế thí nghiệm Box-Behnken**

Số lượng thí nghiệm (N) cần thiết để phát triển của BBD<sup>24</sup>:

$$N = 2.k.(k - 1) + C_0, \text{ (trong đó } k \text{ là số yếu tố và } C_0 \text{ là số điểm trung tâm).}$$

## **1.6. Quy định về xây dựng tiêu chuẩn cơ sở**

Việc áp dụng tiêu chuẩn chất lượng thuốc và nguyên liệu làm thuốc được quy định tại Thông tư số 11/2018/TT-BYT ban hành ngày 04/05/2018 quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc và Thông tư số 45/2024/TT-BYT ban hành ngày 24/12/2024 sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư trên, cụ thể bao gồm<sup>25,26</sup>:

### **1.6.1. Quy định chung**

- Cơ sở kinh doanh dược, cơ sở pha chế thuốc phải tiến hành thẩm định, đánh giá phương pháp kiểm nghiệm ghi trong tiêu chuẩn chất lượng do cơ sở sản xuất công bố áp dụng. Việc thẩm định phương pháp kiểm nghiệm thực hiện theo hướng dẫn về thẩm định quy trình phân tích của Hiệp hội các nước Đông Nam Á hoặc Hội nghị quốc tế về hài hòa các thủ tục đăng ký dược phẩm sử dụng cho con người (ICH) được quy định tại Văn bản hợp nhất số 03/VBHN-BYT quy định việc đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc<sup>26</sup>.

### **1.6.2. Quy định về việc áp dụng DĐVN**

Việc áp dụng tiêu chuẩn trong DĐVN hoặc dược điển tham chiếu phải bao gồm toàn bộ các quy định về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm quy định tại chuyên luận thuốc, nguyên liệu làm thuốc tương ứng của dược điển áp dụng. Cụ thể, bao gồm các quy định về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm chung được quy định tại Phụ lục của dược điển tương ứng<sup>26</sup>.

Đối với trường hợp do ảnh hưởng của thành phần công thức hoặc phương pháp bào chế/sản xuất thuốc khiến phương pháp kiểm nghiệm ghi trong dược điển không đảm bảo tính đúng hoặc tính chính xác theo quy định, cơ sở sản xuất thuốc phải có giải trình và thông tin trong hồ sơ đăng ký thuốc hoặc hướng dẫn sử dụng thuốc. Kết quả kiểm nghiệm sử dụng phương pháp kiểm nghiệm ghi trong tiêu chuẩn chất lượng được phê duyệt trong hồ sơ đăng ký là căn cứ kết luận chất lượng thuốc<sup>25</sup>.

### **1.6.3. Quy định về việc áp dụng TCCS**

Đáp ứng yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng được quy định tại chuyên luận tương ứng của DĐVN và chỉ tiêu chất lượng, mức chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm chung được quy định tại các Phụ lục của DĐVN.

Trường hợp DĐVN hoặc dược điển tham chiếu chưa có chuyên luận thuốc và nguyên liệu làm thuốc tương ứng, cơ sở xây dựng tiêu chuẩn trên cơ sở kết quả nghiên cứu khoa học (bao gồm cả kết quả nghiên cứu phát triển sản phẩm) hoặc theo quy định của dược điển nước ngoài<sup>26</sup>.

## **1.7. Tổng quan các nghiên cứu liên quan**

### **1.7.1. Ngoài nước**

Resveratrol được xem là hoạt chất có tiềm năng để ứng dụng vào mỹ phẩm do hiệu quả làm sáng da và chống lão hóa của nó. Resveratrol không gây kích ứng cho da và mắt<sup>27</sup>. Idebenone, chất tương tự coenzyme Q tổng hợp, được báo cáo là chất chống oxy hóa tại chỗ mạnh nhất. Một sản phẩm mới chứa 1% resveratrol (FAMAR, Athens, Hy Lạp) được thử nghiệm với idebenone 1% bằng cách sử dụng xét nghiệm ORAC cho thấy khả năng chống oxy hóa của resveratrol gấp khoảng 17 lần so với idebenone<sup>28</sup>. Giáo sư tiến sĩ Sanju Nanda và các cộng sự tại trường đại học Maharshi Dayanand đã tối ưu hóa, phát triển và đánh giá kem dưỡng dạng túi chứa resveratrol tại chỗ<sup>29</sup>.

Niacinamide được xem là thành phần đa năng trong các sản phẩm chăm sóc da và mỹ phẩm. Một cuộc nghiên cứu về hiệu quả chống nhăn của mỹ phẩm chứa 4% niacinamide trong 4 tuần, 64% đối tượng sử dụng nhận thấy có sự cải thiện nếp nhăn<sup>30</sup>. Tiến sĩ Donald I. Bissett và các cộng sự đã nghiên cứu sự cải thiện da mặt lão hóa đối với niacinamide bôi tại chỗ. Kết quả của nghiên cứu trên đã cho thấy có sự cải thiện nếp nhăn, màu vàng da, độ đàn hồi<sup>31</sup>.

Vitamin E được sử dụng rộng rãi trong da liễu vì khả năng chống oxy hóa của nó. Vào năm 2017, Dian Ermawati và các cộng sự (đại học Muhammadiyah Malang) đã nghiên cứu và tối ưu hóa công thức kem chống oxy hóa với dầu dừa<sup>32</sup>. Ba năm sau đó, Teik Siun Ong và các cộng sự (đại học UCSI) đã nghiên cứu và bào chế thành công kem chứa vitamin E và dầu hạt bí ngô<sup>33</sup>. Công thức vitamin E chứa 10% tocopherol và 0,3% tocotrienol được đánh giá tiềm năng giảm thiểu những tổn thương do tia UVB<sup>34</sup>. Các nghiên cứu cho thấy sự kết hợp vitamin E và các hoạt chất chống oxy hóa khác làm gia tăng hiệu quả chống oxy hóa.

Một cuộc nghiên cứu đánh giá hiệu quả và khả năng dung nạp của kem bôi ngoài da ban đêm chứa 1% resveratrol, 0,5% baicalin và 1% vitamin E. Đánh giá nghiên

cứu cho thấy có sự cải thiện về các nếp nhăn, độ đàn hồi da và săn chắc cũng như tình trạng da chảy xệ<sup>35</sup>. Nut Koonrungsomboon và các cộng sự tại Đại học Chiang Mai đã nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả và tính an toàn của sản phẩm Genistein Nutraceutical (GEN) chứa 4% genistein, 1% vitamin E và 1% vitamin B3, 0,2% ceramide cho thấy sự cải thiện về nếp nhăn của da đáng kể<sup>36</sup>.

### ***1.7.2. Trong nước***

Tại Việt Nam, một số nghiên cứu bào chế các sản phẩm sáng da và chống oxy hóa cũng được nghiên cứu thành công.

Tại Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế, Lê Thị Minh Nguyệt, Phan Thị Kim Liên đã nghiên cứu xây dựng công thức và bào chế thành công kem dưỡng chống oxy hóa có chứa thành phần hóa học tổng hợp g-Oryzanol vào năm 2017<sup>37</sup>.

Năm 2018, Vũ Đức Lợi và các tác giả khác tại Đại học Quốc gia Hà Nội đã nghiên cứu phát triển sản phẩm trắng da chống nám từ nguồn nguyên liệu thiên nhiên Việt Nam. Các tác giả đã khảo sát tác dụng làm trắng các hoạt chất trong dịch chiết dâu tằm và bào chế thành công viên nang có chứa thành phần niacinamide<sup>38</sup>.

Năm 2020, tại Trường Đại học Dược Hà Nội, Trần Thị Hải Yến và các cộng sự đã nghiên cứu và đánh giá một số đặc tính của emulgel sáng da chứa alpha arbutuin 1% ở một số điều kiện bảo quản<sup>39</sup>.

### ***1.7.3. Một số chế phẩm trên thị trường:***

Trên thị trường, một số chế phẩm trắng da, chống oxy hóa của một số nhãn hàng như Skinceutific, Pharmaform, Fixderma, Obagi, ...

#### **Kem Dưỡng Da Caudalie Resveratrol-Lift Firming Cashmere Cream**

Thương hiệu: Caudalie

Thành phần: water, caprate, capric triglyceride, octyldodecyl myristate, butylene glycol, glycerin, butyrospermum parkii (shea) butter extract, cetearyl alcohol, c12-16 alcohols, microcrystalline cellulose, vitis vinifera (grape) seed oil, palmitoyl grapevine shoot extract, cetearyl glucoside, ci 77891 (titanium dioxide), hydrogenated lecithin, palmitic acid, potassium cetyl phosphate, caprylyl glycol, benzyl alcohol, mica, polyacrylate crosspolymer-6, tocopherol, helianthus annuus (sunflower) seed oil, xanthan gum, hydrolyzed hyaluronic acid, sodium phytate, adenosine, dehydroacetic acid, acetyl dipeptide-1 cetyl ester, hyaluronic acid,

silica, pentylene glycol, khaya senegalensis bark extract, maltodextrin, tin oxide, sodium hydroxide, paeonia lactiflora root extract, citric acid, nicotiana benthamiana hexapeptide-40 sh-polypeptide-47, parfum (fragrance), linalool, limonene, coumarin.



**Hình 1.7. Caudalie Resveratrol-Lift Firming Cashmere Cream**

### **Phyto Boost Cream**

Thương hiệu: Pharmaform

Thành phần: Purified Water, Butylene Glycol, Caprylic/capric triglyceride, Cyclopentasiloxane, Glycerin, Cetyl Alcohol (and) Glyceryl Stearate (and) PEG-75 Stearate (and) Ceteth-20 (and) Steareth-20, Cetearyl Alcohol, Butyrospermum Parkii (Shea) Butter, C12-15 Alkyl Benzoate, Dimethicone (and) Dimethicone/Vinyl Dimethicone Crosspolymer, Sodium Acrylates Copolymer (and) Lecithin, Trehalose, Resveratrol, Ceramide NP, Ceramide AP, Ceramide EOP, Phytosphingosine, Cholesterol, Sodium Lauroyl Lactylate, Carbomer, Xanthan Gum, Bakuchiol, Sodium Hyaluronate, Galactomyces Ferment Filtrate, Lactobacillus Ferment, Centella Asiatica Extract, Tocopherol, Dipotassium Glycyrrhizate, Camellia Sinensis Extract, Disodium EDTA, Fragrance, Phenoxyethanol & Ethylhexylglycerin, BHT, Ubiquinone, Triethanolamine.



**Hình 1.8. Phyto Boost Cream**

**Tinh Chất Chống Lão Hóa Phục Hồi Da SkinCeuticals Resveratrol B E**

Thương hiệu: SkinCeuticals

Thành phần: Nước , Dimethicone , Propylene Glycol , Dipropylene Glycol , Niacinamide , Alcohol Denat. , Glycerin , Caffeine , Sodium Chloride , Peg/Ppg-18/18 Dimethicone , Tocopherol , Resveratrol , Chiết xuất Scutellaria Baicalensis / Rễ Scutellaria Baicalensis , Disodium Edta.



**Hình 1.9. Tinh chất SkinCeuticals Resveratrol B E**

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của đề tài là kem bôi da chứa thành phần vitamin E, niacinamide, resveratrol.

### 2.2. Hóa chất và trang thiết bị

Các hóa chất được sử dụng trong việc nghiên cứu được trình bày ở bảng 2.1.

**Bảng 2.1. Hóa chất**

TT	Tên hóa chất	Xuất xứ	Tiêu chuẩn
1	Acid stearic	Trung Quốc	TCCS
2	Cetyl alcohol	Malaysia	TCCS
3	Resveratrol	Trung Quốc	TCCS
4	Niacinamide	Ấn Độ	TCCS
5	Vitamin E	Trung Quốc	TCCS
6	Span 80	Trung Quốc	TCCS
7	Tween 80	Trung Quốc	TCCS
8	Triethanolamin	Trung Quốc	TCCS
9	Na <sub>2</sub> EDTA	Trung Quốc	TCCS
10	Benzalkonium chlorid	Trung Quốc	TCCS
11	Glycerin	Trung Quốc	TCCS
12	Nước cất	Nước RO được lọc tại khoa Dược, trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch	TCCS
13	Dung dịch đệm pH	Trung Quốc	TCCS
14	DPPH	Nhật Bản	TCCS

Các trang thiết bị được sử dụng trong việc nghiên cứu được trình bày ở bảng 2.2.

**Bảng 2.2. Trang thiết bị**

TT	Tên thiết bị	Model	Nhà sản xuất-nước sản xuất
1	Bếp cách thủy	1070	GFL - Đức
2	Cân kỹ thuật 2 số	QUINTIX2102-1S	Sartorius - Đức
3	Cân phân tích 4 số	QUINTIX224-1S	Sartorius - Đức
4	Kính hiển vi sinh học	Eclipse Ni-U/DS-Ri2	Nikon- Nhật Bản
5	Máy đo pH	HI1217	HANNA - Rô-ma-ni
6	Máy đồng hóa	T25 DIGITAL ULATRA - TURAX	IKA - Đức
7	Máy khuấy tốc độ cao	Orion Star A211	Eutech Instruments (Thermo Scientific) Thermo Fisher Scientific/Indonesia
8	Máy ly tâm	D-78564 Wehingen	PerkinElmer- Mỹ
9	Buồng soi UV	UV Lamp 4	Camag – Thụy Sĩ
10	Bản mỏng silica gel 60 F254	N/A	Merck KGaA – Đức
11	Tủ hút	SPC – 4A0	Esco - Singapore
12	Máy đọc đĩa đa chức năng	SpectraMax ID3	Molecular Devices – Trung Quốc
13	Bể siêu âm	UC152 Stuart	Anh

Các dung môi được sử dụng trong việc nghiên cứu được trình bày Bảng 2.3.

**Bảng 2.3. Dung môi**

TT	Tên dung môi	Xuất xứ	Tiêu chuẩn
1	n-hexan	Trung Quốc	TCCS
2	Cloroform	Trung Quốc	TCCS
3	Ethanol acetat	Trung Quốc	TCCS
4	Acid acetic	Trung Quốc	TCCS
5	Methanol	Trung Quốc	TCCS
6	Methylen chlorid	Trung Quốc	TCCS
7	Ethanol 96%	Trung Quốc	TCCS

Các chất chuẩn được sử dụng trong việc nghiên cứu được trình bày Bảng 2.4.

**Bảng 2.4. Chất chuẩn**

TT	Tên chất chuẩn	Hãng sản xuất (Nước sản xuất)
1	Vitamin C	Xilong (Trung Quốc)
2	Resveratrol	ChemFaces (Trung Quốc)
3	Vitamin E	Viện Kiểm Nghiệm Thuốc TP.HCM
4	Nicotinamid	Viện Kiểm Nghiệm Thuốc TP.HCM
5	Hydroquinon	Xilong (Trung Quốc)
6	Hydrocortison	Viện Kiểm Nghiệm Thuốc TP.HCM
7	Betamethason	Viện Kiểm Nghiệm Thuốc TP.HCM

### 2.3. Nơi thực hiện đề tài

Đề tài được thực hiện tại Khoa Dược, trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch từ tháng 12/2024 đến tháng 05/2025.

### 2.4. Phương pháp nghiên cứu

### 2.4.1. Công thức và quy trình bào chế đề xuất

Sau khi tham khảo một số chế phẩm trên thị trường và các tài liệu tham khảo, lựa chọn các tá dược phù hợp để xây dựng công thức bào chế kem dưỡng trắng da, chống oxy hóa dự kiến<sup>1,21,40</sup>. Đề tài đã lựa chọn sử dụng hỗn hợp chất nhũ hóa không ion là tween 80 và span 80, cũng như chất làm đặc, chất đồng dung môi, chất điều chỉnh pH, chất chelat hóa vào công thức để tạo ra sản phẩm có đặc tính phù hợp<sup>21</sup>. Đề tài dự kiến sử dụng các chất chống oxy hóa là resveratrol và vitamin E, chất làm sáng da là niacinamide.

Công thức định hướng được trình bày ở bảng 2.5.

**Bảng 2.5. Công thức bào chế định hướng**

Nhóm	Thành phần	Tỉ lệ (%)
Hoạt chất	Resveratrol	1%
	Tocopherol	1%
	Niacinamide	2%
Tá dược thân dầu	Acid stearic	3%
	Cetyl alcohol	2%
	Dầu paraffin	A
Tá dược thân nước	Glycerin	20%
	Span 80	B
Tá dược nhũ hóa	Tween 80	C
	Triethanolamin	1%
Tá dược bảo quản	Na <sub>2</sub> EDTA	0,005%
	Benzalkonium chlorid	0,01%
Nước cất	Nước cất	Vừa đủ

Công thức kem bôi da được bào chế theo phương pháp nhũ hóa trực tiếp và được tiến hành theo quy trình đề xuất:

Áp dụng phương pháp trộn đều nhũ hóa

#### **Chuẩn bị pha dầu**

- Cân acid stearic, cetyl alcohol, span 80, dầu paraffin với khối lượng thích hợp

vào một becher (1), đun chảy hỗn hợp trên bếp cách thủy, với thời gian và nhiệt độ thích hợp.

- Cân vitamin E và resveratrol vào một becher khác, phối hợp vào (1) tạo thành (2).

- Khuấy trộn để đồng nhất hỗn hợp (2) với tốc độ và thời gian thích hợp.

### **Chuẩn bị pha nước**

- Cân tween 80, triethanolamin, glycerin, Na<sub>2</sub>EDTA, benzalkonium clorid, nước tinh khiết vào một becher (3), đun nóng hỗn hợp trong thời gian và nhiệt độ thích hợp.

- Cân niacinamide vào một becher khác, phối hợp vào (3) tạo thành (4).

- Khuấy trộn để đồng nhất hỗn hợp (4) với tốc độ và thời gian thích hợp.

### **Đồng nhất pha dầu và pha nước**

- Phối hợp 2 pha, thêm từ từ pha dầu vào pha nước, thực hiện đồng nhất 2 pha liên tục với tốc độ cao hơn. Sau đó, để nguội đóng hũ.

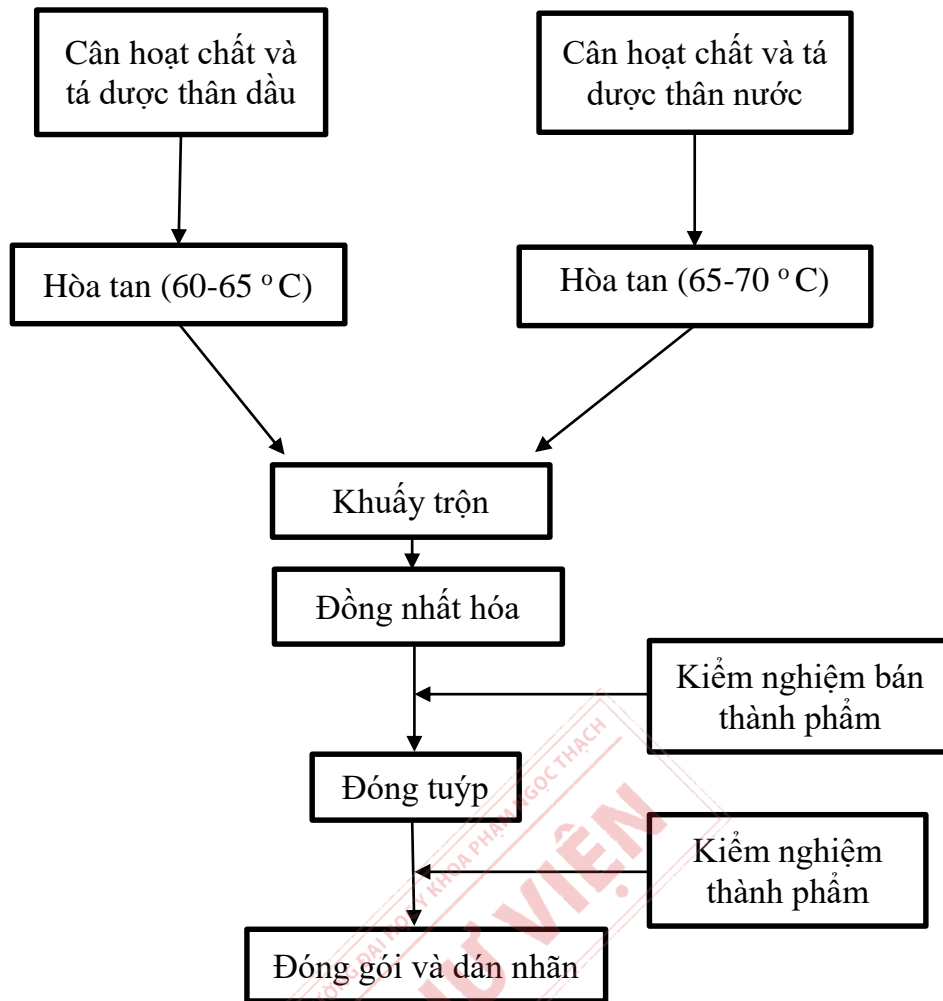
Hình ảnh máy đồng nhất và máy cánh khuấy được sử dụng trong quy trình bào chế được trình bày ở Hình 2.1.



*Chú thích: (a): máy cánh khuấy; (b): máy đồng nhất*

**Hình 2.1. Máy đồng nhất và máy cánh khuấy được sử dụng trong quy trình bào chế**

Sơ đồ quy trình bào chế được trình bày tại Hình 2.2.



**Hình 2.2. Sơ đồ quy trình bào chế**

#### **2.4.2. Khảo sát thành phần công thức và quy trình bào chế**

##### **2.4.2.1. Khảo sát tỉ lệ tá dược thân dầu**

Dầu paraffin, cetyl alcohol, stearic acid đóng vai trò tá dược thân dầu. Sự thay đổi các tỉ lệ này có thể ảnh hưởng tới thể chất và độ ổn định của kem bôi da.

Giữ cố định các tỉ lệ còn lại, tỉ lệ span 80 và tween 80 được giữ cố định với tỉ lệ 2,5%.

Công thức khảo sát các tỷ lệ hệ tá dược thân dầu được trình bày trong Bảng 2.6.

**Bảng 2.6. Các công thức khảo sát tỉ lệ tá dược thân dầu**

Thành phần	Công thức					
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
Vitamin E			1%			
Niacinamide			2%			
Resveratrol			1%			
Dầu paraffin	-	4%	6%	4%	6%	6%
Cetyl alcohol	2%	2%	2%	2%	2%	2%
Acid stearic	3%	6%	4%	8%	6%	3%
Glycerin			20%			
Span 80			2,5%			
Tween 80			2,5%			
Triethanolamin			1%			
Na <sub>2</sub> EDTA			0,005%			
Benzalkonium clorid			0,01%			
Nước cất			Vừa đủ	100%		

#### 2.4.2.2. Khảo sát tỉ lệ thành phần chất nhũ hóa

Giữ nguyên tỷ lệ các chất trong công thức, tiến hành khảo sát tỷ lệ các chất nhũ hóa trong hỗn hợp tween 80 – span 80. Lựa chọn tỷ lệ có HLB phù hợp.

Giá trị HLB của hỗn hợp chất nhũ hóa được tính theo công thức:

$$HLB = f_{\text{span 80}} \cdot a_{\text{span 80}} + f_{\text{tween 80}} \cdot a_{\text{tween 80}}$$

**Bảng 2.7. Tỷ lệ thành phần hệ nhũ hóa tween 80 - span 80**

<b>Công thức</b>	<b>HLB</b>	<b>Tỷ lệ tween 80</b>	<b>Tỷ lệ span 80</b>
B1	5,37	0,5%	4,5%
B2	6,44	1,0%	4,0%
B3	7,51	1,5%	3,5%
B4	8,58	2,0%	3,0%
B5	9,65	2,5%	2,5%
B6	10,72	3,0%	2,0%
B7	11,79	3,5%	1,5%
B8	12,86	4,0%	1,0%
B9	13,93	4,5%	0,5%

Từ kết quả khảo sát trên, tiếp tục mở rộng khảo sát thêm các tỷ lệ cách 5% xung quanh các điểm vừa ghi nhận để xác định HLB phù hợp nhất của kem.

Yêu cầu: Đạt yêu cầu khi mẫu không có tách pha, không có sự thay đổi về cảm quan như màu sắc, sự đồng nhất sau khi ly tâm với thời gian và tốc độ phù hợp.

#### **2.4.2.3. Khảo sát tỉ lệ triethanolamin**

Khảo sát các tỉ lệ khác nhau của TEA và giữ nguyên các tỉ lệ thành phần còn lại.

Mẫu kem được đánh giá thông qua phép đo pH, hình thức cảm quan, màu sắc.

#### **2.4.2.4. Khảo sát yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng kem trong quy trình bào chế**

##### **Khảo sát thời gian và tốc độ khuấy trộn pha dầu**

Khảo sát thời gian khuấy trộn ở 1 phút, 2 phút, 3 phút với tốc độ là 300 vòng/phút, 400 vòng/phút, 600 vòng/phút<sup>41</sup>.

##### **Khảo sát thời gian và tốc độ khuấy trộn pha nước**

Khảo sát thời gian khuấy trộn ở 1 phút, 2 phút, 3 phút với tốc độ là 3000 vòng/phút, 4000 vòng/phút, 5000 vòng/phút<sup>41</sup>.

#### **2.4.3. Tối ưu hóa công thức**

Quy trình tối ưu hóa bao gồm: Khảo sát các yếu tố, tối ưu hóa bằng mô hình, phân tích số liệu và thực nghiệm kiểm chứng.

##### **2.4.3.1. Khảo sát các yếu tố**

Sau khi xác định tỉ lệ thành phần trong pha dầu và hỗn hợp chất nhũ hóa, đề tài tiến hành khảo sát các yếu tố dự kiến lựa chọn làm biến độc lập và đánh giá sự ảnh

hường các của các biến độc lập lên kích thước giọt dầu trung bình. Đề tài tiến hành khảo sát từng yếu tố và giữ cố định 2 yếu tố còn lại:

Giữ nguyên các tỉ lệ: niacinamide (2%), resveratrol (1%), vitamin E (1%), glycerin (20%), benzalkonium chlorid (0,01%), Na<sub>2</sub>EDTA (0,005%), nước cất (vừa đủ 100%).

Khảo sát hỗn hợp acid stearic, cetyl alcohol, tá dược X: 10%, 12%, 14%, 16%, 18%.

Khảo sát hỗn hợp nhũ hóa span 80 và tween 80: 5%, 6%, 7%, 8%, 9%.

Khảo sát tốc độ khuấy trộn: 9000 vòng/phút; 10000 vòng/phút; 11000 vòng/phút, 12000 vòng/phút.

Thời gian khuấy trộn được giữ cố định là 5 phút<sup>41</sup>.

Các công thức được bào chế cùng quy trình và tiến hành đánh giá về cảm quan và kích thước giọt dầu:

### **Cảm quan**

Kem có thể chất mềm, mịn, không mùi, đồng nhất, không biến màu, không cứng lại hoặc tách lớp ở nhiệt độ thường, không được chảy lỏng ở 37 °C, phải bắt dính được trên da khi bôi.

### **Kích thước giọt dầu trung bình**

Mẫu kem được nhuộm với xanh methylen. Ép mỏng trên lam kính khoảng 0.2 g chế phẩm, soi dưới kính hiển vi sinh học Eclipse Ni-U/DS-Ri2. Xác định kích thước giọt dầu trung bình<sup>42</sup>.

#### *2.4.3.2. Thiết kế và tối ưu hóa công thức:*

Từ công thức dự kiến và xác định các mức khảo sát, xác định các biến độc lập, biến phụ thuộc và tối ưu hóa bằng phần mềm Design Expert 13.0.5.0 với mô hình Box-Behnken gồm 17 công thức, tiến hành bào chế trong cùng điều kiện và quy trình. Sau đó, xác định được thông số tối ưu và giá trị dự đoán.

Các biến độc lập được trình bày trong bảng 2.6 và các biến phụ thuộc được trình bày ở bảng 2.7. Mỗi biến độc lập được thiết lập dữ liệu về các mức khảo sát từ thăm dò công thức.

**Bảng 2.8. Các biến độc lập được lựa chọn**

<b>Biến độc lập</b>	<b>Ký hiệu</b>	<b>Đơn vị</b>	<b>Mức khảo sát mã hóa</b>
Pha dầu	X1	%	-1, 0, +1
$S_{mix}$	X2	%	-1, 0, +1
Tốc độ khuấy trộn	X3	vòng/phút	-1, 0, +1

*Chú thích: Pha dầu: hỗn hợp acid stearic, cetyl alcohol, tá dược X;  $S_{mix}$ : Hỗn hợp nhũ hóa span 80 và tween 80.*

**Bảng 2.9. Biến phụ thuộc được lựa chọn**

<b>Biến phụ thuộc</b>	<b>Ký hiệu</b>	<b>Đơn vị</b>
Kích thước giọt dầu trung bình	Y1	$\mu\text{m}$

#### 2.4.3.3. Thực nghiệm kiểm chứng

Thực hiện 6 lô bào chế theo công thức dự đoán của phần mềm. Giá trị các biến phụ thuộc phải nằm trong khoảng tin cậy của giá trị dự đoán.

#### 2.4.4. Thử hoạt tính chống oxy hóa

Khảo sát hoạt tính oxy hóa của kem bằng phương pháp DPPH. Pha các dung dịch sau bằng dung môi methanol:

- Dung dịch DPPH 0,1 mM. Cân chính xác 3,9 mg DPPH và hòa tan với methanol trong bình định mức 20 ml, thêm methanol tới vạch. Hút chính xác 10 ml dung dịch đã pha vào bình định mức 50 ml và thêm methanol tới vạch.

- Dung dịch vitamin C chuẩn làm đối chứng dương: Cân chính xác 1 mg vitamin C chuẩn và hòa tan với methanol trong bình định mức 10 ml, thêm methanol tới vạch. Pha loãng ở các nồng độ 2; 4; 6; 8; 10; 12  $\mu\text{g/mL}$ .

- Các dung dịch được bảo quản trong điều kiện tránh ánh sáng, sử dụng ngay sau khi pha.

- Dung dịch mẫu thử: Cân chính xác 500 mg kem và hòa tan với methanol trong bình định mức 50 ml, thêm methanol tới vạch. Pha loãng thành các nồng độ 3000; 3500; 4000; 4500; 5000; 5500; 6000  $\mu\text{g/mL}$ .

Thử nghiệm được tiến hành trên đĩa 96 giếng, lần lượt cho 100  $\mu\text{l}$  mẫu thử ở các nồng độ khác nhau phản ứng đồng lượng với dung dịch DPPH. Mẫu chứng thực hiện tương tự nhưng thay thế mẫu thử bằng methanol, giếng của mẫu trắng chỉ chứa methanol. Cách pha mẫu được trình bày trong bảng 2.10. Mỗi mẫu tiến hành

thử trong 3 giếng, lấy giá trị trung bình.

**Bảng 2.10. Cách pha mẫu trong thử nghiệm khảo sát hoạt tính chống oxy hóa.**

Mẫu	Trắng	Chứng	Chứng dương	Thử
Methanol	200 $\mu$ l	100 $\mu$ l	-	-
DPPH	-	100 $\mu$ l	100 $\mu$ l	100 $\mu$ l
Vitamin C	-	-	100 $\mu$ l	-
Kem	-	-	-	100 $\mu$ l

Các mẫu sau khi pha được ủ 30 phút ở nhiệt độ phòng và để trong tối. Sau đó độ hấp thụ quang phổ được đo ở bước sóng  $\lambda = 517$  nm bằng máy đọc đĩa đa năng<sup>43</sup>.

Hoạt tính chống oxy hóa (HTCO) được tính theo công thức:

$$\text{HTCO (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{OD}_{\text{thử}} - \text{OD}_{\text{trắng}}}{\text{OD}_{\text{chứng}} - \text{OD}_{\text{trắng}}} \right) \times 100$$

Trong đó:

$\text{OD}_{\text{thử}}$ : mật độ quang của mẫu thử;

$\text{OD}_{\text{trắng}}$ : mật độ quang của mẫu trắng;

$\text{OD}_{\text{chứng}}$ : mật độ quang của mẫu chứng.

Từ nồng độ mẫu phản ứng và HTCO, xây dựng phương trình tuyến tính  $y = ax + b$ .

Thế  $y = 50$ , suy ra  $\text{IC}_{50}$  (nồng độ có khả năng khử 50% gốc tự do DPPH của mẫu).

Giá trị  $\text{IC}_{50}$  càng thấp, hoạt tính chống oxy hóa càng cao và ngược lại.

#### 2.4.5. Kiểm nghiệm chất lượng thành phẩm

Kiểm nghiệm chất lượng thành phẩm các chỉ tiêu sau:

##### 2.4.5.1. Hình thức cảm quan

Tiến hành: Quan sát bằng mắt thường.

Yêu cầu: Chế phẩm có màu trắng đục, không mùi, thể chất mềm, mịn, đồng nhất, không biến màu, không cứng lại hoặc tách lớp ở nhiệt độ thường, không được chảy lỏng ở 37 °C, phải bắt dính được trên da khi bôi.

##### 2.4.5.2. pH

Cân 10 g kem cho vào becher 100 ml, thêm 50 ml nước đun sôi để nguội (không có khí  $\text{CO}_2$ ). Khuấy kỹ, tiến hành đo giá trị pH của dịch lọc. Đo 3 lần cho mỗi mẫu và lấy giá trị trung bình.

Yêu cầu: pH thu được phải có giá trị từ 4,5 đến 6,5<sup>44</sup>.

#### 2.4.5.3. Kích thước giọt dầu trung bình

Mẫu kem được nhuộm với xanh methylen. Ép mỏng trên lam kính khoảng 0,2 g chế phẩm, soi dưới kính hiển vi sinh học Eclipse Ni-U/DS-Ri2. Xác định kích thước giọt dầu trung bình<sup>42</sup>.

Yêu cầu: Kích thước giọt dầu trong trong phạm vi 0,1 - 100  $\mu\text{m}$ <sup>45</sup>.

#### 2.4.5.4. Độ ổn định vật lý

Đo độ ổn định cơ học bằng phương pháp ly tâm, đánh giá độ bền của kem dưới tác động cơ học, cho 5 g chế phẩm vào ống ly tâm 15 ml, ly tâm với tốc độ 4000 vòng/phút trong thời gian 30 phút ghi nhận kết quả<sup>46</sup>.

Yêu cầu: Sau khi ly tâm, kem không có sự tách pha, không có sự thay đổi về cảm quan như màu sắc, sự đồng nhất.

#### 2.4.5.5. Độ dàn mỏng

Cân 1 g kem cho vào tấm kính thứ nhất. Đặt tấm kính thứ hai lên, để yên 1 phút, đo đường kính (d) do kem tản ra (đo hai chiều, lấy giá trị trung bình). Lần lượt đặt lên tấm kính trên những quả cân theo thứ tự trọng lượng tăng dần từ 50 g, 100 g, 200 g, 500 g và cứ sau 2 phút lại đọc đường kính tản ra của thuốc. Thực hiện 3 lần và lấy kết quả trung bình<sup>3</sup>.

Tính diện tích dàn mỏng theo công thức:

$$S = \frac{\pi \cdot d^2}{4}$$

Trong đó: S: diện tích vùng dàn mỏng (cm); d: đường kính trung bình vùng dàn mỏng (cm<sup>2</sup>).

#### 2.4.5.6. Giới hạn kim loại nặng

Mẫu kem bôi da dự kiến được gửi tới Công ty Cổ Phần Dịch Vụ Khoa Học Công Nghệ Chấn Nam để tiến hành đánh giá chỉ tiêu này, dựa trên quy định của đơn vị kiểm nghiệm về giới hạn kim loại nặng.

Yêu cầu: nồng độ kim loại nặng có mặt trong kem không được vượt quá giới hạn cho phép quy định của đơn vị kiểm nghiệm.

#### 2.4.5.7. Giới hạn vi sinh vật

Mẫu kem bôi da dự kiến được gửi tới Công Ty Cổ Phần Dịch Vụ Khoa Học Công

Nghệ Chân Nam để tiến hành đánh giá chỉ tiêu này, dựa trên quy định của đơn vị kiểm nghiệm về giới hạn kim loại nặng.

Yêu cầu: nồng độ kim loại nặng có mặt trong kem không được vượt quá giới hạn cho phép theo quy định của đơn vị kiểm nghiệm.

#### **2.4.6. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở**

Tiến hành pha chế 03 lô sản xuất, mỗi lô gồm 10 hũ 20g. Khảo sát các chỉ tiêu xây dựng tiêu chuẩn cơ sở dựa trên ĐĐVN V, ACM THA 003, ACM THA 007 và văn bản hợp nhất số 07/VBHN-BYT như tính chất cảm quan, pH, đồng đều khối lượng, độ đồng nhất, giới hạn kim loại nặng, giới hạn vi sinh vật, định tính vitamin E, định tính niacinamide, định tính resveratrol, định tính corticoid, định tính hydroquinon<sup>2,47-50</sup>.

##### **2.4.6.1. Tính chất cảm quan**

Thực hiện theo mục 1.10.5.1.

##### **2.4.6.2. pH**

Thực hiện theo mục 1.10.5.2.

##### **2.4.6.3. Định tính vitamin E**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng<sup>2</sup>.

Dung môi khai triển: n-hexan - ether (90:10)

Dung dịch thử: Cân khoảng 1 g kem tương đương 10 mg vitamin E, thêm 10 ml nước cất khuấy đều và cho vào bình lắc gạn. Thêm 5 ml n-hexan vào bình lắc gạn, thực hiện 3 lần lấy dịch chiết n-hexan. Lọc dịch chiết n-hexan vào chén sứ, cô trên bếp cách thủy cho đến khi dịch trong chén sứ còn khoảng 2 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg  $\alpha$ -tocopherol acetat chuẩn trong 2 ml n-hexan.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên.

Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8,5 cm trên bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ở bước sóng 254 nm.

Yêu cầu: Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

##### **2.4.6.4. Định tính niacinamide**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng<sup>2</sup>:

Bản mỏng: Silicagel F254

Dung môi khai triển: nước- ethanol 96% - methylen clorid (4:45:48)

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương 10 mg nicotinamid trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96% và nước, lắc kỹ và lọc. Dịch lọc pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg nicotinamid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96% và nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại với bước sóng 254 nm.

Yêu cầu: Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

#### 2.4.6.5. Định tính resveratrol

Phương pháp sắc ký lớp mỏng<sup>51</sup>:

Dung môi khai triển: chloroform – ethyl acetate – formic acid (2,5:1:0,1).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg resveratrol chuẩn trong 10 ml methanol.

Dung dịch thử: Hòa tan lượng chế phẩm tương đương 5 mg resveratrol trong 10 ml methanol, lắc kỹ và lọc.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8,5 cm trên bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ở bước sóng 254 nm.

Yêu cầu: Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

#### 2.4.6.6. Độ đồng nhất

Tiến hành: Lấy 4 mẫu kem, mỗi mẫu khoảng 0,02 - 0,03 g, trải đều trên 4 phiến kính. Đậy lên mỗi phiến kính bằng một phiến kính thứ hai và ép mạnh cho đến khi tạo thành vết tròn có đường kính khoảng 2 cm.<sup>2</sup>

Yêu cầu: quan sát vết thu được bằng mắt thường, ở 3 trong 4 tiêu bản không được nhận thấy các tiểu phân. Nếu có các tiểu phân nhìn thấy ở phần lớn số các vết thì phải làm lại với 8 mẫu. Trong số các tiêu bản, đạt yêu cầu khi không vượt quá 2 tiêu bản có tiểu phân nhận thấy.<sup>2</sup>

#### 2.4.6.7. Độ đồng đều khối lượng

Lấy 5 hũ kem. Cân khối lượng của một hũ. Mở hũ, lấy hết kem ra, cắt mở hũ để dễ dàng dùng bông lau sạch thuốc kem ở mặt trong, cân khối lượng của hũ. Hiệu số giữa hai lần cân là khối lượng của kem. Tiến hành tương tự với bốn hũ khác lấy ngẫu nhiên.<sup>2</sup>

Yêu cầu: tất cả các hũ phải có khối lượng nằm trong giới hạn chênh lệch là 18 - 22 g. Nếu có một hũ có khối lượng nằm ngoài giới hạn đó, tiến hành thử lại với năm hũ khác lấy ngẫu nhiên. Không được có quá một hũ trong tổng số 10 hũ đem thử có khối lượng nằm ngoài giới hạn quy định<sup>2</sup>.

#### 2.4.6.8. Định tính corticoid

Phương pháp sắc ký lớp mỏng<sup>50</sup>:

Bản mỏng: Silicagel F254

Dung môi khai triển: methylen clorid:methanol:nước (95:5:0,2).

Dung dịch thử: Cân khoảng 5 g kem trong ống ly tâm, thêm 20 ml methanol, làm ấm mẫu trong bồn nước khoảng 10 phút, lắc mạnh bằng máy lắc. Ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút, sau đó để làm lạnh 10 phút. Làm bay hơi dung dịch trong suốt ở phần trên cho đến khi khô. Hòa tan cặn với 5 ml methanol.

Dung dịch đối chiếu: 10 mg hydrocortison acetat, betamethason chuẩn vào bình định mức 10 ml. Thêm 5 ml methanol và siêu âm trong 5 phút, thêm methanol tới vạch.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8,5 cm trên bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ở bước sóng 254 nm.

Yêu cầu: Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

#### 2.4.6.9. Định tính hydroquinon

Phương pháp sắc ký lớp mỏng<sup>49</sup>:

Bản mỏng : Silicagel F254.

Dung môi khai triển: n-hexan:aceton (3:2)

Dung dịch thử: Cân chính xác 1,5 g mẫu vào becher 25 ml, thêm dần 15 ml ethanol 96% và khuấy đều. Chuyển vào bình định mức 25 ml, đặt vào bể siêu âm trong 10 phút, sau đó để nguội. Thêm ethanol 96% vào bình định mức, đặt vào bồn nước đá

cho đến khi chất béo tách ra. Tiến hành lọc qua giấy lọc.

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác khoảng 0,05 g hydroquinon vào bình định mức 25 ml, thêm 5ml ethanol 96% để hòa tan. Thêm ethanol 96% đến vạch mức.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên.

Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8,5 cm trên bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ở bước sóng 254 nm.

Yêu cầu: Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

#### 2.4.6.10. Giới hạn kim loại nặng

Theo văn bản hợp nhất số 7/VBHN-BYT về thông tư quản lý mỹ phẩm của Bộ Y tế quy định về giới hạn kim loại nặng trong mỹ phẩm<sup>48</sup>.

Xác định hàm lượng kim loại nặng bằng máy GF – AAS hoặc FIAS – AAS, xử lý mẫu bằng lò vi sóng, xử lý mẫu ướt/khô,... Lựa chọn phương pháp thử dựa trên bản chất của mẫu thử. Phương pháp được lựa chọn phải đảm bảo tiến hành trên lượng mẫu đủ để đánh giá được mẫu thử đáp ứng theo tiêu chuẩn, cần phải xác định sự phù hợp của phương pháp đã lựa chọn.

Yêu cầu: Chỉ tiêu kim loại nặng không được vượt quá giới hạn cho phép.

#### 2.4.6.11. Giới hạn vi sinh vật

Theo văn bản hợp nhất số 7/VBHN-BYT về thông tư quản lý mỹ phẩm của Bộ Y tế quy định về giới hạn vi sinh vật trong mỹ phẩm<sup>48</sup>.

Mẫu kem bôi da dự kiến được thực hiện bằng phương pháp màng lọc hoặc phương pháp đĩa thạch. Lựa chọn phương pháp thử dựa trên nhiều yếu tố như bản chất của mẫu thử và giới hạn vi sinh vật cho phép. Phương pháp được lựa chọn phải đảm bảo tiến hành trên lượng mẫu đủ để đánh giá được mẫu thử đáp ứng theo tiêu chuẩn, cần phải xác định sự phù hợp của phương pháp đã lựa chọn.

Yêu cầu: Chỉ tiêu vi sinh vật không được vượt quá giới hạn cho phép.

#### 2.4.6.12. Bao bì sản phẩm

Thành phẩm sau khi bào chế được đóng gói trong bao bì thích hợp dựa theo điều kiện nghiên cứu thực tế.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi thoáng mát, tránh ánh nắng mặt trời.

Theo văn bản hợp nhất số 01/VBHN-BYT, nhãn bao bì ngoài của sản phẩm phải

thể hiện đầy đủ các thông tin: tên và chức năng của sản phẩm, hướng dẫn sử dụng, thành phần, khối lượng hoặc thể tích sản phẩm, số lô, ngày sản xuất, hạn sử dụng, điều kiện bảo quản, lưu ý, tên và địa chỉ nơi sản xuất, chỉ định, chống chỉ định<sup>47</sup>.



## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

### 3.1. Khảo sát thành phần công thức và quy trình bào chế

#### 3.1.1. Khảo sát tỉ lệ tá dược thân dầu

Sau khi khảo sát các tỷ lệ hệ tá dược thân dầu, tiến hành đánh giá các tính chất hình thức cảm quan, thể chất và độ ổn định vật lý của kem. Kết quả trình bày trong Bảng 3.1.

**Bảng 3.1. Kết quả khảo sát tỉ lệ tá dược thân dầu**

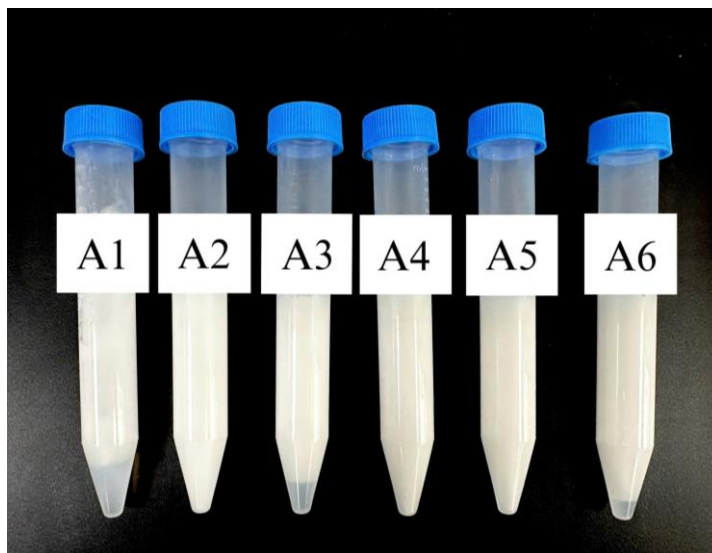
Đặc tính	Công thức					
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
Hình thức cảm quan	Không mịn, màu trắng đục	Mịn, màu trắng đục	Mịn, màu trắng đục	Lợn cợn, màu trắng đục	Mịn, màu trắng đục	Mịn, màu trắng đục
Thể chất	Lỏng	Đặc, hơi lỏng	Lỏng	Kem rất đặc	Đặc	Đặc
Độ ổn định vật lý	+++	-	++	-	-	+

*Chú thích:* +++: tách lớp nhiều, ++: tách lớp, +: tách lớp ít, -: không tách lớp

Nhận xét: Sau khi tiến hành khảo sát các tỷ lệ tá dược thân dầu, kết quả cho thấy công thức A5 có hình thức cảm quan và thể chất phù hợp nhất và độ ổn định vật lý tốt hơn so với các công thức còn lại.

Kết luận: Lựa chọn mẫu A5 (dầu paraffin: cetyl alcohol: acid stearic l= 3:1:3) được lựa chọn để tiếp tục thực hiện các khảo sát tiếp theo.

Các mẫu khảo sát được thể hiện ở hình 3.1.



**Hình 3.1. Các mẫu khảo sát các tỉ lệ tá dược thân dầu .**

### **3.1.2. Khảo sát tỉ lệ thành phần chất nhũ hóa**

Điều chế 50 g kem với tỉ lệ thành phần trong công thức:

- Hoạt chất: resveratrol (1%), niacinamide (2%), vitamin E(1%).
- Tá dược: cetyl alcohol (2%), acid stearic (6%), dầu paraffin (6%), glycerin (20%), Na<sub>2</sub>EDTA (0,005%), benzalkonium chlorid (0,01%), TEA (1%), tỉ lệ hỗn hợp nhũ hóa (5%), nước cất vừa đủ 100%.

Thay đổi tỉ lệ span 80 và tween 80 trong hỗn hợp chất nhũ hóa. Tỷ lệ span 80 và tween 80 được phối hợp theo các tỉ lệ khác nhau tạo thành hỗn hợp chất nhũ hóa có HLB được trình bày như Bảng 3.2.

Mỗi thí nghiệm được thực hiện lặp lại 3 lần, ghi nhận kết quả tương đương nhau.

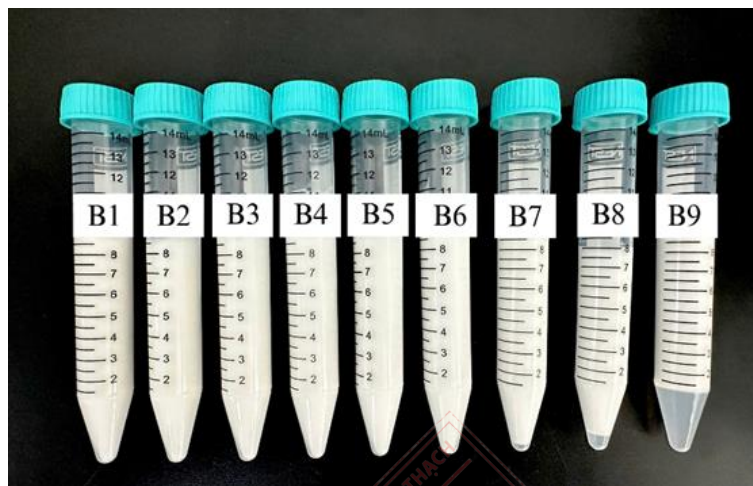
**Bảng 3.2. Kết quả khảo sát thành phần nhũ hóa**

<b>TT</b>	<b>HLB</b>	<b>Hình thức cảm quan</b>	<b>Màu sắc</b>	<b>Độ ổn định vật lý</b>
B1	5,37	Rất đặc, mịn	Màu trắng ngà	Không tách lớp
B2	6,44	Đặc, mịn	Màu trắng ngà	Không tách lớp
B3	7,51	Đặc, mịn	Màu trắng ngà	Không tách lớp
B4	8,58	Đặc, mềm, mịn	Màu trắng ngà	Không tách lớp
B5	9,65	Đặc, mềm, mịn	Màu trắng đục	Không tách lớp
B6	10,72	Hơi lỏng, mềm, mịn	Màu trắng đục	Không tách lớp
B7	11,79	Lỏng, mịn	Màu trắng đục	Tách lớp ít
B8	12,86	Lỏng, mịn	Màu trắng đục	Tách lớp
B9	13,93	Lỏng, mịn	Màu trắng đục	Tách lớp nhiều

Nhận xét: Sau khi thử độ ổn định vật lý, kết quả cho thấy các công thức từ B1-B6

không tách lớp. Công thức từ B1-B4 có sự thay đổi về màu sắc. Công thức B5 có hình thức cảm quan đẹp, không thay đổi màu sắc, thể chất đặc. Lựa chọn B5 tiến hành khảo sát tiếp theo.

Hình ảnh các mẫu khảo sát từ B1-B9 sau khi quay ly tâm được trình bày tại hình 3.2.



**Hình 3.2. Kết quả các mẫu khảo sát thành phần nhũ hóa**

Tiến hành mở rộng khảo sát thêm các tỉ lệ cách 5% xung quanh điểm được ghi nhận (công thức B5). Kết quả mở rộng khảo sát được trình trong bảng 3.3.

**Bảng 3.3. Kết quả mở rộng khảo sát thành phần nhũ hóa**

TT	HLB	Màu sắc	Thể chất	Độ ổn định vật lý
B10	9,12	Trắng đục	Đặc, mịn	Không tách lớp
B11	9,65	Trắng đục	Đặc, mịn	Không tách lớp
B12	10,19	Trắng đục	Hơi lỏng, mịn	Không tách lớp

Nhận xét:

Sau khi quay ly tâm 4000 vòng/phút trong 30 phút, cả ba công thức B10, B11 và B12 đều không tách lớp.

Đánh giá về thể chất, B12 có thể chất hơi lỏng. B10, B11 đều có thể chất đặc, mịn nhưng công thức B11 có thể chất lỏng hơn công thức B10. Qua đó, công thức B10 có thể chất phù hợp hơn so với công thức B11.

Kết luận: Lựa chọn B10 với tỉ lệ span 80 và tween 80 là 45:55. Sử dụng tỉ lệ này để tiếp tục thực hiện các khảo sát tiếp theo.

Các mẫu khảo sát mở rộng được thể hiện ở hình 3.3.



**Hình 3.3. Các mẫu khảo sát mở rộng thành phần chất nhũ hóa**

### 3.1.3. Khảo sát tỉ lệ triethanolamin

Điều chế 50 g kem với tỉ lệ các thành phần:

- Hoạt chất: resveratrol (1%), niacinamide (2%), vitamin E(1%).
- Tá dược: cetyl alcohol (2%), acid stearic (6%), dầu paraffin (6%), glycerin (20%), Na<sub>2</sub>EDTA (0,005%), benzalkonium chlorid (0,01%), span 80 (2,25%), tween 80 (2,75%), nước cất vừa đủ 100%.

Tiến hành thay đổi tỉ lệ triethanolamin từ 0,25% đến 1%. Kết quả khảo sát tỉ lệ TEA được trình bày ở Bảng 3.4.

**Bảng 3.4. Kết quả khảo sát tỉ lệ triethanolamin**

Công thức	C1	C2	C3	C4
Tỉ lệ triethanolamin (%)	0,25	0,5	0,75	1
Hình thức cảm quan	Đặc, mềm mịn	Đặc, mềm mịn	Đặc, mềm mịn	Đặc, mềm mịn
Màu sắc	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục
pH	6,36	6,89	7,12	7,57

Nhận xét:

Tất cả công thức C1-C4 đều đạt hình thức về mặt cảm quan và màu sắc.

C1 có pH nằm trong khoảng pH của sinh lý da (4,5 - 6,5).

C2 có pH trung tính nhưng nằm ngoài khoảng 4,5 - 6,5.

C4 và C3 có pH hơi kiềm.

Kết luận: Lựa chọn C1 với tỉ lệ triethanolamin là 0,25% để thực hiện khảo sát tiếp theo.

### 3.1.4. Khảo sát yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng kem trong quy trình bào chế

#### Kết quả khảo sát tốc độ khuấy pha dầu

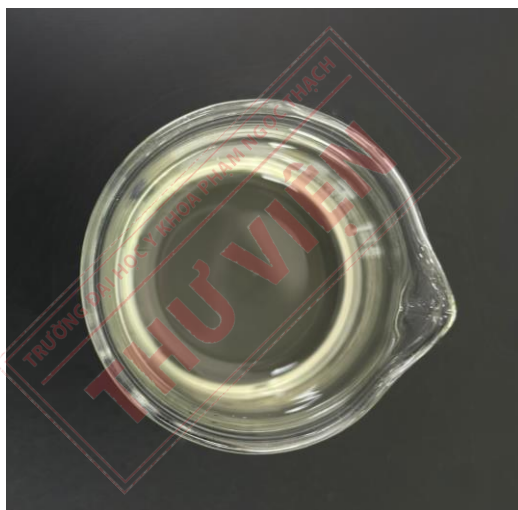
Kết quả khảo sát tốc độ và thời gian khuấy của pha dầu được trình bày ở Bảng 3.5.

**Bảng 3.5. Kết quả khảo sát tốc độ và thời gian khuấy của pha dầu**

Tốc độ khuấy (vòng/phút)	Thời gian (phút)		
	1	2	3
300	+	+	+
400	+	+	+
600	+	+	+

Chú thích: (-): Không đều, (+): Đều

Nhận xét: Tất cả các mẫu pha dầu đều trong và đạt yêu cầu. Tốc độ khuấy của pha dầu và thời gian khuấy được lựa chọn là 300 vòng/phút trong 1 phút.



**Hình 3.4. Mẫu pha dầu đạt yêu cầu**

#### Kết quả khảo sát tốc độ khuấy của pha nước

Kết quả khảo sát tốc độ và thời gian khuấy của pha nước được trình bày ở Bảng 3.6.

**Bảng 3.6. Kết quả khảo sát tốc độ và thời gian khuấy của pha nước**

Tốc độ khuấy (vòng/phút)	Thời gian (phút)		
	1	2	3
3000	+	+	+
4000	+	+	+
5000	+	+	+

Chú thích: (-): Không đều, (+): Đều

Nhận xét: Tất cả các mẫu pha nước đều đồng nhất và đạt yêu cầu. Tốc độ khuấy của pha nước và thời gian khuấy được lựa chọn là 3000 vòng/phút trong 1 phút.

### 3.2. Tối ưu hóa công thức

#### 3.2.1. Khảo sát các yếu tố

##### Kết quả khảo sát yếu tố pha dầu

Điều chế 50 g kem với tỉ lệ các thành phần:

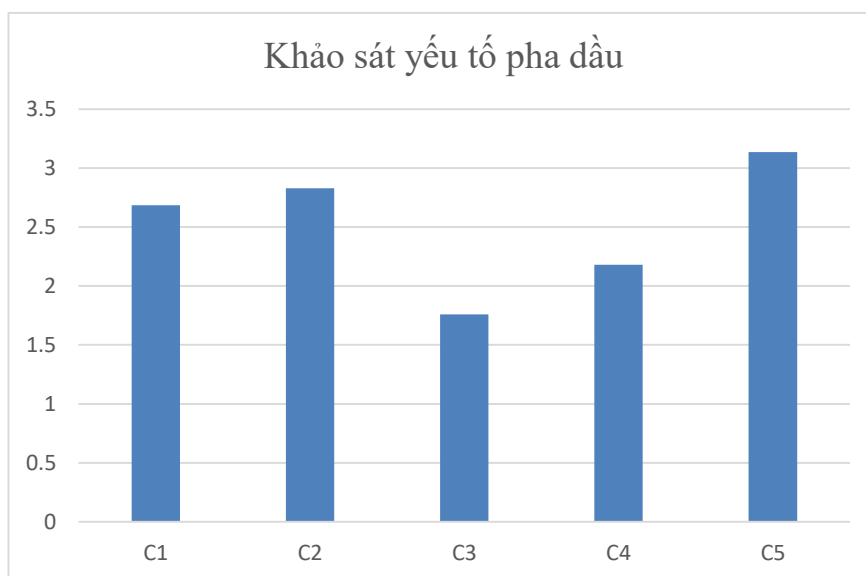
- Hoạt chất: resveratrol (1%), niacinamide (2%), vitamin E(1%).
- Tá dược: glycerin (20%), span 80 (2,25%), tween (2,75%), TEA (0,25%), Na<sub>2</sub>EDTA (0,005%), benzalkonium chlorid (0,01%), nước cất vừa đủ 100%.

Kết quả khảo sát yếu tố pha dầu được trình bày trong Bảng 3.7.

**Bảng 3.7. Kết quả khảo sát yếu tố pha dầu**

Công thức	C1	C2	C3	C4	C5
Pha dầu	10	12	14	16	18
Thể chất	Lỏng	Đặc, mịn	Đặc, mịn	Đặc, mịn	Rất đặc, mịn
Màu sắc	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục	Trắng ngà
Kích thước giọt dầu trung bình (µm)	2,69	2,83	1,76	2,18	3,14

Chú thích: Pha dầu: Hỗn hợp pha dầu gồm dầu paraffin: cetyl alcohol: acid stearic với tỉ lệ cố định 3:1:3.



**Hình 3.5. Biểu đồ cột so sánh kích thước giọt dầu trung bình của mẫu C1-C5**

Nhận xét:

Tất cả các công thức có kích thước nằm trong khoảng cho phép từ 0,1 đến 100  $\mu\text{m}$ .

- C1 có thể chất lỏng, kích thước giọt dầu nhỏ và thể chất không phù hợp.
- C5 có thể chất rất đặc, kích thước giọt dầu lớn và có sự thay đổi màu sắc kem.
- C2, C3, C4 có thể chất kem đặc, mềm, mịn và có màu trắng đục. Tuy nhiên C3 có kích thước giọt dầu trung bình nhỏ nhất trong 3 công thức C2, C3, C4.

Kết luận: Lựa chọn C3 là điểm trung tâm của khảo sát.

### Kết quả khảo sát yếu tố $S_{\text{mix}}$

Điều chế 50 g kem với tỉ lệ các thành phần:

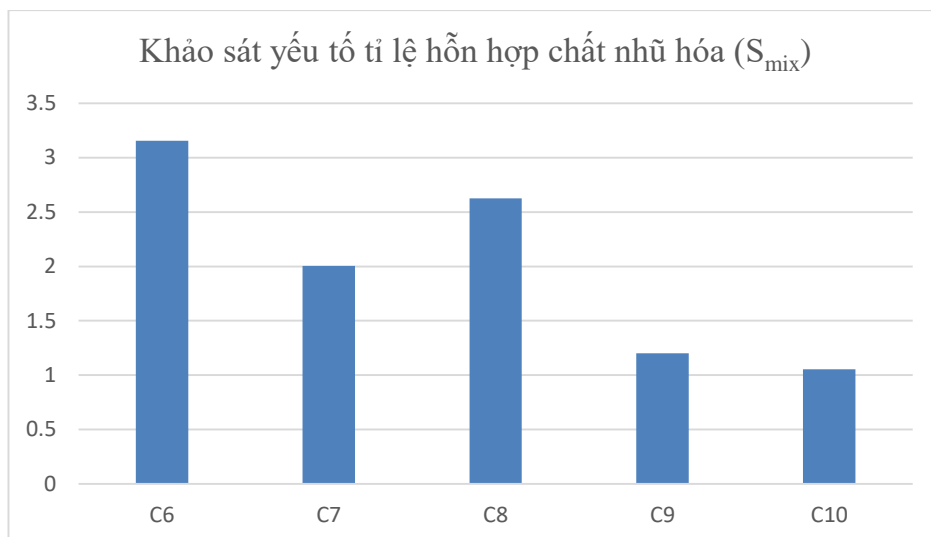
- Hoạt chất: resveratrol (1%), niacinamide (2%), vitamin E(1%).
- Tá dược: dầu paraffin (6%), cetyl alcohol (2%), acid stearic (6%), glycerin (20%), TEA (0,25%),  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  (0,005%), benzalkonium chlorid (0,01%), nước cất vừa đủ 100%.

Kết quả khảo sát yếu tố  $S_{\text{mix}}$  được trình bày ở Bảng 3.8.

**Bảng 3.8. Kết quả khảo sát  $S_{\text{mix}}$**

Công thức	C6	C7	C8	C9	C10
$S_{\text{mix}}$	5	6	7	8	9
Thể chất	Đặc, mềm mịn	Đặc, mềm mịn	Đặc, mềm mịn	Đặc, mềm mịn	Rất đặc
Màu sắc	Trắng đục	Trắng đục	Trắng ngà	Trắng ngà vàng	Trắng ngà vàng
Kích thước giọt dầu trung bình ( $\mu\text{m}$ )	3,16	2,00	2,63	1,20	1,06

Chú thích:  $S_{\text{mix}}$ : Hỗn hợp chất nhũ hóa span 80: tween 80 có tỉ lệ cố định 45:55.



**Hình 3.6. Biểu đồ cột so sánh kích thước giọt dầu trung bình của mẫu C6-C10**

Nhận xét:

Tất cả các công thức có kích thước giọt dầu trung bình nằm trong khoảng cho phép từ 0,1 đến 100  $\mu m$ .

- C6, C7, C8 có thể chất phù hợp, có màu trắng đục.
- Mặc dù C10 có kích thước giọt dầu nhỏ nhất trong 5 công thức nhưng kem có sự thay đổi về cảm quan và màu sắc. Với tỉ lệ hỗn hợp chất nhũ hóa từ 8% trở lên, kem có sự đổi màu sắc và thể chất.

Kết luận: Lựa chọn C7 làm điểm trung tâm của khảo sát.

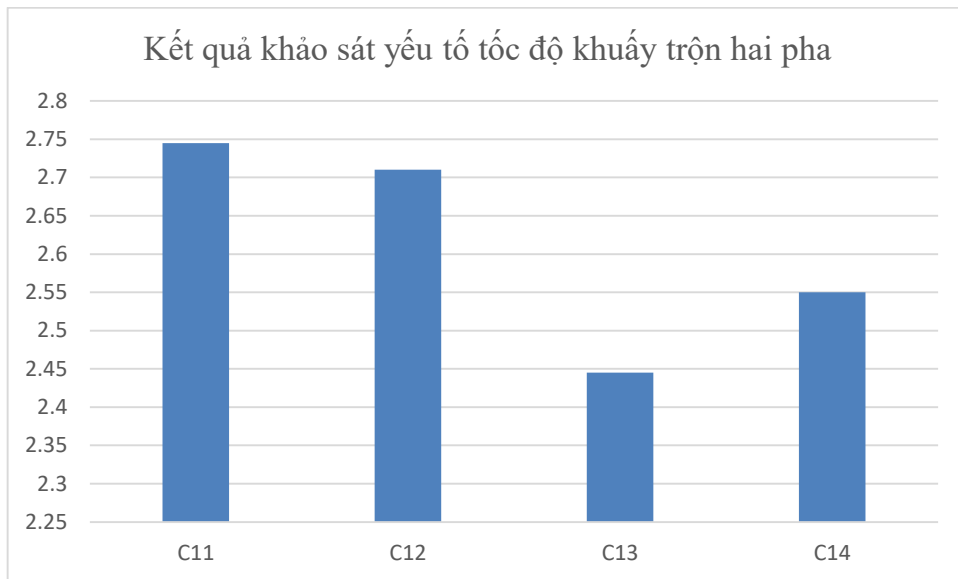
### **Kết quả khảo sát tốc độ khuấy trộn 2 pha**

- Hoạt chất: resveratrol (1%), niacinamide (2%), vitamin E(1%).
- Tá dược: dầu paraffin (6%), cetyl alcohol (2%), acid stearic (6%), glycerin (20%), span 80 (2,25%), tween (2,75%), TEA (0,25%),  $Na_2EDTA$  (0,005%), benzalkonium chlorid (0,01%), nước cất vừa đủ 100%.

Kết quả khảo sát yếu tố tốc độ khuấy trộn 2 pha được trình bày ở bảng 3.9.

**Bảng 3.9. Kết quả khảo sát yếu tố tốc độ khuấy trộn 2 pha**

Công thức	C11	C12	C13	C14
Tốc độ khuấy	9000	10000	11000	12000
Thể chất	Đặc	Đặc	Đặc	Đặc
Cảm quan	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục
Kích thước giọt dầu trung bình ( $\mu m$ )	3,06	2,75	2,45	2,55



**Hình 3.7. Biểu đồ cột so sánh kích thước giọt dầu trung bình của mẫu C11-C14**

Nhận xét:

C11-C14 có thể chất và màu sắc kem phù hợp. Các kích thước giọt dầu nằm trong khoảng cho phép từ 0,1 đến 100  $\mu\text{m}$ .

Tuy nhiên, khi thực hiện phép đo kích thước giọt dầu trung bình, C13 có kích thước giọt dầu nhỏ nhất trong 4 công thức, C11 có kích thước giọt dầu lớn nhất.

Kết luận: Lựa chọn C13 là điểm trung tâm của khảo sát.

### **3.2.2. Thiết kế và tối ưu hóa công thức**

#### **Xây dựng mô hình**

Sau khi thực hiện các khảo sát điểm, có thể thấy kích thước giọt dầu bị ảnh hưởng bởi ba yếu tố là pha dầu,  $S_{\text{mix}}$ , tốc độ khuấy trộn 2 pha. Thí nghiệm tối ưu hóa được thực hiện theo mô hình Box-Behnken trên phần mềm Design Expert phiên bản 13.0.5.0. Điều kiện và các mức độ khảo sát được trình bày Bảng 3.10.

**Bảng 3.10. Điều kiện và các mức độ khảo sát của ba biến độc lập**

Biến độc lập	Ký hiệu	Đơn vị	Mức khảo sát mã hóa		
			-1	0	+1
Pha dầu	X1	%	12	14	16
$S_{mix}$	X2	%	5	6	7
Tốc độ khuấy trộn	X3	1000.rpm	10	11	12

17 công thức dựa trên mô hình Box-Behnken được đưa ra bởi phần mềm Design-Expert 13.0.5.0 với 3 biến độc lập và 1 biến phụ thuộc. Mục tiêu tối ưu hóa là kích thước giọt dầu trung bình nhỏ nhất. Các công thức được bào chế cùng một quy trình. Các kết quả tương ứng với các thí nghiệm được trình bày ở Bảng 3.11.

**Bảng 3.11. Kết quả 17 thí nghiệm do phần mềm đề xuất**

Công thức	Biến độc lập			Biến phụ thuộc
	X1 (%)	X2 (%)	X3 (1000.rpm)	Y1 ( $\mu\text{m}$ )
1	15	6	10,5	2,40
2	15	6	10,5	1,96
3	13	6	12,0	2,76
4	15	5	9,0	1,85
5	15	5	12,0	2,28
6	15	6	10,5	1,93
7	17	6	12,0	2,15
8	15	6	10,5	2,21
9	17	6	9,0	2,08
10	17	7	10,5	2,5
11	13	6	9,0	1,98
12	15	7	12,0	3,23
13	13	7	10,5	2,92
14	13	5	10,5	2,28
15	15	7	9,0	2,12
16	15	6	10,5	2,06
17	17	5	10,5	2,23

*Chú thích:*

X1: pha dầu (hỗn hợp pha dầu gồm cetyl alcohol, acid stearic, dầu paraffin tỉ lệ cố định 3:1:3),

X2:  $S_{mix}$  (Hỗn hợp chất nhũ hóa span 80 và tween 80 tỉ lệ cố định 45:55),

X3: Tốc độ khuấy trộn hai pha,

Y1: Kích thước giọt dầu trung bình.

### 3.2.3. Kết quả tối ưu hóa

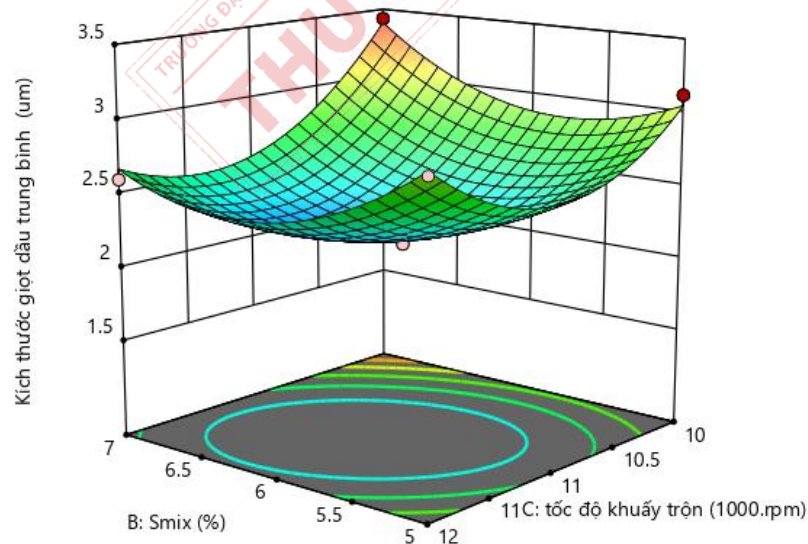
Kết quả phân tích phương sai được trình bày trong Bảng 3.12.

**Bảng 3.12. Kết quả phân tích phương sai của mô hình**

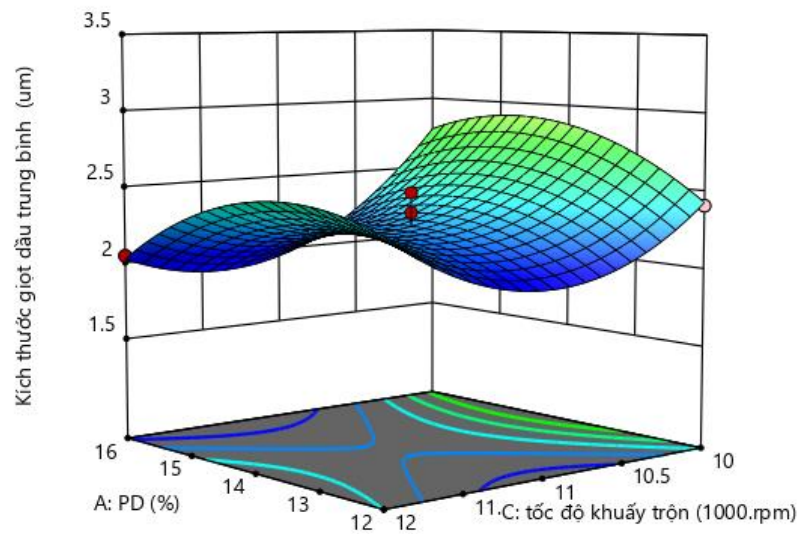
Biến phụ thuộc	p-value của mô hình	Độ chính xác thích	
		hợp (Adequate precision)	%CV
Kích thước giọt dầu trung bình ( $\mu\text{m}$ )	0,0004	14,6706	5,62

Nhận xét: Mô hình có p-value < 0,05 do đó sự ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc là có ý nghĩa về mặt thống kê. Độ chính xác thích hợp lớn hơn 4, do đó tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu của mô hình đạt.

Ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc được trình bày ở được thể hiện ở Hình 3.8 và Hình 3.9.



**Hình 3.8. Mô hình tương tác thể hiện tương tác hai yếu tố  $S_{mix}$  và tốc độ khuấy trộn hai pha**



**Hình 3.9. Mô hình tương tác thể hiện tương tác hai yếu tố pha dầu và tốc độ khuấy trộn hai pha**

Phân tích các hệ số của các yếu tố đến kích thước giọt dầu trung bình được trình bày ở bảng 3.13.

**Bảng 3.13. Phân tích các hệ số của các yếu tố đến kích thước giọt dầu trung bình**

Hệ số	Giá trị	p-value	Ý nghĩa
X1-pha dầu	-0,005	0,9163	Không chấp nhận
X2-S <sub>mix</sub>	0,0087	0,8542	Không chấp nhận
X3-Tốc độ khuấy trộn	-0,1963	0,0028	Chấp nhận
X1X3	-0,18	0,0246	Chấp nhận
X2X3	-0,1675	0,0332	Chấp nhận
X1 <sup>2</sup>	-0,2812	0,0022	Chấp nhận
X2 <sup>2</sup>	0,3363	0,0007	Chấp nhận
X3 <sup>2</sup>	0,4312	0,0001	Chấp nhận

Nhận xét:

- Kích thước giọt dầu trung bình (Y1) chịu sự ảnh hưởng của hệ số bậc một X1 và hệ số bậc 2 của cả ba yếu tố, hệ số tương tác hai yếu tố (X1X3 và X2X3) có ý nghĩa thống kê.

- Dấu âm của hệ số cho thấy đây là tác động giảm dần (tỷ lệ nghịch) khi hệ số bậc một X3 tăng, thì kích thước giọt dầu trung bình giảm.

- Ba hệ số bậc hai ( $X_1^2$ ,  $X_2^2$ ,  $X_3^2$ ) có tác động đáng kể tới kích thước giọt dầu trung bình với p-value lần lượt là 0,0022; 0,0007; 0,0001. Trong đó,  $X_2^2$ ,  $X_3^2$  có tác động tỷ lệ thuận (hệ số lần lượt là 0,3363 và 0,4312) và  $X_1^2$  có tác động tỷ lệ nghịch (hệ số là -0,2812).

- Hai yếu tố tương tác  $X_1X_2$  và  $X_2X_3$  có tác động tỷ lệ nghịch đáng kể tới kích thước giọt dầu trung bình với hệ số lần lượt là -0,1675, -0,2812.

- Hai hệ số bậc 1 là  $X_1$ ,  $X_2$  có tác động không đáng kể dựa vào giá trị  $p > 0,05$ .

Phương trình kích thước giọt dầu trung bình là:  $Y_1 (\mu\text{m}) = +2,26 - 0,1963.X_3 - 0,18.X_1.X_3 - 0,1675.X_2.X_3 - 0,2812.X_1^2 + 0,3363.X_2^2 + 0,4312.X_3^2$

Dựa vào dữ liệu trên, phần mềm đề xuất 100 điều kiện tối ưu với các giá trị khác nhau được trình bày trong Phụ lục XI. Trong đó, phần mềm chỉ ra khi áp dụng tỉ lệ pha dầu là 15,57%, tỉ lệ  $S_{\text{mix}}$  là 6,09 và tốc độ khuấy 11200 vòng/phút thì kích thước giọt dầu trung bình dự đoán là 1,818 với chỉ số mong muốn (desirability value) cao nhất là 1,000.

### 3.2.3.2. Thực nghiệm kiểm chứng

Để kiểm chứng kết quả, tiến hành bào chế 06 mẫu riêng biệt với điều kiện tối ưu đã chọn do phần mềm đề xuất. Các mẫu có thể chất đặc, mịn, màu trắng đục, kích thước giọt dầu nằm trong khoảng cho phép. Kết quả đánh giá thể chất, kích thước giọt dầu trung bình được trình bày tại Bảng 3.14.

**Bảng 3.14. Kết quả đo kích thước giọt dầu của 6 mẫu bào chế**

Công thức	D1	D2	D3	D4	D5	D6
<b>Thể chất</b>	Đặc, mịn	Đặc, mịn	Đặc, mịn	Đặc, mịn	Đặc, mịn	Đặc, mịn
<b>Màu sắc</b>	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục	Trắng đục
<b>Kích thước giọt dầu trung bình (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	1,80	1,82	1,77	1,76	1,71	1,83

Giá trị dự đoán và thực nghiệm kiểm chứng được trình bày ở Bảng 3.15.

**Bảng 3.15. Giá trị dự đoán và thực nghiệm kiểm chứng**

Biến phụ thuộc	Giá trị trung bình dự đoán	Khoảng tin cậy 95% cho giá trị dự đoán		Giá trị trung bình thực nghiệm
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên	
Kích thước giọt dầu trung bình ( $\mu\text{m}$ )	1,82	1,66	1,97	1,78

Nhận xét: Giá trị trung bình kích thước giọt dầu của 06 mẫu tại điều kiện tối ưu nằm trong khoảng tin cậy của giá trị dự đoán. Vì vậy, mô hình được kiểm chứng và có thể áp dụng điều kiện tối ưu mà phần mềm đề xuất để hoàn thiện công thức và quy trình bào chế.

Kết luận: Lựa chọn tỉ lệ pha dầu là 15,57%, tỉ lệ  $S_{\text{mix}}$  là 6,09 và tốc độ khuấy trộn 2 pha là 11200 vòng/phút.

**Hình 3.10. 6 mẫu kem bào chế thực nghiệm kiểm chứng**

### 3.3. Công thức và quy trình bào chế kem bôi da hoàn thiện

#### 3.3.1. Công thức bào chế kem bôi da hoàn thiện

Sau khi tiến hành khảo sát và tối ưu hóa, tỉ lệ các thành phần và tá dược trong công thức bào chế kem hoàn thiện được trình bày Bảng 3.16.

**Bảng 3.16. Công thức bào chế kem bôi da hoàn thiện**

<b>Thành phần</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
Resveratrol	1
Tocopherol	1
Niacinamide	2
Acid stearic	6,67
Cetyl alcohol	2,22
Dầu paraffin	6,67
Glycerin	20
Span 80	2,74
Tween 80	3,35
TEA	0,25
Na <sub>2</sub> EDTA	0,005
Benzalkonium chlorid	0,01
Nước cất	Vừa đủ 100

**3.3.2. Quy trình bào chế hoàn thiện****Bước 1:** Chuẩn bị pha dầu

- Cân bằng cân kỹ thuật acid stearic, cetyl alcohol, span 80, dầu parafin với khối lượng thích hợp vào một becher (1), đun chảy hỗn hợp trên bếp cách thủy, với nhiệt độ 65 °C trong thời gian thích hợp.

- Cân chính xác vitamin E vào một becher khác, phối hợp vào (1) tạo thành (2).

- Khuấy trộn để đồng nhất hỗn hợp (2) với tốc độ 300 vòng/phút trong 1 phút.

**Bước 2:** Chuẩn bị pha nước

- Cân bằng cân kỹ thuật tween 80, TEA, glycerin, nước tinh khiết vào một becher (3), đun nóng hỗn hợp trong trên bếp cách thủy, với nhiệt độ 70 °C trong thời gian thích hợp.

- Cân Na<sub>2</sub>EDTA, benzalkonium clorid bằng cân phân tích cho vào becher (3).

- Cân niacinamide, resveratrol bằng cân phân tích vào một becher khác, phối hợp vào (3) tạo thành (4).

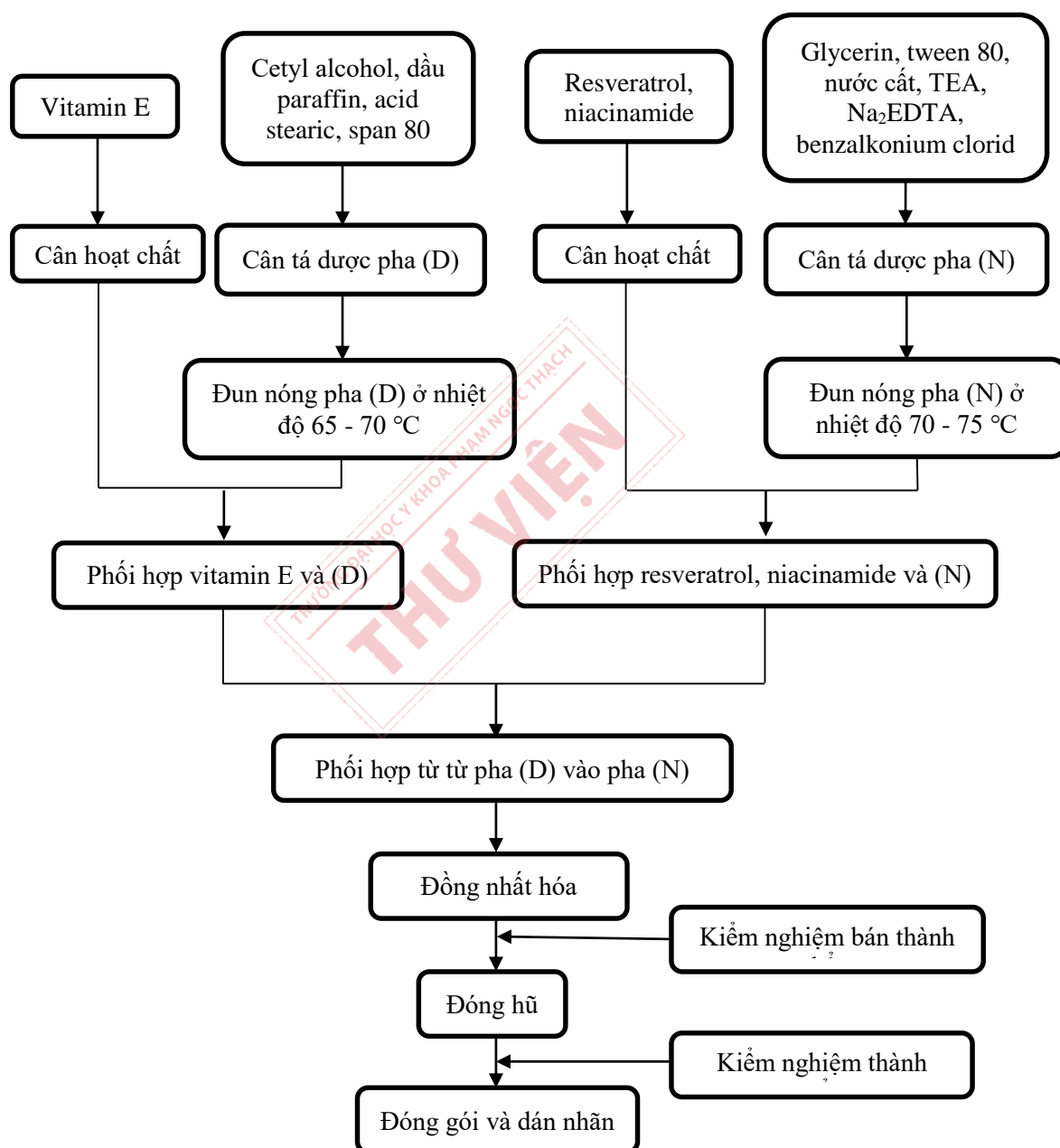
- Khuấy trộn để đồng nhất hỗn hợp (4) với tốc độ 3000 vòng/phút trong 1 phút.

**Bước 3: Đồng nhất pha dầu và pha nước**

- Phối hợp 2 pha, thêm từ từ pha dầu vào pha nước, thực hiện đồng nhất 2 pha liên tục với tốc độ 11200 vòng/phút trong 5 phút.

Sau đó, để nguội đóng hũ 20 g.

Quy trình bào chế hoàn thiện được trình bày ở Hình 3.11.



**Hình 3.11. Sơ đồ quy trình bào chế hoàn thiện**

**3.4. Thử hoạt tính chống oxy hóa**

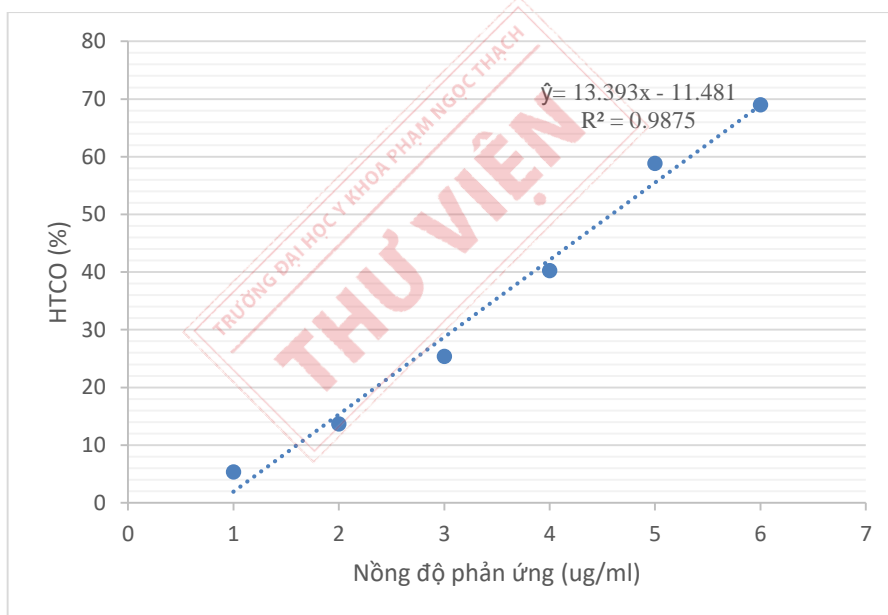
Tác dụng chống oxy hóa được đánh giá dựa vào khả năng loại bỏ gốc tự do DPPH.

Kết quả nghiên cứu về khả năng loại bỏ gốc tự do DPPH của vitamin C pha trong methanol được trình bày ở bảng 3.17.

**Bảng 3.17. Kết quả về khả năng loại bỏ gốc tự do DPPH của vitamin C pha trong methanol**

Nồng độ vitamin C ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nồng độ vitamin C phản ứng ( $\mu\text{g/ml}$ )	OD <sub>tb</sub>	HTCO (%)
2	1	0,4310	5,3012
4	2	0,3963	13,6546
6	3	0,3477	25,3815
8	4	0,2860	40,2410
10	5	0,2090	58,7952
12	6	0,1667	68,9960

Chú thích: OD: Giá trị mật độ quang ; HTCO(%): hoạt tính chống oxy hóa



**Hình 3.12. Phương trình hồi quy tuyến tính của vitamin C pha trong methanol**

Phương trình hồi quy tuyến tính của vitamin C pha trong methanol:

- Kết quả thu được phương trình hồi quy tuyến tính của vitamin C trong methanol là  $\hat{y} = 13,393x - 11,481$ ,  $R^2 = 0,9875$ .

-  $R^2 = 0,9875$ , giá trị  $F > F_{0,05}$  nên phương trình có ý nghĩa.

- Phương trình hồi quy có độ dốc a là 13,393 và tung độ gốc b là -11,481.

- Độ dốc a có ý nghĩa vì  $p_a = 0,017 < 0,05$ .

- Tung độ gốc b có ý nghĩa vì  $p_b = 5,84761 \cdot 10^{-05} < 0,05$ .

Giá trị  $F = 316,9910869$  có ý nghĩa tại 95% do  $F > F_{0,05} = 5,847610 \cdot 10^{-05}$ .

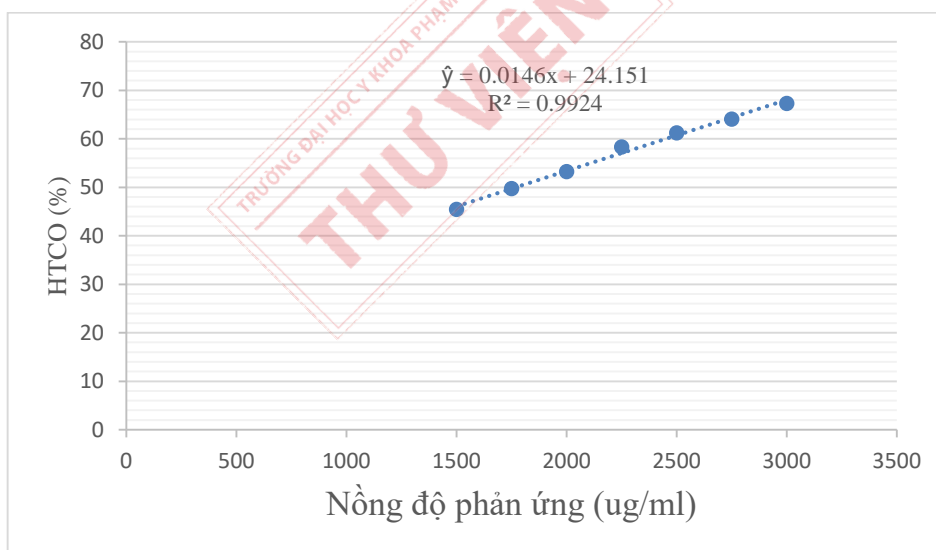
Vậy phương trình hồi quy tuyến tính của vitamin C trong methanol là  $\hat{y} = 13,393x - 11,481$  với  $IC_{50} = 4,59 \mu\text{g/ml}$ .

Kết quả nghiên cứu về khả năng loại bỏ gốc tự do DPPH của kem pha trong methanol được trình bày ở bảng 3.18.

**Bảng 3.18. Kết quả về khả năng loại bỏ gốc tự do DPPH của kem pha trong methanol**

Nồng độ kem ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nồng độ kem phản ứng ( $\mu\text{g/ml}$ )	OD <sub>tb</sub>	HTCO (%)
3000	1500	0,2170	45,4453
3500	1750	0,2030	49,6964
4000	2000	0,1913	53,2389
4500	2250	0,1747	58,2996
5000	2500	0,1650	61,2348
5500	2750	0,1557	64,0688

Chú thích: OD: Giá trị mật độ quang ; HTCO(%): hoạt tính chống oxy hóa



**Hình 3.13. Phương trình hồi quy tuyến tính của lượng kem pha trong methanol**

Kết quả thu được phương trình hồi quy tuyến tính của lượng kem trong methanol là  $\hat{y} = 0,0146x + 24,151$ ,  $R^2 = 0,9924$ .

- $R^2 = 0,9924$ , giá trị  $F > F_{0,05}$  nên phương trình có ý nghĩa.
- Phương trình hồi quy có độ dốc a là 0,0146 và tung độ gốc b là 24,151.
- Độ dốc a có ý nghĩa vì  $p_a = 8,91.10^{-06} < 0,05$ .
- Tung độ gốc b có ý nghĩa vì  $p_b = 1,71183.10^{-06} < 0,05$ .

- Giá trị  $F = 653,2794324$  có ý nghĩa tại 95% do  $F > F_{0,05} = 1,71.10^{-06}$ .

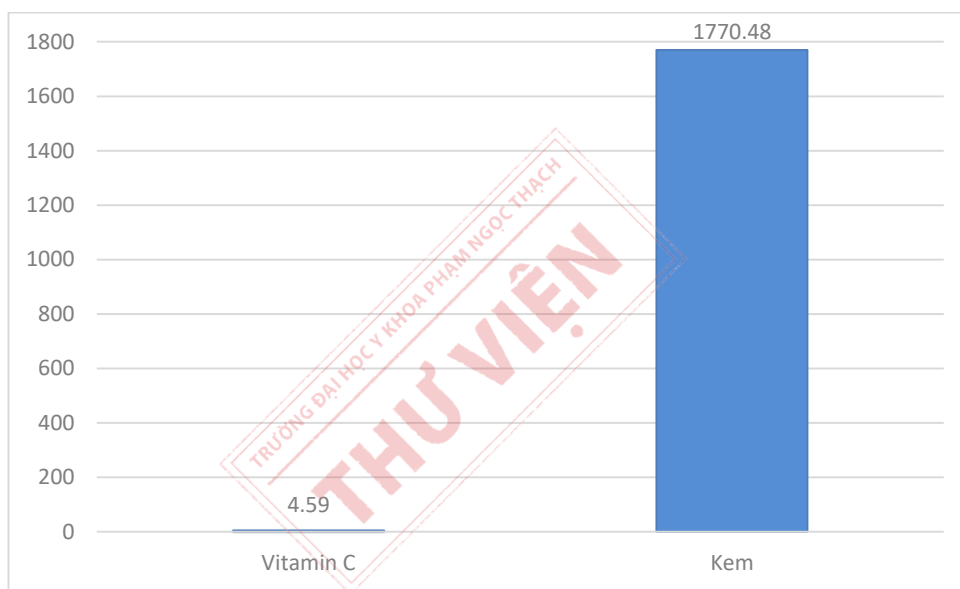
Vậy phương trình hồi quy tuyến tính của lượng kem trong methanol là  $\hat{y} = 0,0146x + 24,151$  với  $IC_{50} = 1770,48 \mu\text{g/ml}$ .

Phương trình hồi quy,  $R^2$  và  $IC_{50}$  của lượng kem và vitamin C được trình bày Bảng 3.19.

**Bảng 3.19. Phương trình hồi quy,  $R^2$  và  $IC_{50}$  của kem và vitamin C**

	Phương trình	$R^2$	$IC_{50}$
Vitamin C	$\hat{y} = 13,393x - 11,481$	0,9875	4,59 $\mu\text{g/ml}$
Kem	$\hat{y} = 0,0146x + 24,151$	0,9924	1770,48 $\mu\text{g/ml}$

Biểu đồ cột so sánh giá trị  $IC_{50}$  giữa kem và vitamin C được trình bày ở Hình 3.14.



**Hình 3.14. Biểu đồ cột so sánh giá trị  $IC_{50}$  giữa kem và vitamin C**

Nhận xét:

Kết quả từ bảng 3.18 cho thấy: khi nồng độ mẫu thử tăng dần, độ hấp thu của gốc tự do DPPH trong phổ quang giảm, đồng thời giá trị phần trăm hiệu suất loại bỏ gốc tự do (HTCO%) tăng. Vì vậy, kem có hoạt tính oxy hóa. Với  $R^2 = 0,9924$  cho thấy 99,24% khả năng ức chế bị ảnh hưởng bởi nồng độ của kem, chỉ có 0,76% bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác. Do đó, khả năng chống oxy hóa của kem tỷ lệ thuận với nồng độ của lượng kem, nồng độ càng lớn thì màu tím của DPPH càng giảm.

Ở nồng độ phản ứng cao nhất của thử nghiệm (2750  $\mu\text{g/ml}$ ), hiệu suất loại bỏ gốc tự do của kem đạt 64,07%. Như vậy, khả năng chống oxy hóa của kem ( $IC_{50} =$

1770,48  $\mu\text{g/ml}$ ) thấp hơn vitamin C ( $\text{IC}_{50} = 4,59 \mu\text{g/ml}$ ) 385,73 lần.

Kết luận: Kem bôi da có hoạt tính chống oxy hóa.

### 3.5. Kiểm nghiệm chất lượng thành phẩm

#### 3.5.1. Hình thức cảm quan



**Hình 3.15. Hình thức cảm quan của kem bôi da**

Nhận xét: Kem sau khi bào chế có màu trắng đục, không mùi, chế phẩm mịn không lợn cợn, đồng nhất, không nóng chảy ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$  và không cứng lại ở nhiệt độ thường. Đồng thời chế phẩm bám dính tốt trên da.

Kết luận: Chỉ tiêu hình thức cảm quan đạt yêu cầu đưa ra.

#### 3.5.2. pH

Kết quả đo pH được trình bày ở Bảng 3.20

**Bảng 3.20. Kết quả 3 lần đo pH**

Lần đo	pH
1	6,38
2	6,41
3	6,40
<b>Trung bình</b>	<b>6,40</b>

Nhận xét: Kết quả pH nằm trong giới hạn 4,5 đến 6,5.

Kết quả: chỉ tiêu pH đạt yêu cầu đưa ra.

#### 3.5.3. Kích thước giọt dầu trung bình

Kết quả đo kích thước giọt dầu trung bình được trình bày ở bảng 3.21.

**Bảng 3.21. Kết quả đo kích thước giọt dầu trung bình**

Lần đo	Kích thước giọt dầu trung bình ( $\mu\text{m}$ )
1	1,77
2	1,82
Trung bình	1,80

Nhận xét: Kích thước giọt dầu trung bình nằm trong khoảng 0,1 - 100  $\mu\text{m}$ .

Kết luận: kem đạt chỉ tiêu về kích thước giọt dầu.

#### **3.5.4. Độ ổn định vật lý**

Mẫu kem sau khi quay ly tâm thể hiện ở hình 3.15.



**Hình 3.16. Mẫu kem sau khi quay ly tâm với tốc độ 4000 vòng/phút trong vòng 30 phút**

Nhận xét: Mẫu sau ly tâm với tốc độ 4000 vòng/phút trong 30 phút, mẫu kem bôi da đồng nhất, không tách pha, không thay đổi về màu mùi.

Kết luận: Kem đạt chỉ tiêu độ ổn định vật lý.

#### **3.5.5. Độ dàn mỏng**

Tiến hành thử nghiệm 3 lần, lấy giá trị trung bình. Kết quả xác định diện tích dàn mỏng của 1 g kem khi gia trọng 50 g, 100 g, 200 g và 500 g. Kết quả độ dàn mỏng trình bày ở bảng 3.22.

**Bảng 3.22. Kết quả đo độ đàn mỏng**

Mẫu	1	2	3	Trung bình	Độ đàn mỏng
0 g	4,5	4,9	5	4,92 ± 0,06	19,11
50 g	6,6	5,9	6	5,97 ± 0,06	27,95
100 g	7,5	6,6	6,5	6,63 ± 0,15	34,54
200 g	8,3	7,3	7,3	7,63 ± 0,58	45,74
500 g	9,1	9	9,2	9,10 ± 0,10	65,01

**3.5.6. Giới hạn kim loại nặng**

Mẫu kem bôi da được gửi tới Công ty Cổ Phần Dịch Vụ Khoa Học Công Nghệ Chấn Nam để tiến hành đánh giá chỉ tiêu này.

Kết quả kiểm nghiệm chỉ tiêu giới hạn kim loại nặng được trình bày bảng 3.23.

**Bảng 3.23. Kết quả chỉ tiêu giới hạn kim loại nặng**

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Đơn vị	Phương pháp thử
1	Chì (Pb)	Không phát hiện (LOD=0,15)	mg/kg	ACM THA 05
2	Arsen (As)	Không phát hiện (LOD=0,15)	mg/kg	ACM THA 05
3	Thủy ngân (Hg)	Không phát hiện (LOD=0,1)	mg/kg	ACM THA 05

Kết luận: Kết quả kiểm nghiệm đạt yêu cầu.

**3.5.7. Giới hạn vi sinh vật**

Mẫu kem bôi da được gửi tới Công Ty Cổ Phần Dịch Vụ Khoa Học Công Nghệ Chấn Nam để tiến hành đánh giá chỉ tiêu này. Kết quả kiểm nghiệm chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật được trình bày Bảng 3.24.

**Bảng 3.24. Kết quả chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật**

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Đơn vị	Phương pháp thử
1	Tổng số vi sinh vật đếm được			
	Tổng số vi khuẩn hiếu khí ưa nhiệt trung bình	< 10	CFU/g	ISO 21149:2017
	Tổng số nấm men, nấm mốc	< 10	CFU/g	ISO 16212:2017
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 22718:2015
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 22717:2015
4	<i>Candida albicans</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 18416:2015

Kết luận: Kết quả kiểm nghiệm đạt yêu cầu.

### 3.6. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở

#### 3.6.1. Hình thức cảm quan



**Hình 3.17. Hình thức cảm quan của 3 lô bảo chế**

Nhận xét: Cả ba lô bảo chế đều có màu trắng đục, không mùi, chế phẩm mìn không lợn cợn, đồng nhất, không nóng chảy ở nhiệt độ 37 °C và không cứng lại ở nhiệt độ thường. Đồng thời chế phẩm bám dính tốt trên da.

Kết luận: Cả ba lô đạt yêu cầu về hình thức cảm quan.

#### 3.6.2. pH

Kết quả đo pH của 3 lô chế phẩm được trình bày trong Bảng 3.25.

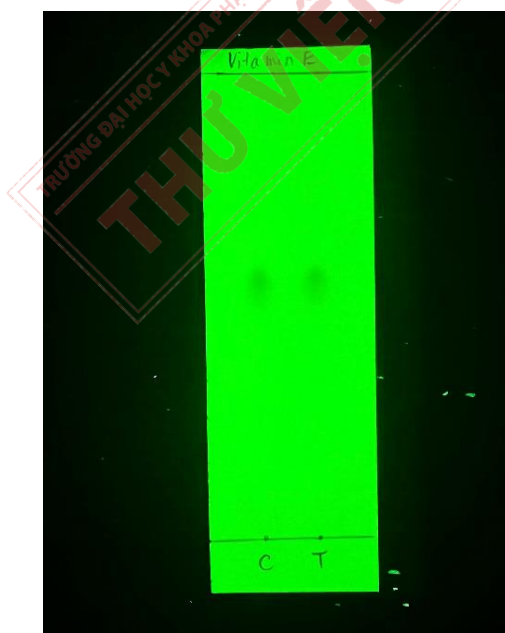
**Bảng 3.25. Kết quả đo pH của 3 lô chế phẩm**

STT	Lô 1	Lô 2	Lô 3
1	6,37	6,43	6,39
2	6,38	6,43	6,41
3	6,34	6,41	6,40
4	6,33	6,40	6,39
5	6,42	6,42	6,40
<b>Trung bình từng lô</b>	6,38	6,40	6,40
<b>Trung bình cả 3 lô</b>	6,39		

Nhận xét: Kết quả cho thấy giá trị pH của 3 lô nằm trong khoảng 6,33 - 6,43. Giá trị pH trung bình của chế phẩm là 6,39.

### 3.6.3. Định tính vitamin E

Bản sắc ký lớp mỏng định tính vitamin E ở bước sóng 254 nm được trình bày ở hình 3.18.



Chú thích: C: vitamin E chuẩn; T: mẫu thử

**Hình 3.18. Bản sắc ký lớp mỏng định tính vitamin E ở bước sóng 254 nm**

Bản mỏng: Silicagel F254

Dung môi khai triển: n-hexan - ether (90:10)

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 10 mg  $\alpha$ -tocopherol acetat chuẩn trong 2 ml n-hexan.

Dung dịch thử: Cân khoảng 1 g kem tương đương 10 mg vitamin E, thêm 10 ml

nước cất khuấy đều và cho vào bình lắc gạn. Thêm 5 ml n-hexan vào bình lắc gạn, thực hiện 3 lần lấy dịch chiết n-hexan. Lọc dịch chiết n-hexan vào chén sứ, cô trên bếp cách thủy cho đến khi dịch trong chén sứ còn khoảng 2 ml.

Phát hiện vết: Quan sát bước sóng 254nm.

Hệ số di chuyển  $R_f$  của vitamin E chuẩn:  $R_{f \text{ mẫu chuẩn}} = \frac{a_{\text{chuẩn}}}{b} = \frac{4,5}{8,5} = 0,53$ .

Hệ số di chuyển  $R_f$  của mẫu thử:  $R_{f \text{ mẫu thử}} = \frac{a_{\text{thử}}}{b} = \frac{4,5}{8,5} = 0,53$

Chú thích:

$a_{\text{chuẩn}}$  là khoảng cách di chuyển của vitamin E trong dung dịch chuẩn;

$a_{\text{thử}}$  là khoảng cách di chuyển của vitamin E trong dung dịch thử;

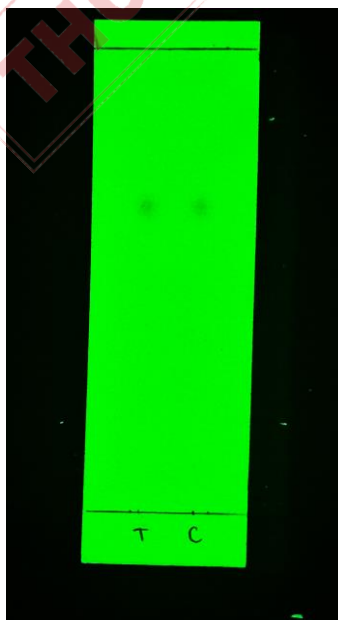
b là khoảng cách di chuyển của dung môi tính từ điểm chấm mẫu.

Nhận xét: Sắc ký đồ thu được của mẫu thử có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với sắc ký đồ thu được của mẫu chuẩn.

Kết luận: Mẫu bào chế cho kết quả đúng khi định tính vitamin E.

#### 3.6.4. Định tính niacinamide

Bản sắc ký lớp mỏng định tính niacinamide ở bước sóng 254 nm được trình bày ở hình 3.19.



Chú thích: C: niacinamide chuẩn; T: mẫu thử

**Hình 3.19. Bản sắc ký lớp mỏng định tính niacinamide ở bước sóng 254 nm**

Bản mỏng: Silicagel F254

Dung môi khai triển: nước- ethanol 96% - methylen clorid (4:45:48)

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg nicotinamid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96% và nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương 10 mg nicotinamid trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96% và nước, lắc kỹ và lọc. Dịch lọc pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Phát hiện vết: Quan sát bước sóng 254nm.

Hệ số di chuyển  $R_f$  của niacinamide chuẩn:  $R_{f \text{ mẫu chuẩn}} = \frac{a_{\text{chuẩn}}}{b} = \frac{5,5}{8,5} = 0,65$

Hệ số di chuyển  $R_f$  của mẫu thử:  $R_{f \text{ mẫu thử}} = \frac{a_{\text{thử}}}{b} = \frac{5,5}{8,5} = 0,65$

Chú thích:

$a_{\text{chuẩn}}$  là khoảng cách di chuyển của niacinamide trong dung dịch chuẩn;

$a_{\text{thử}}$  là khoảng cách di chuyển của niacinamide trong dung dịch thử;

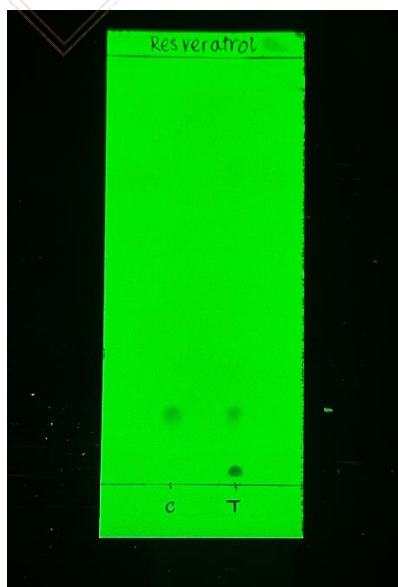
$b$  là khoảng cách di chuyển của dung môi tính từ điểm chấm mẫu.

Nhận xét: Sắc ký đồ thu được của mẫu thử có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với sắc ký đồ thu được của mẫu chuẩn.

Kết luận: Mẫu bào chế cho kết quả đúng khi định tính niacinamide.

### 3.6.5. Định tính resveratrol

Bản sắc ký lớp mỏng định tính resveratrol ở bước sóng 254nm được trình bày ở hình 3.20.



Chú thích: C: resveratrol chuẩn; T: mẫu thử

Hình 3.20. Bản sắc ký lớp mỏng định tính resveratrol ở bước sóng 254 nm

Bản mỏng: Silicagel F254

Dung môi khai triển: chloroform – ethyl acetate – formic acid (2,5:1:0,1).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg resveratrol chuẩn trong 10 ml methanol.

Dung dịch thử: Hòa tan lượng chế phẩm tương đương 5 mg resveratrol trong 10 ml methanol, lắc kỹ và lọc.

Phát hiện vết: Quan sát bước sóng 254nm.

Hệ số di chuyển  $R_f$  của resveratrol chuẩn:  $R_{f \text{ mẫu chuẩn}} = \frac{a_{\text{chuẩn}}}{b} = \frac{1,3}{8,5} = 0,15$

Hệ số di chuyển  $R_f$  của mẫu thử:  $R_{f \text{ mẫu chuẩn}} = \frac{a_{\text{thử}}}{b} = \frac{1,3}{8,5} = 0,15$

Chú thích:

$a_{\text{chuẩn}}$  là khoảng cách di chuyển của resveratrol trong dung dịch chuẩn;

$a_{\text{thử}}$  là khoảng cách di chuyển của resveratrol trong dung dịch thử;

$b$  là khoảng cách di chuyển của dung môi tính từ điểm chấm mẫu.

Nhận xét: Sắc ký đồ thu được của mẫu thử có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với sắc ký đồ thu được của mẫu chuẩn.

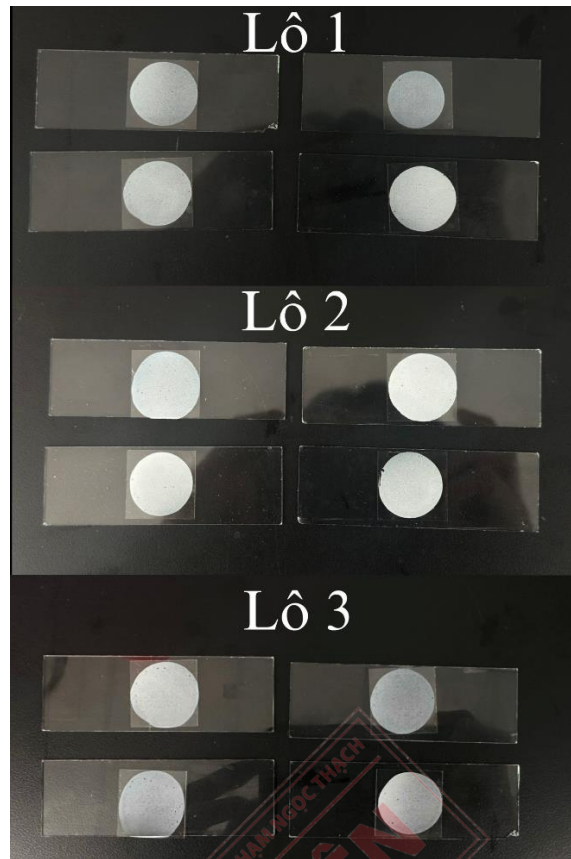
Kết luận: Mẫu bào chế cho kết quả đúng khi định tính resveratrol.

### 3.6.6. Độ đồng nhất

Kết quả xác định độ đồng nhất của ba lô được thể hiện ở hình 3.21.

Nhận xét: 4 tiêu bản ở mỗi lô đều không nhìn thấy các tiểu phân.

Kết quả: Cả 3 lô bào chế đều đạt chỉ tiêu độ đồng nhất.



*Hình 3.21. Kết quả độ đồng nhất của ba lô bào chế*

### **3.6.7. Độ đồng đều khối lượng**

Chế phẩm được đóng gói trong bao bì 20 g, do vậy độ chênh lệch khối lượng nằm trong khoảng giá trị  $20 \pm 2$  g (18 g – 22 g).

Giá trị cân và tính toán của các đơn vị thử nghiệm được trình bày trong Bảng 3.26.

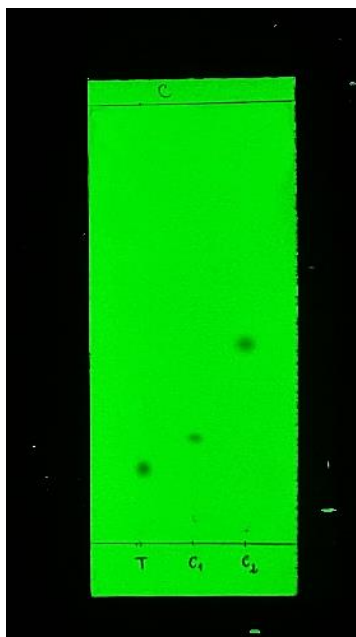
**Bảng 3.26. Kết quả chỉ tiêu đồng đều khối lượng của 3 lô**

Lô	Mẫu	Khối lượng hũ (g)	Khối lượng hũ sau khi lấy kem ra (g)	Hiệu số hai lần cân (g)
1	1	43,6332	23,7590	19,8742
	2	43,9910	23,7972	20,1938
	3	43,7152	23,9344	19,7808
	4	43,9016	23,8154	20,0862
	5	43,6944	23,7060	19,9884
	Trung bình			19,9847 ± 0,82
2	1	44,5352	23,6984	20,8368
	2	43,8370	23,7154	20,1216
	3	44,0832	23,8556	20,2276
	4	44,0700	23,9084	20,1616
	5	44,0620	23,7908	20,2712
	Trung bình			20,3238 ± 1,44
3	1	44,3892	23,8268	20,5624
	2	44,4790	23,7830	20,6960
	3	43,8524	23,7028	20,1496
	4	43,9812	23,7490	20,2322
	5	43,8564	23,7026	20,1538
	Trung bình			20,3588 ± 1,24

Kết quả: Tất cả đơn vị đều có khối lượng nằm trong giới hạn chênh lệch so với khối lượng ghi trên nhãn 18 - 22 g. Cả 3 lô bào chế đạt yêu cầu về độ đồng đều khối lượng.

### 3.6.8. Định tính corticoid:

Bản sắc ký lớp mỏng định tính corticoid ở bước sóng 254 nm được trình bày hình 3.22.



Chú thích: C1: betamethason chuẩn, C2: hydrocortison acetat chuẩn, T: mẫu thử

### Hình 3.22. Kết quả định tính corticoid

Bản mỏng: Silicagel F254

Dung môi khai triển: methylen clorid:methanol:nước (95:5:0,2).

Dung dịch thử: Cân khoảng 5 g kem trong ống ly tâm, thêm 20 ml methanol, làm ấm mẫu trong bồn nước khoảng 10 phút, lắc mạnh bằng máy lắc. Ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút, sau đó để làm lạnh 10 phút. Làm bay hơi dung dịch trong suốt ở phần trên cho đến khi khô. Hòa tan cặn với 5 ml methanol.

Dung dịch đối chiếu: 10 mg hydrocortison acetat, betamethason chuẩn vào bình định mức 10 ml. Thêm 5 ml methanol và siêu âm trong 5 phút, thêm methanol tới vạch.

Phát hiện vết: Quan sát bước sóng 254nm.

Hệ số di chuyển  $R_f$  của betamethason chuẩn:  $R_f \text{ betamethason chuẩn} = \frac{a_{\text{betamethason chuẩn}}}{b} = \frac{2}{8,5} = 0,24$

Hệ số di chuyển  $R_f$  của hydrocortison chuẩn:  $R_f \text{ hydrocortison chuẩn} = \frac{a_{\text{hydrocortison chuẩn}}}{b} = \frac{3,8}{8,5} = 0,45$

Hệ số di chuyển  $R_f$  của mẫu thử:  $R_f \text{ mẫu chuẩn} = \frac{a_{\text{thử}}}{b} = \frac{1,4}{8,5} = 0,16$

Chú thích:

$a_{\text{betamethason chuẩn}}$  là khoảng cách di chuyển của bethamethason chuẩn trong dung dịch chuẩn;

$a_{\text{hydrocortison chuẩn}}$  là khoảng cách di chuyển của hydrocortison chuẩn trong dung dịch chuẩn;

$a_{\text{thử}}$  là khoảng cách di chuyển của mẫu thử;

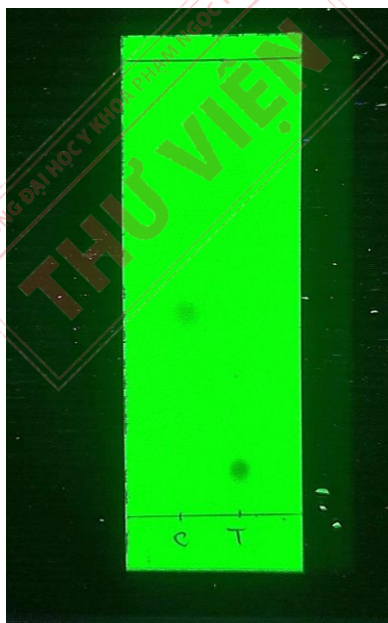
$b$  là khoảng cách di chuyển của dung môi tính từ điểm chấm mẫu.

Nhận xét: Sắc ký đồ thu được của mẫu thử không có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (hydrocortison acetat, betamethason chuẩn).

Kết luận: Không có sự xuất hiện corticoid trong chế phẩm.

### 3.6.9. Định tính hydroquinon

Bản sắc ký lớp mỏng định tính corticoid ở bước sóng 254 nm được trình bày tại hình 3.23.



Chú thích: C: hydroquinon chuẩn, T: mẫu thử

**Hình 3.23. Kết quả định tính hydroquinon**

Bản mỏng : Silicagel F254.

Dung môi khai triển: n-hexan:aceton (3:2)

Dung dịch thử: Cân chính xác 1,5 g mẫu vào becher 25 ml, thêm dần 15 ml ethanol 96% và khuấy đều. Chuyển vào bình định mức 25 ml, đặt vào bể siêu âm trong 10 phút, sau đó để nguội. Thêm ethanol 96% vào bình định mức, đặt vào bồn nước đá

cho đến khi chất béo tách ra. Tiến hành lọc qua giấy lọc.

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác khoảng 0,05 g hydroquinon vào bình định mức 25 ml, thêm 5ml ethanol 96% để hòa tan. Thêm ethanol 96% đến vạch mức.

Phát hiện vết: Quan sát bước sóng 254nm.

Hệ số di chuyển  $R_f$  của hydroquinon chuẩn:  $R_f \text{ mẫu chuẩn} = \frac{a_{\text{chuẩn}}}{b} = \frac{3,7}{8,5} = 0,44$

Hệ số di chuyển  $R_f$  của mẫu thử:  $R_f \text{ mẫu thử} = \frac{a_{\text{thử}}}{b} = \frac{1,8}{8,5} = 0,21$

Chú thích:

$a_{\text{chuẩn}}$  là khoảng cách di chuyển của hydroquinon trong dung dịch chuẩn;

$a_{\text{thử}}$  là khoảng cách di chuyển của mẫu thử;

$b$  là khoảng cách di chuyển của dung môi tính từ điểm chấm mẫu

Nhận xét: Sắc ký đồ thu được của mẫu thử không có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (hydroquinon chuẩn).

Kết luận: Không có sự xuất hiện hydroquinon trong chế phẩm.

### 3.6.10. Giới hạn kim loại nặng

Mẫu kem bôi da được gửi tới Công Ty Cổ Phần Dịch Vụ Khoa Học Công Nghệ Chấn Nam để tiến hành đánh giá chỉ tiêu này.

Kết quả kiểm nghiệm chỉ tiêu giới hạn kim loại nặng được trình bày bảng 3.27.

**Bảng 3.27. Kết quả kiểm nghiệm chỉ tiêu giới hạn kim loại nặng**

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Đơn vị	Phương pháp thử
1	Chì (Pb)	Không phát hiện (LOD = 0,15)	mg/kg	ACM THA 05
2	Arsen (As)	Không phát hiện (LOD = 0,15)	mg/kg	ACM THA 05
3	Thủy ngân (Hg)	Không phát hiện (LOD = 0,1)	mg/kg	ACM THA 05

Kết luận: Kết quả kiểm nghiệm đạt yêu cầu.

### 3.6.11. Giới hạn vi sinh vật.

Mẫu kem bôi da được gửi tới Công Ty Cổ Phần Dịch Vụ Khoa Học Công Nghệ Chấn Nam để tiến hành đánh giá chỉ tiêu này.

Kết quả kiểm nghiệm chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật được trình bày bảng 3.28.

**Bảng 3.28. Kết quả kiểm nghiệm chỉ tiêu giới hạn vi sinh vật**

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Đơn vị	Phương pháp thử
1	Tổng số vi sinh vật đếm được			
	Tổng số vi khuẩn hiếu khí ưa nhiệt trung bình	<10	CFU/g	ISO 21149:2017
	Tổng số nấm men, nấm mốc	<10	CFU/g	ISO 16212:2017
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 22718:2015
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 22717:2015
4	<i>Candida albicans</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 18416:2015

Kết luận: Kết quả kiểm nghiệm đạt yêu cầu.

### **3.7. Kết quả xây dựng tiêu chuẩn cơ sở kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol.**

Kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol có công thức và quy trình bào chế được trình bày Bảng 3.16. và Hình 3.11. Các chỉ tiêu của tiêu chuẩn cơ sở được trình bày Bảng 3.29.

**Bảng 3.29. Các chỉ tiêu của tiêu chuẩn cơ sở kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol**

STT	Chỉ tiêu	Mức chất lượng
1	<b>Hình thức cảm quan</b>	Chế phẩm có màu trắng đục, không mùi, thể chất mềm, mịn, đồng nhất, không biến màu, không được chảy lỏng hay tách lớp ở 37 °C.
2	<b>Định tính</b>	
	A) Định tính vitamin E Phương pháp sắc ký lớp mỏng (*)	Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí, màu sắc, cùng giá trị R <sub>f</sub> với vết của vitamin E
	B) Định tính niacinamide Phương pháp sắc ký lớp mỏng (*)	Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí, màu sắc, cùng giá trị R <sub>f</sub> với vết của niacinamide.
	C) Định tính resveratrol Phương pháp sắc ký lớp mỏng (*)	Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí, màu sắc, cùng giá trị R <sub>f</sub> với vết của resveratrol.
	D) Định tính corticoid Phương pháp sắc ký lớp mỏng (*)	Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với các vết của hydrocortison acetat, betamethason.
	E) Định tính hydroquinon Phương pháp sắc ký lớp mỏng (*)	Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với các vết của hydroquinon.
3	<b>pH</b>	4,5 - 6,5.
4	<b>Độ đồng nhất</b>	Đồng nhất, không nhìn thấy tiểu phân bằng mắt thường trên ¼ mẫu.
5	<b>Độ đồng đều khối lượng</b>	Khối lượng nằm trong giới hạn chênh lệch 10% so với khối lượng ghi trên nhãn.
6	<b>Giới hạn kim loại nặng</b>	
	A) Chì (Pb)	≤ 1 ppm
	B) Arsen (As)	≤ 5 ppm
	C) Thủy ngân (Hg)	≤ 20 ppm
7	<b>Giới hạn vi sinh vật</b>	
	A) Tổng số vi sinh vật đếm được	≤ 1000 cfu/g
	B) <i>Staphylococcus aureus</i>	Không được có
	C) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Không được có
	D) <i>Candida albicans</i>	Không được có

Chú thích: (\*): Phương pháp thử được trình bày tại phụ lục XVII.

### 3.8. Bao bì sản phẩm

Thành phẩm sau khi bào chế được đóng gói trong bao bì cấp 1 (hũ), bao bì cấp 2 (hộp) với nhãn bao bì ngoài của sản phẩm được trình bày ở Hình 3.23 và Hình 3.24.



Hình 3.24. Nhãn bao bì cấp 1



Hình 3.25. Nhãn bao bì cấp 2

Thành phẩm kem bôi da được đóng hũ 20 g được thể hiện ở Hình 3.26.



Hình 3.26. Thành phẩm kem bôi da

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Khảo sát các thành phần trong công thức

Các tá dược trong công thức bào chế kem bôi da được lựa chọn thường có những đặc điểm chung là có khả năng bám dính trên da tốt, dễ tìm kiếm và hỗ trợ tăng hiệu quả sử dụng. Trong đó, tá dược dầu paraffin, cetyl alcohol và acid stearic đóng vai trò là các tá dược thân dầu giúp tạo nền kem và đáp ứng được các tiêu chí trên. Dầu paraffin được chọn trong công thức do có đặc tính làm mềm và dưỡng ẩm cho da. Qua khảo sát, tỷ lệ phối hợp dầu paraffin: cetyl alcohol: acid stearic = 3:1:3 cho ra thể chất mềm mịn, có thể chất tốt hơn so với các tỷ lệ còn lại.

Glycerin đóng vai trò tá dược thân nước có khả năng giữ ẩm, tránh gây kích ứng cho người sử dụng. Tá dược nhũ hóa được lựa chọn trong công thức là span 80 và tween 80. Đây là hai chất diện hoạt không ion hóa, không tương kỵ với phần lớn các hoạt chất anion, cation. Ở các công thức B10 và B11, tỷ lệ phối hợp giữa hai chất này đảm bảo được độ ổn định vật lý và tính đồng nhất của sản phẩm. Khi so sánh về thể chất, công thức B10 cho sản phẩm có độ đặc phù hợp hơn B11, do đó công thức B10 được lựa chọn.

Triethanolamin có vai trò điều chỉnh pH thích hợp cho kem bôi da. Ngoài ra, resveratrol là chất chống oxy hóa bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ và pH môi trường. Đồng thời, resveratrol, một hoạt chất chống oxy hóa, ổn định ở pH khoảng 6,0 và dễ bị phân hủy theo dược động học bậc một, với tốc độ phản ứng tăng theo cấp số nhân trong khoảng pH 6,8 - 8,0<sup>52,53</sup>. Vì vậy, công thức C1 được lựa chọn với khả năng duy trì pH trong khoảng sinh lý của da và đảm bảo sự ổn định của resveratrol trong chế phẩm.

### 4.2. Thiết kế và tối ưu hóa

Kích thước giọt dầu trung bình là yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới độ ổn định của kem bôi da. Thông qua phân tích hai mô hình 3D khi tỷ lệ  $S_{mix}$  (hỗn hợp chất nhũ hóa) tăng từ 5% lên 6% và tốc độ khuấy trộn giữa hai pha tăng từ 10.000 lên 11.000 vòng/phút, kích thước giọt dầu có xu hướng giảm. Tuy nhiên, khi tiếp tục tăng  $S_{mix}$  từ 6% lên 7% và tốc độ khuấy từ 11000 lên 12000 vòng/phút, kích thước giọt dầu lại tăng nhẹ.

Tỷ lệ pha phân tán pha dầu tăng, dẫn tới kích thước giọt dầu tăng. Giá trị này tăng

cho đến khi tỉ lệ pha dầu đạt 14% và sau đó bắt đầu giảm. Tỷ lệ pha dầu cao hơn thường dẫn đến kích thước giọt dầu lớn hơn. Điều này tương tự với nghiên cứu của Mollakhalili Meybodi và cộng sự, cho thấy rằng việc tăng hàm lượng pha dầu cũng làm tăng kích thước của các giọt dầu<sup>54</sup>. Tuy nhiên, do lượng chất nhũ hóa bị giới hạn nên kích thước giọt dầu chỉ có thể giảm ở một mức nhất định, sau đó tăng theo tỉ lệ pha dầu.

Mặt khác, việc tăng nồng độ chất nhũ hóa giúp làm giảm sức căng liên bề mặt giữa hai pha, qua đó góp phần thu nhỏ kích thước các giọt dầu. Ở tốc độ khuấy trộn, tốc độ khuấy trộn tăng, dẫn đến kích thước giọt dầu giảm đi do lực phân tán lớn. Tuy nhiên khi tốc độ khuấy trộn cao, nhũ tương có thể xuất hiện nhiều bọt do máy đồng nhất hóa hút nhiều không khí vào nhũ tương khiến một phần của chất nhũ hóa bị hấp phụ ở bề mặt khí-nước. Với tốc độ khuấy trộn thấp, hai pha có thể không đồng nhất, điều này ảnh hưởng tới độ ổn định của nhũ tương<sup>1</sup>.

Kết quả thực nghiệm kiểm chứng cho thấy: Kết quả về kích thước giọt dầu ở 6 mẫu kem bào chế khác nhau nằm trong khoảng tin cậy 95% của giá trị dự đoán. Kích thước giọt dầu trung bình có ảnh hưởng tới đặc tính thẩm qua da. Với kích thước các hạt có kích thước lớn hơn 10  $\mu\text{m}$  chủ yếu lưu lại trên bề mặt da; các hạt trong khoảng 3 – 10  $\mu\text{m}$  có khả năng xâm nhập vào các nang lông, trong khi các hạt nhỏ hơn 3  $\mu\text{m}$  có thể thâm sâu qua nang lông và đi qua lớp sừng<sup>55</sup>. Qua đó, kem bôi da với kích thước hạt trung bình  $1,78 \pm 0,02 \mu\text{m}$  là phù hợp. Điều này cho thấy kích thước giọt dầu trung bình nhỏ hơn so với nghiên cứu “Optimization Formulation of Antioxidant Cream Vitamin E with Virgin Coconut Oil” của Thạc sĩ Dian Ermawati<sup>32</sup>.

### **4.3. Hoạt tính chống oxy hóa**

Kết quả đánh giá hoạt tính oxy hóa dựa trên phản ứng DPPH cho thấy kem bôi da chứa resveratrol, vitamin E và niacinamide có khả năng chống oxy hóa thông qua cơ chế trung hòa gốc tự do DPPH, thể hiện qua sự giảm màu tím đặc trưng của dung dịch DPPH. Tuy nhiên, hoạt tính chống oxy hóa của kem thấp hơn so với vitamin C – một chất có độ tinh khiết cao và khả năng khử mạnh, do đó hiệu quả trung hòa gốc tự do cao hơn. Kết quả đánh giá hoạt tính oxy hóa của đề tài thấp hơn so với kem bôi da chứa 1% vitamin E và dầu bí ngô của Teik Siun Ong và các

cộng sự<sup>33</sup>.

#### **4.4. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở**

Đề tài đã nghiên cứu và hoàn thiện tiêu chuẩn cơ sở cho kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide và resveratrol. Tiêu chuẩn cơ sở của kem bôi da gồm các chỉ tiêu: tính chất cảm quan; giá trị pH; giới hạn nhiễm khuẩn; giới hạn vi sinh vật; độ đồng nhất, độ đồng đều khối lượng; định tính resveratrol; định tính niacinamide; định tính vitamin E; định tính corticoid và định tính hydroquinon.

#### **4.5. Bàn luận về tính mới của đề tài**

Đề tài có những tính mới so với các nghiên cứu khác:

- Đề tài góp phần đa dạng hóa các sản phẩm có tác dụng ngăn ngừa lão hóa, đáp ứng được xu hướng và nhu cầu trên thị trường.
- Đề tài đã đánh giá hoạt tính oxy hóa in-vitro cho sản phẩm.
- Đề tài đưa hướng tiếp cận Thiết kế chất lượng (Quality by Design, QbD) và phương pháp quy hoạch thực nghiệm (Design Expert) nhằm tối ưu hóa cả công thức và quy trình bào chế kem bôi da.

Tuy nhiên, đề tài vẫn còn tồn tại điểm hạn chế sau:

Do hạn chế về thời gian thực hiện và kinh phí, đề tài cần được tiếp tục phát triển. Đối với nghiên cứu này, cỡ mẫu vẫn còn nhỏ, các chỉ tiêu của tiêu chuẩn cơ sở chỉ mang tính chất khảo sát sơ bộ ở quy mô nhỏ. Vì vậy, cần tiến hành nâng cấp cỡ lô nhằm nâng cao độ tin cậy của các chỉ tiêu trong tiêu chuẩn cơ sở. Đề tài chưa tiến hành nghiên cứu độ ổn định, do đó chưa thể đưa ra đánh giá chính xác về tuổi thọ sản phẩm. Ngoài ra, chỉ tiêu định lượng ba hoạt chất vitamin E, niacinamide, resveratrol vẫn chưa xây dựng, do đó cần được bổ sung để hoàn thiện hơn tiêu chuẩn cơ sở cho sản phẩm.

## CHƯƠNG 5: KẾT LUẬN

### 5.1. Kết luận

Sau quá trình thực hiện, đề tài “Xây dựng quy trình bào chế và tiêu chuẩn cơ sở kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol” đã đạt được các mục tiêu đề ra:

- Thông qua khảo sát thành phần công thức và các thông số của quy trình bào chế, đề tài đã tìm ra tỉ lệ thành phần và thông số bào chế phù hợp để tiến hành tối ưu hóa.
- Tối ưu hóa công thức và quy trình bào chế. Từ đó, xây dựng được công thức và quy trình bào chế hoàn thiện cho kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol đã được tối ưu hóa.
- Đề tài đã xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho kem bôi da chứa vitamin E, niacinamide, resveratrol theo DĐVN V, ACM THA 003, ACM THA 007 và văn bản hợp nhất số 07/VBHN-BYT. Các chỉ tiêu của tiêu chuẩn cơ sở được trình bày ở Bảng 5.2.

### 5.2. Kiến nghị.

Để đề tài hoàn thiện hơn, đề tài đưa ra các kiến nghị sau:

- Theo dõi độ ổn định, qua đó tiến hành xác định xác định tuổi thọ của sản phẩm.
- Xác định hạn dùng sau khi mở nắp của sản phẩm.
- Xây dựng quy trình định lượng ba hoạt chất vitamin E, niacinamide, resveratrol.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Quan Nghiệm, Huỳnh Văn Hóa. *Bào chế và Sinh Dược Học 2*. 2010.
2. Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V*. 2017..
3. Võ Xuân Minh, Nguyễn Văn Long. *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*. 2004.
4. Liao S, Omage SO, Bormel L, Kluge S, Schubert M, Wallert M, Lorkowski S. Vitamin E and Metabolic Health: Relevance of Interactions with Other Micronutrients. *Antioxidants (Basel)*. Sep 9 2022;11(9)doi: 10.3390/antiox11091785.
5. Keen MA, Hassan I. Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. Jul-Aug 2016;7(4):311-5. doi: 10.4103/2229-5178.185494.
6. Information NCfB. PubChem Compound Summary for CID 14985, Alpha-Tocopherol. 27/12, 2024.
7. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med*. Jul 1 2007;43(1):4-15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024.
8. Godic A, Poljsak B, Adamic M, Dahmane R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:860479. doi: 10.1155/2014/860479.
9. Wang DG, Liu WY, Chen GT. A simple method for the isolation and purification of resveratrol from *Polygonum cuspidatum*. *J Pharm Anal*. Aug 2013;3(4):241-247. doi: 10.1016/j.jpha.2012.12.001.
10. Singh CK, Liu X, Ahmad N. Resveratrol, in its natural combination in whole grape, for health promotion and disease management. *Ann N Y Acad Sci*. Aug 2015;1348(1):150-60. doi: 10.1111/nyas.12798.
11. Alonso C, Marti M, Martinez V, Rubio L, Parra JL, Coderch L. Antioxidant cosmeo-textiles: skin assessment. *Eur J Pharm Biopharm*. May 2013;84(1):192-9. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.12.004.
12. Zhou DD, Luo M, Huang SY, Saimaiti A, Shang A, Gan RY, Li HB. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9932218. doi: 10.1155/2021/9932218.
13. Information NCfB. PubChem Compound Summary for CID 445154, Resveratrol. 27/12, 2024.

14. Gülçin İ. Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight. *Innovative food science & emerging technologies*. 2010;11(1):210-218.
15. Park J, Park JH, Suh HJ, Lee IC, Koh J, Boo YC. Effects of resveratrol, oxyresveratrol, and their acetylated derivatives on cellular melanogenesis. *Arch Dermatol Res*. Jul 2014;306(5):475-87. doi: 10.1007/s00403-014-1440-3.
16. Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T, Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol*. Sep 2000;143(3):524-31. doi: 10.1111/j.1365-2133.2000.03705.x.
17. Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(6):311-5. doi: 10.1159/000359974.
18. Information NCfB. PubChem Compound Summary for CID 936, Niacinamide. 27/12, 2024.
19. Tetali B, Fahs FM, Mehregan D. Popular over-the-counter cosmeceutical ingredients and their clinical efficacy. *Int J Dermatol*. Apr 2020;59(4):393-405. doi: 10.1111/ijd.14718.
20. Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol*. Mar 2005;44(3):197-202. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02375.x.
21. Hancock BC, Moss G, Goldfarb D, Sheskey P. *Handbook of Pharmaceutical Excipients – Ninth Edition*. 2020.
22. Beg S. *Design of Experiments for Pharmaceutical Product Development*. vol
23. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*
24. Bezerra MA, Santelli RE, Oliveira EP, Villar LS, Escaleira LA. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta*. Sep 15 2008;76(5):965-77. doi: 10.1016/j.talanta.2008.05.019.
25. Bộ Y tế. Thông tư sửa đổi, bổ sung một số điều và phụ lục kèm theo Thông tư số 11/2018/TT-BYT ngày 04 tháng 5 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc. 2024
26. Bộ Y tế. Thông tư quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc. 2018.
27. Ratz-Lyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and

dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(2):84-90. doi: 10.1080/14764172.2018.1469767.

28. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol.* Mar 2008;7(1):2-7. doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00354.x.

29. Arora D, Khurana B, Nanda S. DoE directed optimization, development and evaluation of resveratrol loaded ultradeformable vesicular cream for topical antioxidant benefits. *Drug Dev Ind Pharm.* Feb 2020;46(2):227-235. doi: 10.1080/03639045.2020.1716373

30. Kawada A, Konishi N, Oiso N, Kawara S, Date A. Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. *J Dermatol.* Oct 2008;35(10):637-42. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00537.x.

31. Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg.* Jul 2005;31(7 Pt 2):860-5; discussion 865. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31732.

32. Ermawati D, Chasanah U, Dwi D. Optimization Formulation of Antioxidant Cream Vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol acetate) with Virgin Coconut Oil (VCO). Atlantis Press; 2017:362-366.

33. Ong TS, Chu CC, Tan CP, Nyam KL. Preparation and evaluation pumpkin seed oil-based vitamin E cream formulations for topical application. *Journal of oleo science.* 2020;69(4):297-306.

34. Pedrelli VF, Lauriola MM, Pigatto PD. Clinical evaluation of photoprotective effect by a topical antioxidants combination (tocopherols and tocotrienols). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Nov 2012;26(11):1449-53. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04219.x.

35. Farris P, Yatskayer M, Chen N, Krol Y, Oresajo C. Evaluation of efficacy and tolerance of a nighttime topical antioxidant containing resveratrol, baicalin, and vitamin e for treatment of mild to moderately photodamaged skin. *Journal of drugs in dermatology: JDD.* 2014;13(12):1467-1472.

36. Na Takuathung M, Klinjan P, Sakuludomkan W, et al. Efficacy and Safety of the Genistein Nutraceutical Product Containing Vitamin E, Vitamin B3, and

Ceramide on Skin Health in Postmenopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Med.* Feb 7 2023;12(4)doi: 10.3390/jcm12041326.

37. Lê Thị Minh Nguyệt, Phan Thị Kim Liên. Nghiên cứu bào chế kem chống lão hoá chứa gamma oryzanol. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế.* 2017;6.

38. Vũ Đức Lợi, Bùi Thanh Tùng, Lê Thị Thu Hương và Bùi Thị Xuân. Phát triển sản phẩm trắng da chống nám từ nguồn nguyên liệu thiên nhiên Việt Nam. *Tạp chí Khoa học Đại học Quốc gia Hà Nội: Khoa học Y Dược.* 2018;34:31-42

39. Trần Thị Hải Yến, Lê Thị Thu Trang, Vũ Thị Thu Giang. Nghiên cứu xây dựng công thức bào chế emugel alpha arbutin 1%. Phần 2: Đánh giá một số đặc tính của emugel alpha arbutin 1% ở một số điều kiện bảo quản. *Tạp chí Dược học.* 2020;60

40. Randhawa M, Rossetti D, Leyden JJ, et al. One-year topical stabilized retinol treatment improves photodamaged skin in a double-blind, vehicle-controlled trial. *J Drugs Dermatol.* Mar 2015;14(3):271-80.

41. Lưu Nguyễn Cẩm Thi, Nguyễn Hà Phúc Tâm, Nguyễn Thị Xuân Thùy, Trương Quốc Kỳ. Bào chế và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở của kem dưỡng da có nguồn gốc tự nhiên. *Tạp chí Y Dược học Phạm Ngọc Thạch* 2024;3.

42. Nguyễn Hữu Phúc. Nghiên cứu công thức kem bôi da chứa nọc bò cạp *Heterometrus laoticus* họ scorpionidae. *Tạp Chí Khoa Học Trường Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng.* 2024:145-152.

43. Mayefis D, Ghiffari HD, Manurung RSY, Gusmali DM. Formulation and antioxidant activity test of sea kale cream (*Ipomoea pescaprae*) with DPPH (1.1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) method. *Science Midwifery.* 2023;11(4):667-675.

44. Indriatmoko D, Suryani N, Rudiana T, Kurniah M. Formulation and physical evaluation of facial cream preparations from Ceremai fruit juice (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels). *Pharmacy Education.* 2021;21(2):87-92.

45. Muna N, Setyaningsih D, Rusli MS, Amanah N, Tarida I. Application of Sacha Inchi Oil and Deterpenated Nutmeg Oil as Natural Antiaging in Facial Cream Formulation. *IOP Publishing;* 2024:012025.

46. Tran THY, Le Thu H, Nguyen TTD, Vu TTG. Preparation and SPF Evaluation

of Sunscreen Cream Containing Titanium Dioxide. *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2019;35(1).

47. Bộ Y tế .Thông tư quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. 2024.

48. Bộ Y tế .Văn bản hợp nhất số 07/VBHN-BYT của Bộ Y tế: Thông tư quy định về quản lý mỹ phẩm. 16/03/2021: 46..

49. Association AC. Identification and determination of hydroquinone in cosmetic products by tlc and hplc. 2005.

50. Association AC. Identification of steroids in cosmetic products by tlc and hplc. 2013. p. 1-3.

51. Babu SK, Kumar KV, Subbaraju GV. Estimation of trans-resveratrol in herbal extracts and dosage forms by high-performance thin-layer chromatography. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. Jun 2005;53(6):691-3. doi: 10.1248/cpb.53.691.

52. Zupancic S, Lavric Z, Kristl J. Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. *Eur J Pharm Biopharm*. Jun 2015;93:196-204. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.04.002.

53. Robinson K, Mock C, Liang D. Pre-formulation studies of resveratrol. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(9):1464-9. doi: 10.3109/03639045.2014.958753.

54. Mollakhalili Meybodi N, Mohammadifar M, Abdolmaleki K. Effect of dispersed phase volume fraction on physical stability of oil-in-water emulsion in the presence of gum tragacanth. *Journal of food quality and hazards control*. 2014;1(4):102-107.

55. Shekunov BY, Chattopadhyay P, Tong HH, Chow AH. Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications. *Pharm Res*. Feb 2007;24(2):203-27. doi: 10.1007/s11095-006-9146-7.

## PHỤ LỤC

PHỤ LỤC I. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA RESVERATROL .....	PL1
PHỤ LỤC II. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA VITAMIN E.....	PL2
PHỤ LỤC III. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA CETYL ALCOHOL.....	PL3
PHỤ LỤC IV. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA NIACINAMIDE.....	PL4
PHỤ LỤC V. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CỦA CHẤT CHUẨN RESVERATROL .....	PL5
PHỤ LỤC VI. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CHẤT ĐỐI CHIẾU BETAMETHASON .....	PL8
PHỤ LỤC VII. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CHẤT ĐỐI CHIẾU HYDROCORTISON ACETAT .....	PL9
PHỤ LỤC VIII. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CHẤT ĐỐI CHIẾU VITAMIN E. PL10	
PHỤ LỤC IX. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CHẤT ĐỐI CHIẾU NICOTINAMID .....	PL10
PHỤ LỤC X. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CHẤT ĐỐI CHIẾU HYDROQUINON .....	PL11
PHỤ LỤC XI. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA VITAMIN C .....	PL12
PHỤ LỤC XII. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA DPPH.....	PL13
PHỤ LỤC XIII. 100 CÔNG THỨC TỐI ƯU DO PHẦN MỀM ĐỀ XUẤT.....	PL14
PHỤ LỤC XIV. PHÂN TÍCH ANOVA CỦA HOẠT TÍNH OXY HÓA KEM ..	PL17
PHỤ LỤC XV. PHÂN TÍCH ANOVA CỦA HOẠT TÍNH OXY HÓA VITAMIN C .....	PL18
PHỤ LỤC XVI. KẾT QUẢ THỬ NGHIỆM GIỚI HẠN VI SINH VẬT VÀ GIỚI HẠN KIM LOẠI NẶNG .....	PL19
PHỤ LỤC XVII. PHƯƠNG PHÁP THỬ CÁC CHỈ TIÊU TRONG TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CỦA KEM BÔI DA CHỨA VITAMIN E, NIACINAMIDE, RESVERATROL .....	PL20

## PHỤ LỤC I. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA RESVERATROL



西安瑞林生物科技有限公司

Xi'an Realin Biotechnology Co., Ltd

地址:西安市高新路80号望庭国际17层 邮编(P.C):710065  
 Add: No 80 Gaoxin road, Xi'an China. Tel: +86-029-68255414 Fax: 029-88765269

## Certificate of Analysis 质检报告

品名 Product Name	白藜芦醇 Resveratrol	来源 Botanical Source	葡萄皮 Grape Skin
批号 Batch NO.	RL240710	检测日期 Analysis Date	2024.07.10
批量 Batch Quantity	500kg	保质日期 Expiration Date	2026.07.10

检测项目 Items	规格 Specification	结果 Results
来源 Plant Source	葡萄皮 Grape Skin	Complies
含量 Assay of Resveratrol	98%	98.26%
外观 Appearance	白色或类白色粉末 white or off white powder	Complies
气味 Odor & taste	特殊 Characteristic	Complies
颗粒 Mesh size	100% 过80目 100% pass 80mesh	Complies
干燥失重 Loss on drying %	< 0.5%	0.06%
熔点 Melting Point	258~263℃	260~263℃
总灰分 Total Ash	≤ 4.0 %	3.24%
重金属 Heavy metals PPM	≤ 20.0 ppm	3 ppm
砷 As	≤ 3.0 ppm	1 ppm
铅 Pb	≤ 8.0 ppm	2 ppm
镉 Cd	≤ 0.5 ppm	Complies
汞 Hg	≤ 0.5 ppm	Complies
微生物指标 Microbiology		
细菌总数 Total Plate Count	<1000cfu/g	110cfu/g
酵母菌 Yeast & Mol	<100cfu/g	<10cfu/g
大肠杆菌 E.Coli	Negative	Complies
沙门氏菌 Salmonella	Negative	Complies
包装 Packing	双层真空铝箔包装或出口用纸板桶。 Sealed export grade drum & double of sealed plastic bag	
储存 Storage	干燥阴凉 Store in cool & dry place not freeze., keep away from strong light and heat	
保质期 Shelf life	24个月 2 years when properly stored	


质量主管: 李志刚  
 Quality Assurance Officer: Zhigang Li

检验员: 陈萍  
 Analyst: Ping Chen

西安瑞林生物科技有限公司 Tel.: 0086-29-68255414  
 地址: 陕西省西安市高新路80号望庭国际3号楼17层

Fax: 029-88765269, Web: www.xarealin.com  
 Email: sales@xarealin.com

**PHỤ LỤC II. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA VITAMIN E**

		
		<b>CERTIFICATE OF ANALYSIS</b>
Catalogue number	ST374519	
Batch number	A241533	
Product name	(±)- $\alpha$ -Tocopherol	
Cas	10191-41-0	
Release date	04-10-2024	
Recommended Retest date	21-09-2027	
Alias	Vitamin E, DL-all-rac- $\alpha$ -Tocopherol	
Molecular weight	430.71	
Molecular formular	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub>	
Assay	≥96%	
Density	0.950g/mL at 20°C(lit.)	
Grade	Reagent grade	
Store	2~8°C	

Order our products online <http://kuerhuaxue.com/>

This document has been electronically generated and does not require a signature.

Products are processed under ISO 9001:2015 quality management systems and samples are tested for conformance to the noted specifications. Certain data may have been supplied by third parties. We disclaim the implied warranties of merchantability and fitness for a particular purpose, and the accuracy of third party data or information associated with the product. Products are for research and development use only. Products are not for direct administration to humans or animals. It is the responsibility of the final formulator or end user to determine suitability, and to qualify and/or validate each product for its intended use.

Website [www.kuerhuaxue.com](http://www.kuerhuaxue.com)  
E-mail: [kuer@kuerhuaxue.com](mailto:kuer@kuerhuaxue.com)  
Address: No. 901 Fuyang North Road , Luyang Industrial Park, Hefei City, Anhui Province

## PHỤ LỤC III. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA CETYL ALCOHOL



OBETECH Group of Companies  
 SINGAPORE VIETNAM  
 MALAYSIA CHINA  
 INDONESIA UNITED KINGDOM  
 THAILAND UNITED STATES  
 PHILIPPINES AUSTRALIA

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

**Product** : ThaiOL 1698  
**Description** : Cetyl Alcohol 98% min  
**Batch No** : 2324040602  
**Tank No** : 3200T007B  
**Lab Report No** : LAR-C04-2404-00039/TFA-C04-I-2404012952  
**Tested Date** : 07 April 2024

Characteristics	Analysis Method	Specification	Result
Appearance	Visual check	White solid or Pastilles	Pastilles
Colour, APHA	ASTM D5386-16	0-10	3
Acid value, mgKOH/g	ISO660-2009	0-0.1	<-0.01
Sap. value, mgKOH/g	ISO 3657:2013 ( E )	0-0.5	0.1
Hydroxyl value, mgKOH/g	Based on ASTM D6342-12 ( Reapproved 2017 )e1	228-233	231
Water content, %	ASTM E203-16	0-0.3	0.032
Chain distribution, %	Based on COGNIS No.970059-01		
C14		0-2	0.24
C16		98-100	98.17
C18		0-2	0.39
Hydrocarbon		0-0.5	<-0.01
Iodine value, g Iodine/100g	AOCS Cd 1C-85	0-0.5	<-0.1
Solidification Point, °C	ASTM D7346-15 ( Reapproved 2021 )	47-50	48.8
Carbonyl Number, mg/kg	Based on COGNIS No.980144-01	150 max	80

We hereby verify the analysis of the sample as shown above

Manufacturing Date:  
06 April 2024

Expiry Date:  
05 April 2026

OBETECH PACIFIC SDN BHD

## PHỤ LỤC IV. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA NIACINAMIDE



## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name	Niacinamide (Nicotinamide)	Grade	Ph. Eur. 10.0
Batch No.	B2103-NIA084R	Batch Qty.	40 MT
Mfg. Date	March-2021	Expiry Date	February-2026
A.R. No.	F21QC1-00084	Specification No.	FPS/NIA/L3N005/SPEC-01
Storage condition	Preserve in tight containers	Date of Approval	05/04/21
Report No.	NIA/21/00334-01	Container No.	FCIU 3142170
Date of sampling	02/04/21	Sampling Plan	JVL/QC1/SOP/011
		Dispatch Qty.	5 MT

Sr. No.	Test	Specification	Result
1.	Characters	A white or almost white, crystalline powder or colorless crystals, freely soluble in water and in anhydrous ethanol, slightly soluble in methylene chloride.	A white crystalline powder, freely soluble in water and in anhydrous ethanol, slightly soluble in methylene chloride.
	Identification		
2.	A. Melting Point	128.0 °C – 131.0°C.	128.5 °C – 129.6°C
	B. By IR	IR absorption spectrum of the sample should be concordant with the spectrum obtained with Niacinamide working standard.	IR absorption spectrum of the sample is concordant with the spectrum obtained with Niacinamide working standard.
	C. Thin-layer chromatography	The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the spot in the chromatogram obtained with the reference solution.	The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the spot in the chromatogram obtained with the reference solution.
3.	Appearance of Solution (5% in aq. Solution)	Solution should be clear and not more intensely colored than reference solution BY7.	Solution is clear and not more intensely colored than reference solution BY7.
4.	pH (5% in aq. Solution)	6.0 - 7.5	6.35
	Related Substances %w/w (by HPLC)		
5.	(A) Unspecified impurity	0.10% w/w (max)	0.06 %w/w
	(B) Total impurity	0.20 % w/w (max)	0.14 %w/w
6.	Loss on Drying (in vacuo for 18 hrs)	NMT 0.50 % w/w	0.07 %w/w
7.	Sulfated Ash	NMT 0.10 % w/w	0.06 % w/w
8.	Assay (on dried basis) (by Titration)	NLT 99.0 % and NMT 101.0 % w/w	99.7 %w/w
<b>Additional Tests</b>			
9.	Odour test by NaOH	Should confirm	Confirm
10.	Colour Test	Should confirm	Confirm
11.	Heavy Metals (as lead) (EP 8.6)	NMT 20 ppm	Less than 20 ppm

Remark: The material complies as per above specification.

	Prepared By	Checked By	Approved By
Sign./Date	<i>Pooja A</i> 08/06/21	<i>Sush Kuma Pandey</i> 08/06/21	<i>Shiv Kumar</i> 08/06/21
Name	Minhaj Patel	Sush Kuma Pandey	Shiv Kumar

Format No.: QC1-030/F01-06  
A Jubilant Bhartia Company

Page 1 of 1



Jubilant Ingrevia Limited  
Unit-1, Plot No. P1-L1,  
Within Jubilant - SEZ at Plot No. 5,  
Vilayat - GIDC, Taluka Vagra - 392 012,  
Distt. Bharuch, Gujarat, India  
Tel: +91 2641 281500  
www.jubilantingrevia.com

Corporate Office :  
1-A, Sector 16-A  
Noida-201 301, Uttar Pradesh, India  
Tel: +91 120 4361000  
Fax: +91 120 4234895-96

Regd. Office :  
Bhartiagram, Gajarula  
Dist. Amroha - 244 223,  
Uttar Pradesh, India  
CIN : U24299UP2019PLC122657

PHỤ LỤC V. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CỦA CHẤT CHUẨN  
RESVERATROL

ChemFaces®

ISO 9001:2008  
Certification  
www.chemfaces.com

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Resveratrol

[ Catalog No. ] CFN98791

[ CAS No. ] 501-36-0

[ Purity ] 99.8%

[ M.F ] C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

[ Physical Description ] Powder

[ Solvent ] Chloroform, Dichloromethane, Ethyl Acetate, DMSO, Acetone, etc.

[ Weight ] 20mg

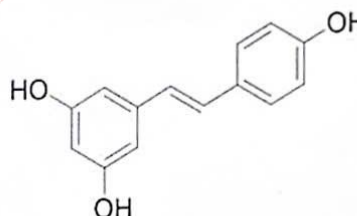
[ Lot No. ] CFS202401

[ Storage ] Protected from air and light, refrigerate or freeze(2-8 °C)

[ Intended Use ] For laboratory use only

[ Shelf Life ] 2 years

[ Chemical Structure ]



[ Characterization Data Summary ]

Analytical Test	Results
Identification by <sup>1</sup> H-NMR, HPLC	Consistent with the above structure
Purity tested	99.8%

Authorized Signature:

Date: Feb 05, 2025



*Note: Whenever possible, you should prepare and use solutions on the same day.*

www.chemfaces.com

No. 83 Checheng South Rd., Wuhan Economic and Technological Development Zone, Wuhan, Hubei 430056, PRC  
Email: manager@chemfaces.com | Tech: service@chemfaces.com | Tel: 0086-27-84237683

# Analysis Report

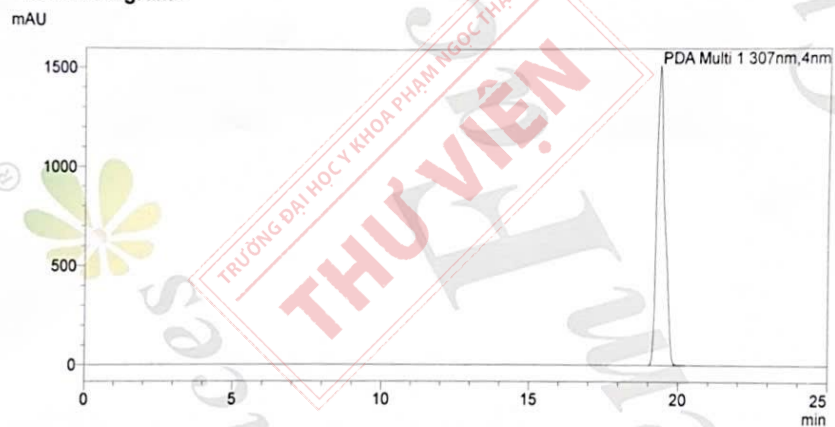
## <Sample Information>

Sample Name : CFN98791  
 Instrument : SHIMADZU LC-20AT  
 Column : Inertsil ODS-3 column (5  $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250 mm)  
 Column Temp. : 35°C  
 Mobile phase flow : 1.0 ml/min  
 Injection Volume : 5  $\mu$ L  
 Detection Wave. : UV-307nm  
 Con. & Solvent : 1mg/ml (Methanol)

## <Analysis condition>

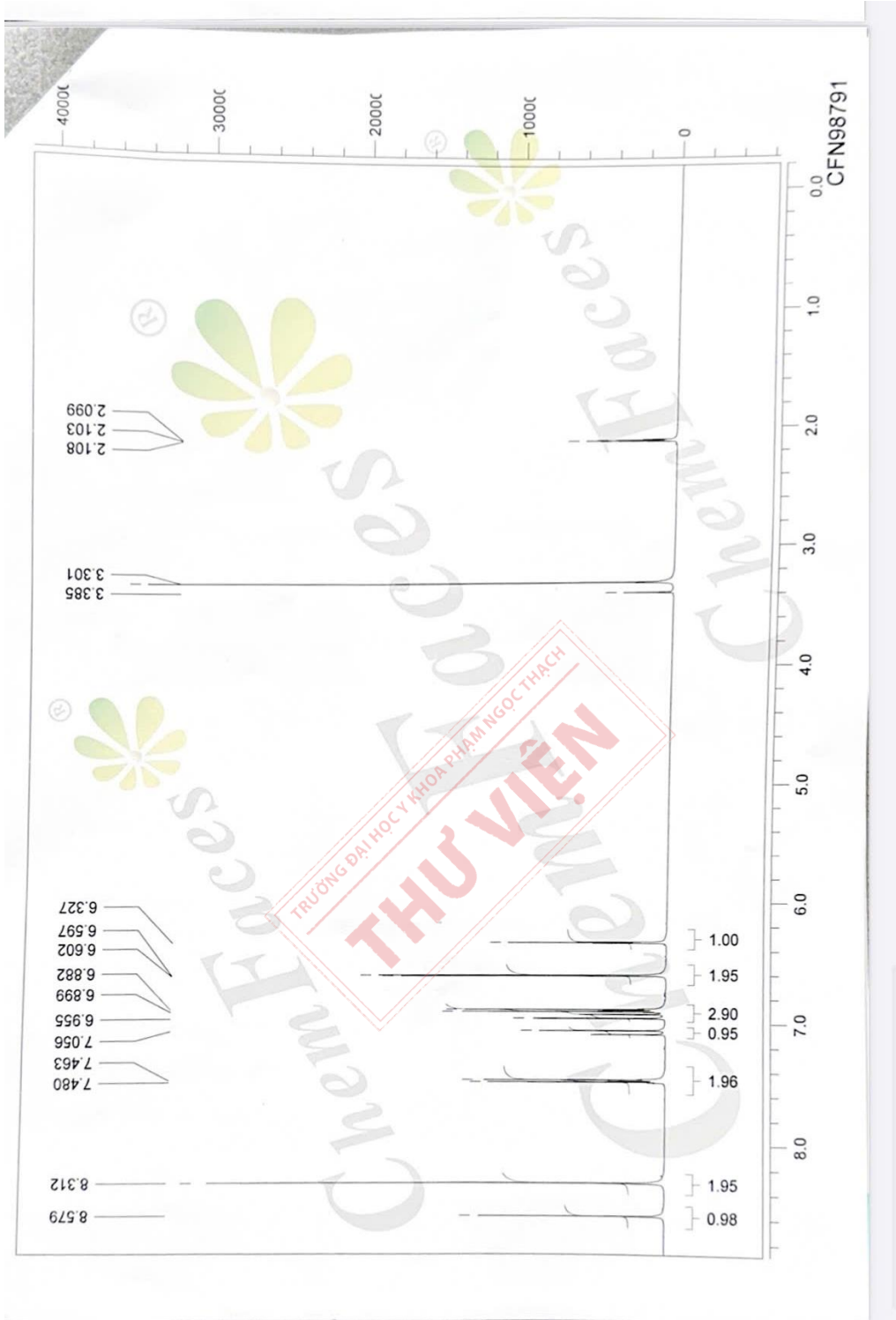
20% $\rightarrow$ 50% Acetonitrile in 0.05% Phosphoric acid H<sub>2</sub>O 30min

## <Chromatogram>




## <Peak Table>





Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Area%
1	19.348	28375312	1511857	0.000		99.844
2	19.856	44456	8223	0.000		0.156
		28419769	1520080			100.000




**PHỤ LỤC VI. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CHẤT ĐỐI CHIẾU  
BETAMETHASON**

	<b>VIỆN KIỂM NGHIỆM THUỐC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH</b> <b>NATIONAL INSTITUTE OF DRUG QUALITY CONTROL HO CHI MINH CITY</b>	<b>GLP</b> <b>ISO/IEC 17025</b> <b>VILAS 108</b>
 <p style="text-align: center;"><b>CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CERTIFICATE OF ANALYSIS</b></p>		
<p><b>CHẤT ĐỐI CHIẾU (CDC) : BETAMETHASON</b>  <b>REFERENCE SUBSTANCE</b></p> <p><b>SỐ LÔ : QT107 1122</b>  <b>LOT NO.</b></p>		
<p><b>1. ĐẶC TÍNH/ CHARACTERISTIC</b></p> <p>Mô tả : Bột màu trắng  <i>Appearance White powder</i></p> <p>Hàm lượng : 99.1 % C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub> tính trên nguyên trạng  <i>Content as is</i></p> <p>Ngày kiểm tra lại: 30/11/2027  <i>Retest date</i></p>		
<p><b>2. MỤC ĐÍCH SỬ DỤNG/ PURPOSE OF USE</b></p> <p>Dùng cho các thử nghiệm theo yêu cầu quy định của các dược điển.  <i>Using for the tests according to specification of Pharmacopoeias.</i></p>		
<p><b>3. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN/ STORAGE CONDITION</b></p> <p>Bảo quản 2 ÷ 8°C, tránh ánh sáng/ <i>Store at 2 + 8°C, protect from light.</i></p>		
<p><b>4. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG/ INSTRUCTION FOR USE</b></p> <p>Hàm lượng CDC được tính trên chế phẩm nguyên trạng. Không sấy trước khi sử dụng. Để CDC cân bằng tại nhiệt độ phòng 30 phút trước khi mở nắp. Sử dụng ngay sau khi mở nắp.  <i>The content of reference standard is calculated on the "as is" basic. Do not dry before use. Allow the closed container to equilibrate at ambient temperature for 30 minutes before opening. Use immediately after opening.</i></p>		
<p><b>5. THÔNG TIN KHÁC/ OTHER INFORMATIONS</b></p> <p>Danh mục chất đối chiếu được cập nhật trên website: <a href="http://www.idqc-hcm.gov.vn">http://www.idqc-hcm.gov.vn</a>. Mọi thông tin thắc mắc và góp ý về chất đối chiếu vui lòng liên hệ Khoa Thiết lập Chất chuẩn và Chất đối chiếu-Viện Kiểm Nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh.  <i>The category is updated on: <a href="http://www.idqc-hcm.gov.vn">http://www.idqc-hcm.gov.vn</a>. For all requirements or other informations about reference substance of Insittute of Drug Quality Control, please contact with Department of standards and reference substances establishment - Institute of Drug Quality Control Ho Chi Minh City.</i></p>		
<p><b>6. NGÀY PHÁT HÀNH CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH/ DATE OF ISSUED: 25/11/2022.</b></p>		
<p><b>LIÊN HỆ/ CONTACT:</b></p> <p>- Địa chỉ/ <i>Address</i> : 200 Cô Bắc, Quận 1, Tp. Hồ Chí Minh/ 200 Co Bac, District 1, Ho Chi Minh City          - Điện thoại/ <i>Phone</i> : 028 3838 9600 (số nội bộ/ <i>Ext</i> 24 or 38)          - Website : <a href="http://www.idqc-hcm.gov.vn">http://www.idqc-hcm.gov.vn</a>          - Email : <a href="mailto:chatchuan@idqc-hcm.gov.vn">chatchuan@idqc-hcm.gov.vn</a></p>		

**PHỤ LỤC VII. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CHẤT ĐỐI CHIẾU  
HYDROCORTISON ACETAT**

	<b>VIỆN KIỂM NGHIỆM THUỐC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH NATIONAL INSTITUTE OF DRUG QUALITY CONTROL HO CHI MINH CITY</b>	<b>GLP ISO/IEC 17025 VILAS 108</b>				
<p><b>CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CERTIFICATE OF ANALYSIS</b></p> <p><b>CHẤT ĐỐI CHIẾU (CDC) : HYDROCORTISON ACETAT REFERENCE SUBSTANCE</b></p> <p><b>SỐ LÔ : QT372 010222 LOT NO.</b></p> <p><b>1. ĐẶC TÍNH/ CHARACTERISTIC</b></p> <p>Mô tả : Bột màu trắng <i>Appearance White powder</i></p> <p>Hàm lượng : 98.7 % C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> tính trên nguyên trạng <i>Content as is</i></p> <p>Liên kết chuẩn : Hydrocortisone acetate USP CRS Lot No. R044U0 <i>Traceability</i></p> <p><b>2. MỤC ĐÍCH SỬ DỤNG/ PURPOSE OF USE</b></p> <p>Dùng cho các thử nghiệm theo yêu cầu quy định của các dược điển. <i>Using for the tests according to specification of Pharmacopoeias.</i></p> <p><b>3. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN/ STORAGE CONDITION</b></p> <p>Bảo quản 2 ÷ 8°C, tránh ánh sáng/ <i>Store at 2 ÷ 8°C, protect from light.</i></p> <p><b>4. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG/ INSTRUCTION FOR USE</b></p> <p>Hàm lượng CDC được tính trên chế phẩm nguyên trạng. Không sấy trước khi sử dụng. Để CDC cân bằng tại nhiệt độ phòng 30 phút trước khi mở nắp. Sử dụng ngay sau khi mở nắp. <i>The content of reference standard is calculated on the "as is" basic. Do not dry before use. Allow the closed container to equilibrate at ambient temperature for 30 minutes before opening. Use immediately after opening.</i></p> <p><b>5. THÔNG TIN KHÁC/ OTHER INFORMATIONS</b></p> <p>Danh mục chất đối chiếu được cập nhật trên website: <a href="http://www.idqc-hcm.gov.vn">http://www.idqc-hcm.gov.vn</a>. Mọi thông tin thắc mắc và góp ý về chất đối chiếu vui lòng liên hệ Khoa Thiết lập Chất chuẩn và Chất đối chiếu-Viện Kiểm Nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh. <i>The category is updated on: http://www.idqc-hcm.gov.vn. For all requirements or other informations about reference substance of Insittute of Drug Quality Control, please contact with Department of standards and reference substances establishment - Institute of Drug Quality Control Ho Chi Minh City.</i></p> <p><b>6. THÔNG TIN BỔ SUNG</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">NỘI DUNG</th> <th style="width: 40%;">KÝ TÊN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Đã đánh giá định kỳ, tiếp tục sử dụng đến 28/02/2027</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> </tbody> </table>			NỘI DUNG	KÝ TÊN	Đã đánh giá định kỳ, tiếp tục sử dụng đến 28/02/2027	
NỘI DUNG	KÝ TÊN					
Đã đánh giá định kỳ, tiếp tục sử dụng đến 28/02/2027						
<p><b>LIÊN HỆ/ CONTACT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Địa chỉ/ <i>Address</i> : 200 Cô Bắc, Quận 1, Tp. Hồ Chí Minh/ <i>200 Co Bac, District 1, Ho Chi Minh City</i></li> <li>- Điện thoại/ <i>Phone</i> : 028 3838 9600 (số nội bộ/ <i>Ext 24 or 38</i>)</li> <li>- Website : <a href="http://www.idqc-hcm.gov.vn">http://www.idqc-hcm.gov.vn</a></li> <li>- Email : <a href="mailto:chatchuan@idqc-hcm.gov.vn">chatchuan@idqc-hcm.gov.vn</a></li> </ul>						

## PHỤ LỤC VIII. CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH CHẤT ĐỐI CHIẾU VITAMIN E

	<p style="text-align: center;"><b>VIỆN KIỂM NGHIỆM THUỐC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH</b> <i>NATIONAL INSTITUTE OF DRUG QUALITY CONTROL HO CHI MINH CITY</i></p>	<p style="text-align: center;"><b>GLP</b> <b>ISO/IEC 17025</b> <b>VILAS 108</b></p>
<p><b>CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH</b> <i>CERTIFICATE OF ANALYSIS</i></p>		
<p><b>CHẤT ĐỐI CHIẾU (CĐC) : <math>\alpha</math>-TOCOPHERYL ACETAT</b> <i>REFERENCE SUBSTANCE</i></p>		
<p><b>SỐ LÔ : QT064 0524</b> <i>LOT NO.</i></p>		
<p><b>1. ĐẶC TÍNH/ CHARACTERISTIC</b></p>		
<p>Mô tả <i>Appearance</i></p>	<p>: Chất lỏng dạng dầu, trong suốt, không màu <i>Colourless oil</i></p>	
<p>Hàm lượng <i>Content</i></p>	<p>: 98.8 % <math>C_{31}H_{52}O_3</math> tính trên nguyên trạng <i>as is</i></p>	
<p>Liên kết chuẩn <i>Traceability</i></p>	<p>: <math>\alpha</math>-Tocopheryl acetat USP RS Lot No. R03530</p>	
<p>Ngày kiểm tra lại <i>Retest date</i></p>	<p>: 30/05/2027</p>	
<p><b>2. MỤC ĐÍCH SỬ DỤNG/ PURPOSE OF USE</b></p>		
<p>Dùng cho các thử nghiệm theo yêu cầu quy định của các dược điển. <i>Using for the tests according to specification of Pharmacopoeias.</i></p>		
<p><b>3. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN/ STORAGE CONDITION</b></p>		
<p>Bảo quản 2 <math>\pm</math> 8°C, tránh ánh sáng/ <i>Store at 2 <math>\pm</math> 8°C, protect from light.</i></p>		
<p><b>4. ĐIỀU KIỆN VẬN CHUYỂN/ SHIPPING CONDITION</b></p>		
<p>Điều kiện bình thường/ <i>Shipment at ambient temperature for no controlled and no dangerous.</i></p>		
<p><b>5. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG/ INSTRUCTION FOR USE</b></p>		
<p>Hàm lượng CĐC được tính trên chế phẩm nguyên trạng. Không sấy trước khi sử dụng. Để CĐC cân bằng tại nhiệt độ phòng 30 phút trước khi mở nắp. Sử dụng ngay sau khi mở nắp. <i>The content of reference standard is calculated on the "as is" basic. Do not dry before use. Allow the closed container to equilibrate at ambient temperature for 30 minutes before opening. Use immediately after opening.</i></p>		
<p><b>6. THÔNG TIN KHÁC/ OTHER INFORMATION</b></p>		
<p>Danh mục chất đối chiếu được cập nhật trên website: <a href="https://vienkiemnghiem.gov.vn">https://vienkiemnghiem.gov.vn</a>. Mọi thông tin thắc mắc và góp ý về chất đối chiếu vui lòng liên hệ Khoa Thiết lập Chất chuẩn và Chất đối chiếu-Viện Kiểm Nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh. <i>The category is updated on: https://vienkiemnghiem.gov.vn. For all requirements or other informations about reference substance of Insittute of Drug Quality Control, please contact with Department of standards and reference substances establishment - Institute of Drug Quality Control Ho Chi Minh City.</i></p>		
<p><b>7. NGÀY PHÁT HÀNH CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH/ DATE OF ISSUED: 25/04/2024.</b></p>		
<p><b>LIÊN HỆ/ CONTACT:</b></p>		
<p>- Địa chỉ/ <i>Address</i></p>	<p>: 200 Cô Bắc, Quận 1, Tp. Hồ Chí Minh/ <i>200 Co Bac, District 1, Ho Chi Minh City</i></p>	
<p>- Điện thoại/ <i>Phone</i></p>	<p>: 028 3838 9600 (số nội bộ/ <i>Ext 24 or 38</i>)</p>	
<p>- Website</p>	<p>: <a href="https://vienkiemnghiem.gov.vn">https://vienkiemnghiem.gov.vn</a></p>	
<p>- Email</p>	<p>: <a href="mailto:tlcc@vienkiemnghiem.gov.vn">tlcc@vienkiemnghiem.gov.vn</a></p>	



PHỤ LỤC XI. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA VITAMIN C

西陇科学股份有限公司  
 分析报告  
 Xilong Scientific Co., Ltd. Inspection Report



XH/R-ZG.35-20  
 编号(No.):

品名 Commodity name	L (+) -抗坏血酸 L (+) -Ascorbic acid		执行标准: Performance standard:	GB/T15347-2015 GB/T15347-2015	
分子式 Molecular formula	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	相对分子质量 Relative molecular mass	176.09	级别 Grade	分析纯 Analytical reagent
出厂批号 Batch No.	231108 2	取样日期 Sampling date	2023.11.08	报告日期 Reporting date	2023.11.09
生产单位 Manufacturer	西陇科学股份有限公司 Xilong Scientific Co., Ltd.				
检验项目 Inspect items	标准规定 Specifications		检验结果 Inspect results		
含量 (C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> ), % Assay (C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> ), %	≥99.7		99.8		
比旋光本领, α <sub>m</sub> (20°C, D) /[{(°)·m <sup>2</sup> }/kg] Specific rotation ability, α <sub>m</sub> (20°C, D) /[{(°)·m <sup>2</sup> }/kg]	+20.5~+21.5		+21.3		
澄清度试验, 号 Clearness index test, number	≤3		<3		
灼烧残渣 (以硫酸盐计), % Residue on evaporation (as SO <sub>4</sub> ), %	≤0.05		0.04		
干燥失量, % Loss on drying, %	≤0.1		0.06		
氯化物 (Cl), % Chloride (Cl), %	≤0.005		<0.005		
硫酸盐 (SO <sub>4</sub> ), % Sulfate (SO <sub>4</sub> ), %	≤0.002		<0.002		
铁 (Fe), % Iron (Fe), %	≤0.0002		<0.0002		
重金属 (以 Pb 计), % Heavy metal (as Pb), %	≤0.001		<0.001		
以下空白 End of Report					
<p>结论: 经检验, 本批量产品质量符合 GB/T15347-2015 之分析纯规格。                  Conclusion: By checking, the lot product quality accurate to GB/T15347-2015 with analytical reagent.</p>					
负责人: 林柳武 日期: 2023.11.09	复核员: 黄萍青 日期: 2023.11.09	化验员: 袁丽娜 日期: 2023.11.09			

## PHỤ LỤC XII. PHIẾU KIỂM NGHIỆM (COA) CỦA DPPH



## Certificate of Analysis

20-08-2024 (JST)

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO.,LTD.  
4-10-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023 Japan

Chemical Name: Chemical Name: 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl Free Radical		
Product Number: D4313	Lot: 32JHO-CI	Exp date: 12/2031
CAS: 18998-66-4		

Tests	Results	Specifications
Appearance	Black crystal	Black powder to crystal min. 97.0 area%
Purity(HPLC)	98.0 area%	

The contents of the specifications are subject to change without advance notice. The specification values displayed here are the most up to date values. There may be cases where the product labels display a different specification, however, the product quality still meets the latest specification.

**Customer Service:**TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD  
E-mail: globalbusiness@TCIchemicals.comTakuya Nishioka  
Quality Assurance Department Manager

**PHỤ LỤC XIII. 100 CÔNG THỨC TỐI ƯU DO PHẦN MỀM ĐỀ XUẤT**

Number	Pha đầu	Smix	Tốc độ khuấy trộn	Kích thước giọt trung bình	Desirability	
1	<b>15,566</b>	<b>6,092</b>	<b>11,209</b>	<b>1,818</b>	<b>1,000</b>	<b>Selected</b>
2	15,812	5,740	11,118	1,789	1,000	
3	12,004	6,279	10,619	1,817	1,000	
4	12,064	5,804	10,353	1,820	1,000	
5	15,567	6,027	10,907	1,824	1,000	
6	15,833	5,528	11,092	1,847	1,000	
7	12,153	5,871	10,624	1,836	1,000	
8	16,000	6,000	12,000	1,827	1,000	
9	12,049	6,226	10,577	1,820	1,000	
10	15,888	5,912	10,478	1,814	1,000	
11	12,081	5,768	10,482	1,826	1,000	
12	15,829	6,007	10,805	1,766	1,000	
13	12,084	6,063	10,936	1,839	1,000	
14	15,769	5,804	10,724	1,810	1,000	
15	12,218	6,005	10,645	1,846	1,000	
16	15,953	5,622	11,165	1,781	1,000	
17	12,055	5,830	10,477	1,812	1,000	
18	12,142	6,227	10,627	1,843	1,000	
19	15,754	6,222	10,888	1,787	1,000	
20	15,971	6,114	10,577	1,771	1,000	
21	12,029	6,296	10,899	1,841	1,000	
22	12,107	6,267	10,593	1,842	1,000	
23	15,760	6,168	11,225	1,766	1,000	
24	15,567	6,190	10,978	1,825	1,000	
25	12,010	6,052	10,497	1,793	1,000	
26	15,995	6,620	11,710	1,806	1,000	
27	12,135	6,036	10,830	1,838	1,000	
28	15,876	5,561	11,062	1,822	1,000	
29	15,950	5,723	11,292	1,761	1,000	
30	12,054	6,088	10,558	1,806	1,000	
31	12,210	6,102	10,684	1,848	1,000	
32	15,752	6,122	10,727	1,801	1,000	

33	15,643	5,787	11,309	1,839	1,000
34	12,002	6,289	10,579	1,818	1,000
35	12,237	6,004	10,613	1,850	1,000
36	15,996	5,718	11,505	1,773	1,000
37	12,032	5,872	10,830	1,823	1,000
38	15,638	6,300	11,007	1,818	1,000
39	15,685	6,008	10,811	1,804	1,000
40	12,013	5,829	9,987	1,847	1,000
41	12,145	6,038	10,852	1,843	1,000
42	12,057	5,959	10,484	1,804	1,000
43	12,001	5,976	10,107	1,821	1,000
44	15,845	6,206	10,898	1,759	1,000
45	15,965	6,261	11,271	1,710	1,000
46	15,654	6,400	11,336	1,826	1,000
47	12,026	5,973	10,445	1,797	1,000
48	15,869	6,503	11,116	1,791	1,000
49	15,597	5,996	10,710	1,839	1,000
50	12,029	5,796	10,531	1,809	1,000
51	15,976	5,464	10,950	1,828	1,000
52	15,834	6,060	10,931	1,751	1,000
53	15,688	6,418	10,935	1,836	1,000
54	15,863	6,038	10,454	1,826	1,000
55	12,121	5,940	10,235	1,838	1,000
56	15,601	5,883	11,409	1,843	1,000
57	12,020	6,003	10,768	1,805	1,000
58	12,105	5,969	10,890	1,840	1,000
59	12,132	5,893	10,348	1,832	1,000
60	12,112	5,927	10,546	1,820	1,000
61	12,031	5,980	10,405	1,800	1,000
62	12,078	6,179	10,926	1,842	1,000
63	15,819	6,365	11,514	1,784	1,000
64	12,034	6,204	10,793	1,820	1,000
65	15,740	5,910	10,797	1,796	1,000
66	15,543	6,204	11,409	1,840	1,000
67	12,082	6,143	10,482	1,820	1,000

68	12,011	5,945	10,286	1,802	1,000
69	15,655	6,252	11,068	1,803	1,000
70	12,039	6,059	10,088	1,842	1,000
71	12,025	6,318	10,306	1,849	1,000
72	12,021	6,157	10,151	1,838	1,000
73	15,892	5,849	10,604	1,790	1,000
74	12,119	6,109	10,588	1,824	1,000
75	12,098	5,819	10,577	1,826	1,000
76	15,534	6,120	10,924	1,832	1,000
77	15,838	5,846	11,360	1,774	1,000
78	15,939	5,892	10,924	1,730	1,000
79	12,027	5,850	10,443	1,803	1,000
80	15,698	5,848	10,848	1,809	1,000
81	12,082	6,148	10,452	1,822	1,000
82	15,626	6,337	11,263	1,821	1,000
83	12,101	5,798	10,617	1,831	1,000
84	12,032	5,641	10,379	1,837	1,000
85	12,014	5,735	10,213	1,824	1,000
86	12,193	6,078	10,610	1,841	1,000
87	15,609	5,892	10,860	1,825	1,000
88	12,123	5,841	10,817	1,848	1,000
89	15,729	6,402	11,354	1,806	1,000
90	12,223	5,912	10,536	1,848	1,000
91	12,198	5,977	10,621	1,841	1,000
92	12,186	5,895	10,331	1,847	1,000
93	12,128	6,150	10,630	1,830	1,000
94	15,783	5,693	11,342	1,826	1,000
95	15,716	5,794	11,480	1,839	1,000
96	15,977	5,725	10,720	1,767	1,000
97	12,065	6,013	10,588	1,806	1,000
98	12,008	6,255	10,523	1,815	1,000
99	12,162	6,195	10,661	1,844	1,000
100	12,099	6,260	10,806	1,845	1,000

## PHỤ LỤC XIV. PHÂN TÍCH ANOVA CỦA HOẠT TÍNH OXY HÓA KEM

Mẫu kem:								
Nồng độ kem (ug/ml)	Nồng độ phản ứng của mẫu kem(ug/ml)	OD1	OD2	OD3	Odtb	HTCO(%)		
3000	1500	0.22	0.215	0.216	0.217	45.44534413		
3500	1750	0.204	0.203	0.202	0.203	49.69635628		
4000	2000	0.19	0.193	0.191	0.191333333	53.2388664		
4500	2250	0.171	0.177	0.176	0.174666667	58.29959514		
5000	2500	0.164	0.166	0.165	0.165	61.23481781		
5500	2750	0.156	0.155	0.156	0.155666667	64.06882591		
6000	3000	0.144	0.146	0.145	0.145	67.30769231		
<b>Phân tích ANOVA</b>								
SUMMARY OUTPUT								
<i>Regression Statistics</i>								
Multiple R	0.996194982							
R Square	0.992404441							
Adjusted R Square	0.99088533							
Standard Error	0.756598895							
Observations	7							
ANOVA								
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>			
Regression	1	373.9645117	373.9645117	653.2794324	1.71E-06			
Residual	5	2.86220944	0.572441888					
Total	6	376.8267211						
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95.0%</i>	<i>Upper 95.0%</i>
Intercept	24.15052053	1.318245052	18.32020571	8.91E-06	20.76186375	27.53917732	20.76186375	27.53917732
X Variable 1	0.014618276	0.000571935	25.55933161	1.71183E-06	0.013148071	0.016088482	0.013148071	0.016088482

## PHỤ LỤC XV. PHÂN TÍCH ANOVA CỦA HOẠT TÍNH OXY HÓA VITAMIN C

Vitamin C chuẩn:								
Nồng độ vitamin C (ug/ml)	Nồng độ phản ứng của vitamin C chuẩn (ug/ml)	OD1	OD2	OD3	Odtb	HTCO(%)		
2	1	0.426	0.438	0.429	0.431	5.301204819		
4	2	0.397	0.398	0.394	0.396333333	13.65461847		
6	3	0.348	0.345	0.35	0.347666667	25.3815261		
8	4	0.285	0.289	0.284	0.286	40.24096386		
10	5	0.208	0.209	0.21	0.209	58.79518072		
12	6	0.167	0.165	0.168	0.166666667	68.99598394		
<b>Phân tích ANOVA</b>								
SUMMARY OUTPUT								
<i>Regression Statistics</i>								
Multiple R	0.993749765							
R Square	0.987538595							
Adjusted R Square	0.984423243							
Standard Error	3.146830757							
Observations	6							
<b>ANOVA</b>								
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>			
Regression	1	3139.018126	3139.018126	316.9910869	5.84761E-05			
Residual	4	39.61017526	9.902543815					
Total	5	3178.628302						
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95.0%</i>	<i>Upper 95.0%</i>
Intercept	-11.48058902	2.929540005	-3.918905017	0.017263617	-19.61429603	-3.346882016	-19.61429603	-3.346882016
X Variable 1	13.39300057	0.75223643	17.80424351	5.84761E-05	11.30445742	15.48154373	11.30445742	15.48154373

$y = 13.393x - 11.481$   
 $R^2 = 0.9875$

# PHỤ LỤC XVI. KẾT QUẢ THỬ NGHIỆM GIỚI HẠN VI SINH VẬT VÀ GIỚI HẠN KIM LOẠI NẶNG



CHAN NAM TSS

## CÔNG TY CP DV KHOA HỌC CÔNG NGHỆ CHẤN NAM

VP: 80-82-84 Tháng Long, P. 4, Q. Tân Bình, Tp. HCM  
 PNM & TN: 156/29.31 Tô Hiến Thành, P.15, Quận 10, Tp. HCM  
 Điện thoại: 028.39911131 - 028.39911132 - Hotline: 0901372755  
 Email: info@channam.com.vn - Website: www.channam.com.vn



Số: 25040491/KQ

## KẾT QUẢ THỬ NGHIỆM

Mã số: 25040370/2504166

Tên khách hàng: **TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH**  
 Địa chỉ: 2 Dương Quang Trung, Phường 12, Quận 10, Thành phố Hồ Chí Minh  
 Ngày nhận mẫu: 16/04/2025 Thời gian thử nghiệm: 16-22/04/2025  
 Ngày trả kết quả: 23/04/2025  
 Tên mẫu: **KEM CHỨA RESVERATROL NIACINAMIDE, VITAMIN E**  
 Tình trạng mẫu: Mẫu đựng trong hũ nhựa kín

STT	CHỈ TIÊU	KẾT QUẢ	ĐƠN VỊ	PHƯƠNG PHÁP THỬ
01	Chì (Pb)	Không phát hiện (LOD=0,15)	mg/kg	H235 (ACM THA 05)
02	Arsen (As)	Không phát hiện (LOD=0,15)	mg/kg	H235 (ACM THA 05)
03	Thủy ngân (Hg)	Không phát hiện (LOD=0,1)	mg/kg	H235 (ACM THA 05)
04	Tổng số vi sinh vật đếm được:			
	Tổng số vi khuẩn hiếu khí ưa nhiệt trung bình (*)	< 10	CFU/g	ISO 21149:2017
	Tổng số nấm men, nấm mốc (*)	< 10	CFU/g	ISO 16212:2017
05	<i>Staphylococcus aureus</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 22718:2015
06	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 22717:2015
07	<i>Candida albicans</i>	Không phát hiện	/0,1g	ISO 18416:2015

Ghi chú: Chỉ tiêu số 04: < 10 CFU/g được xem là không phát hiện

Phụ trách PTN

Trần Thụy Thanh Thảo

TỔNG GIÁM ĐỐC



Lê Quốc Việt

- Kết quả này chỉ có giá trị trên mẫu thử / This testing result is only valid on tested sample
  - Thông tin mẫu do khách hàng cung cấp / Sample information was provided by the customer
  - (\*) Chỉ tiêu được VILAS công nhận / Item was accredited by VILAS
  - (†) Chỉ tiêu được Cục An Toàn Thực Phẩm (Bộ Y Tế) chỉ định / Item was assigned by Vietnam Food Administration (Ministry of Health)
- KPH: Không phát hiện / ND: Not detected, LOD: Giới hạn phát hiện / Limit of detection

BM 7.8/1 (01/03/2019)

Believe in CHAN NAM

**PHỤ LỤC XVII. PHƯƠNG PHÁP THỬ CÁC CHỈ TIÊU TRONG TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CỦA KEM BÔI DA CHỨA VITAMIN E, NIACINAMIDE, RESVERATROL**

**1. Tính chất cảm quan**

Thử bằng cảm quan, quan sát ở nơi đầy đủ ánh sáng, tránh ánh sáng trực tiếp, đánh giá màu sắc, mùi của chế phẩm.

**2. pH**

Cân 10 g kem cho vào becher 100 ml, thêm 50 ml nước đun sôi để nguội (không có khí CO<sub>2</sub>). Khuấy kỹ, tiến hành đo giá trị pH bằng pH kế.

**3. Đồng đều khối lượng**

Lấy 5 hũ kem. Cân khối lượng của một hũ. Mở hũ, lấy hết kem ra, cắt mở hũ để dễ dàng dùng bông lau sạch thuốc kem ở mặt trong, cân khối lượng của hũ. Hiệu số giữa hai lần cân là khối lượng của kem. Tiến hành tương tự với bốn hũ khác lấy ngẫu nhiên.

**4. Độ đồng nhất :**

Lấy 4 mẫu kem, mỗi mẫu khoảng 0,02 - 0,03 g, trải đều trên 4 phiến kính. Đẩy lên mỗi phiến kính bằng một phiến kính thứ hai và ép mạnh cho đến khi tạo thành vết tròn có đường kính khoảng 2 cm.

**5. Định tính vitamin E**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Dung môi khai triển: n-hexan- ether (90:10).

Dung dịch thử: Cân khoảng 1g kem tương đương 10 mg vitamin E, thêm 10 ml nước cất khuấy đều và cho vào bình lắc gạn. Thêm 5 ml n-hexan vào bình lắc gạn, thực hiện 3 lần lấy dịch chiết n-hexan. Lọc dịch chiết n-hexan vào chén sứ, cô trên bếp cách thủy cho đến khi dịch trong chén sứ còn khoảng 2 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg  $\alpha$ -tocopherol acetat chuẩn trong 2 ml n-hexan.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8,5 cm trên bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ở bước sóng 254 nm.

**6. Định tính niacinamide**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Bản mỏng: Silicagel F254.

Dung môi khai triển: nước- ethanol 96%- methylen clorid (4:45:48).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương 10 mg nicotinamide trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96% và nước, lắc kỹ và lọc. Dịch lọc pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg nicotinamid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96% và nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại với bước sóng 254 nm.

### 7. Định tính resveratrol

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Dung môi khai triển: chloroform– ethyl acetate– formic acid (2.5:1:0.1).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5mg resveratrol chuẩn trong 10 ml methanol.

Dung dịch thử: Hòa tan lượng chế phẩm tương đương 5 mg resveratrol trong 10 ml methanol, lắc kỹ và lọc.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8,5 cm trên bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ở bước sóng 254 nm.

### Định tính corticoid

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Bản mỏng: Silicagel 60 F254.

Dung môi khai triển: methylen clorid: methanol: nước (95 :5:0,2).

Dung dịch thử: Cân khoảng 5 g kem trong ống ly tâm, thêm 20 ml methanol, làm ấm mẫu trong bồn nước khoảng 10 phút , lắc mạnh bằng máy lắc. Ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/ phút trong 10 phút, sau đó để tù đông 10 phút. Làm bay hơi dung dịch trong suốt ở phần trên cho đến khi khô. Hòa tan cặn với 5ml methanol.

Dung dịch đối chiếu: 10 mg hydrocortison acetat, betamethason chuẩn vào bình định mức 10 ml. Thêm 5 ml methanol và siêu âm trong 5 phút, thêm methanol tới vạch.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8,5 cm trên bản mỏng. Lấy bản mỏng ra

để khô ngoài không khí và quan sát ở bước sóng 254 nm.

### **Định tính hydroquinon**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Bản mỏng: Silicagel 60 F254.

Dung môi khai triển: n-hexan: acetone (3:2).

Dung dịch thử: Cân chính xác 1,5 g mẫu vào becher 25 ml, thêm dần 15 ml ethanol 96% và khuấy đều. Chuyển vào bình định mức 25 ml, đặt vào bể siêu âm trong 10 phút, sau đó để nguội. Thêm ethanol 96% vào bình định mức, đặt vào bồn nước đá cho đến khi chất béo tách ra. Tiến hành lọc qua giấy lọc.

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác khoảng 0,05 g hydroquinon vào bình định mức 25 ml, thêm 5ml ethanol 96% để hòa tan. Thêm ethanol 96% đến vạch mức.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng khoảng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 8,5 cm trên bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ở bước sóng 254 nm.

### **8. Giới hạn kim loại nặng**

Xác định hàm lượng kim loại nặng bằng máy GF – AAS và FIAS – AAS, xử lý mẫu bằng lò vi sóng hoặc xử lý mẫu ướt/khô,... Lựa chọn phương pháp thử dựa trên bản chất của mẫu thử. Phương pháp được lựa chọn phải đảm bảo tiến hành trên lượng mẫu đủ để đánh giá được mẫu thử đáp ứng theo tiêu chuẩn.

### **9. Giới hạn vi sinh vật**

Phương pháp màng lọc hoặc phương pháp đĩa thạch. Lựa chọn phương pháp thử dựa trên nhiều yếu tố như bản chất của mẫu thử và giới hạn vi sinh vật cho phép. Phương pháp được lựa chọn phải đảm bảo tiến hành trên lượng mẫu đủ để đánh giá được mẫu thử đáp ứng theo tiêu chuẩn.