

Xây dựng công thức và quy trình điều chế kem gây tê chứa lidocain dùng trong thẩm mỹ

Thái Ngọc Trâm Anh, Ngô Châu Hải My, Nguyễn Thị Lệ Xuân, Nguyễn Thị Ánh Nguyệt*
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Các thủ thuật thẩm mỹ không xâm lấn ngày càng phổ biến, kéo theo nhu cầu sử dụng các chế phẩm gây tê tại chỗ nhằm giảm đau và nâng cao sự thoải mái cho người sử dụng. Lidocain là hoạt chất gây tê hiệu quả, an toàn, nhưng một số sản phẩm hiện có trên thị trường có thời gian khởi phát tác dụng chậm. **Mục tiêu:** Thiết lập công thức, xây dựng quy trình bào chế và đề xuất tiêu chuẩn cơ sở cho kem bôi da chứa lidocain ứng dụng trong thẩm mỹ. **Phương pháp nghiên cứu:** Kem được điều chế bằng phương pháp nóng chảy - nhũ hóa tạo nhũ tương D/N. Tỷ lệ pha dầu, loại và nồng độ chất nhũ hóa và chất hỗ trợ trong công thức được lựa chọn qua các chỉ tiêu: cảm quan, pH, độ bền pha, độ đồng nhất và độ dày mỏng. Hàm lượng lidocain trong chế phẩm được xác định bằng phương pháp UV-Vis. **Kết quả:** Công thức tối ưu gồm: lidocain hydrochlorid 7%, dầu cọ 12.5%, Olivem 1000 2.5%, cetyl alcol 5%, lanolin 5%, Emarol H40 10%, glycerin 5%, propylen glycol 10%. **Phương pháp định lượng UV-Vis (263 nm)** tuyến tính tốt ($R^2 = 0.9979$), độ chính xác RSD = 1.35% và độ đúng 99.59%. Kem thành phẩm đạt chỉ tiêu cơ sở, giải phóng lidocain in vitro đạt 96.8 $\mu\text{g/mL}$ sau 90 phút và ổn định trong 3 tháng ở nhiệt độ phòng. **Kết luận:** Kem gây tê lidocain 7% được bào chế ổn định, có tiềm năng ứng dụng trong da liễu và thẩm mỹ.

Từ khóa: lidocain 7%, kem bôi da, gây tê tại chỗ, thẩm mỹ

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, các thủ thuật thẩm mỹ không xâm lấn hoặc ít xâm lấn như tiêm filler, laser, vi kim (microneedling) và peel hóa học ngày càng được áp dụng rộng rãi nhờ tính an toàn và thời gian hồi phục ngắn. Tuy nhiên, phần lớn các thủ thuật này vẫn gây cảm giác đau hoặc khó chịu cho người sử dụng, từ đó ảnh hưởng đến trải nghiệm điều trị và hiệu quả thực hiện thủ thuật. Vì vậy, các chế phẩm gây tê tại chỗ đóng vai trò quan trọng trong việc giảm đau, tăng sự thoải mái cho khách hàng và hỗ trợ quá trình thao tác của nhân viên y tế [1, 2].

Trong số các thuốc gây tê tại chỗ, lidocain là hoạt chất được sử dụng phổ biến nhờ đặc tính khởi phát tác dụng nhanh, hiệu lực ổn định và độ an toàn tương đối cao. Lidocain thuộc nhóm amid, có cơ chế ức chế kênh natri phụ thuộc điện thế trên màng tế bào thần kinh, từ đó ngăn chặn dẫn truyền xung động đau [3, 4]. Hoạt chất này được bào chế dưới nhiều dạng khác nhau như dung dịch tiêm, gel, xịt, miếng dán và kem bôi ngoài da. Trong đó, dạng kem được đánh giá là phù hợp cho các thủ thuật thẩm mỹ nhờ khả năng phân bố đồng đều trên da, dễ sử dụng và hạn chế tác dụng toàn thân [5]. Tuy nhiên, một số chế phẩm gây tê bôi ngoài da hiện có trên thị trường

vẫn tồn tại hạn chế nhất định, điển hình là thời gian khởi phát tác dụng chậm hoặc yêu cầu băng kín để tăng hấp thu qua da [2, 6]. Do đó, việc nghiên cứu phát triển công thức kem lidocain với độ ổn định tốt và khả năng giải phóng hoạt chất hiệu quả là cần thiết nhằm nâng cao hiệu quả gây tê trong thực hành thẩm mỹ.

Từ cơ sở đó, nghiên cứu “Xây dựng công thức và quy trình điều chế kem gây tê chứa lidocain” được thực hiện nhằm thiết lập công thức tối ưu, xây dựng quy trình bào chế và đề xuất tiêu chuẩn cơ sở cho chế phẩm kem gây tê dùng trong lĩnh vực da liễu và thẩm mỹ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, nguyên vật liệu và trang thiết bị nghiên cứu

Hóa chất: Lidocain hydrochlorid (Shaanxi Bloom Tech Co., Ltd., Trung Quốc); lidocain hydrochlorid chuẩn (tinh khiết 93.4% - Viện Kiểm nghiệm thuốc TP. Hồ Chí Minh). Các tá dược sử dụng trong nghiên cứu gồm: dầu cọ (Sigma-Aldrich), Olivem 1,000 (Hallstar, Italia), cetyl alcohol, cetostearyl alcohol, lanolin (Aromazone), propylen glycol (SK Picglobal, Hàn Quốc), glycerin, Cremophor RH40 (BASF, Đức),

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ánh Nguyệt

Email: nguyetnta@hiu.vn

Emarol H40 (Cisme, Italy), Nipagin M và BHT. Các dung môi và hóa chất khác sử dụng trong nghiên cứu đều đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất.

Thiết bị: Các thiết bị sử dụng trong nghiên cứu bao gồm máy quang phổ UV-Vis V630 (Shimadzu, Nhật Bản), máy khuấy đĩa IKARW28 digital package (IKA, Đức), máy khuấy từ gia nhiệt VELP Scientifica (Ý), bể siêu âm Elmasonic S100H (Đức), máy đo pH để bàn SevenCompact S220 (Mettler Toledo, Thụy Sĩ) và cân phân tích Precisa XB220A (Thụy Sĩ).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết lập công thức và quy trình điều chế kem lidocain

Kem lidocain được bào chế dưới dạng nhũ tương D/N bằng phương pháp nóng chảy - nhũ hóa. Các thành phần pha dầu được gia nhiệt ở khoảng 65 - 70°C đến khi chảy lỏng hoàn toàn. Pha nước được chuẩn bị riêng bằng cách hòa tan lidocain cùng các tá dược tan trong nước và gia nhiệt ở nhiệt độ cao hơn pha dầu 3 - 5°C. Sau đó, pha dầu được thêm từ từ vào pha nước dưới khuấy trộn cơ học với tốc độ 1,500 vòng/phút trong 5 phút để tạo hệ nhũ tương đồng nhất. Hỗn hợp tiếp tục được khuấy đến khi nguội và hình thành kem hoàn chỉnh.

Để xác định công thức tối ưu, các yếu tố được khảo sát theo phương pháp thay đổi từng yếu tố trong khi giữ cố định các thành phần còn lại. Trong toàn bộ quá trình khảo sát, các thành phần cố định gồm lidocain hydrochlorid 7%, propylen glycol 10%, Nipagin M 0.1%, BHT 0.02% và chất tạo mùi 0.1%. Hàm lượng lidocain 7% được lựa chọn nhằm tạo gradient nồng độ đủ lớn để thúc đẩy khuếch tán qua da, góp phần rút ngắn thời gian khởi phát tác dụng gây tê. Các nội dung khảo sát bao gồm:

- Khảo sát tỷ lệ pha dầu: đánh giá ảnh hưởng của tổng hàm lượng pha dầu ở các mức 15%, 20%, 25%, 30% và 35%.
- Khảo sát tỷ lệ các thành phần trong pha dầu: thay đổi tỷ lệ giữa dầu cọ, Olivem 1000, cetyl alcohol và lanolin nhằm đánh giá ảnh hưởng đến độ ổn định và cấu trúc kem.
- Khảo sát loại và nồng độ chất nhũ hóa: so sánh hai chất nhũ hóa Cremophor RH40 và Emarol H40 (5 - 12.5%).
- Khảo sát chất hỗ trợ: Đánh giá sự phối hợp giữa propylen glycol 10% với glycerin hoặc PEG 400 ở các nồng độ 5% và 10%.

Mỗi công thức khảo sát được tiến hành 2 lần, sau khi bào chế được đánh giá thông qua các chỉ tiêu chất lượng gồm cảm quan (màu sắc, thể chất), độ bền pha, độ đồng nhất, khả năng rửa sạch và độ

dàn mỏng. Độ bền pha được đánh giá bằng phương pháp ly tâm ở 4000 vòng/phút trong 30 phút, trong khi độ dàn mỏng được xác định bằng phương pháp đo diện tích lan trải của mẫu kem dưới tải trọng xác định, số liệu (nếu có) lấy kết quả trung bình.

2.3.2. Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng lidocain hydrochlorid

Hàm lượng lidocain hydrochlorid trong chế phẩm được xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại - khả kiến (UV-Vis).

Dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng lidocain chuẩn trong ethanol tuyệt đối để thu được dung dịch gốc có nồng độ thích hợp, sau đó pha loãng thành các dung dịch chuẩn trong khoảng nồng độ 20 - 300 µg/mL. Bước sóng hấp thụ cực đại (λ_{max}) của lidocain được xác định bằng cách quét phổ trong khoảng 200 - 400 nm.

Dung dịch mẫu được chuẩn bị bằng cách cân chính xác khoảng 1.43 g kem (tương đương khoảng 100 mg lidocain hydrochlorid), hòa tan trong ethanol tuyệt đối và siêu âm trong 10 - 15 phút nhằm chiết hoàn toàn hoạt chất ra khỏi nền tá dược. Dung dịch sau đó được định mức, lọc qua màng lọc 0.45 µm và pha loãng đến nồng độ phù hợp để đo hấp thụ.

Phương pháp phân tích được thẩm định theo các tiêu chí bao gồm: tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác và độ đúng theo hướng dẫn thẩm định phương pháp phân tích của ICH [7]. Tính tuyến tính được đánh giá thông qua đường chuẩn trong khoảng nồng độ khảo sát. Độ chính xác được xác định thông qua độ lặp lại của sáu mẫu phân tích độc lập. Độ đúng được đánh giá bằng thử nghiệm phục hồi ở ba mức nồng độ 80%, 100% và 120% so với hàm lượng danh định.

2.3.3. Đánh giá chất lượng và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở

Ba mẫu kem được bào chế theo công thức tối ưu và tiến hành đánh giá các chỉ tiêu chất lượng gồm cảm quan, pH, độ bền pha, độ đồng nhất, độ dàn mỏng và hàm lượng lidocain hydrochlorid. Giá trị pH của chế phẩm được đo bằng máy đo pH đã hiệu chuẩn, trong khi độ dàn mỏng được xác định bằng phương pháp lan trải giữa hai bản kính dưới tải trọng xác định.

Khả năng giải phóng hoạt chất được khảo sát bằng phương pháp khuếch tán qua màng bán thấm túi colodion (Sigma-Aldrich) theo mô hình khuếch tán *in vitro* thường được sử dụng để đánh giá sự giải phóng dược chất từ các dạng bán rắn dùng ngoài da. Một lượng kem xác định được đặt vào túi colodi-

on đã được hydrat hóa trước, sau đó nhúng vào 21 mL dung dịch đệm phosphat pH 7.4. Hệ thống được duy trì ở nhiệt độ $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ và khuấy ở tốc độ 250 vòng/phút nhằm mô phỏng điều kiện bề mặt da. Mẫu dung dịch được lấy tại các thời điểm khác nhau trong khoảng 0 - 90 phút và định lượng lidocain bằng phương pháp UV-Vis.

Độ ổn định của chế phẩm được đánh giá bằng cách bảo quản kem ở điều kiện nhiệt độ phòng và theo dõi các chỉ tiêu chất lượng theo thời gian. Các thông số như cảm quan, pH, độ đàn mỏng và hàm lượng lidocain hydrochlorid được đánh giá lại sau 1 tháng và 3 tháng bảo quản nhằm xác định sự thay đổi của chế phẩm theo thời gian.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thiết lập công thức và quy trình điều chế kem bôi da chứa lidocain

3.1.1. Khảo sát tỷ lệ pha dầu

Các công thức kem được bào chế với tổng tỷ lệ pha dầu từ 15 - 35%. Kết quả đánh giá được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng của tỷ lệ pha dầu đến đặc tính kem

Công thức	F1	F2	F3	F4	F5
Pha dầu (%)	15	20	25	30	35
Cảm quan	mềm	mềm	mềm, sệt	sệt	đặc
Độ bền pha	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Độ đồng nhất	(- -)	(- -)	(-)	(-)	(- -)
Khả năng rửa sạch	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Độ đàn mỏng (cm^2)	42.91	38.90	26.42	20.83	18.86

Chú thích:

Độ bền pha: Không tách lớp (+), Tách lớp ít (-), Tách lớp nhiều (- -)

Độ đồng nhất: Không có tiểu phân (+), tiểu phân ít (-), tiểu phân nhiều (- -)

Khả năng rửa sạch: Rửa sạch (+), Không sạch (-)

Khi tăng tỷ lệ pha dầu từ 15% lên 25%, hệ kem trở nên ổn định hơn và độ đàn mỏng giảm dần. Khi tăng lên 30-35%, kem trở nên đặc hơn và khả năng

rửa sạch giảm. Công thức F3 (25% pha dầu) cho thể chất mềm, sệt và khả năng lan trải phù hợp, nên được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

3.1.2. Khảo sát tỷ lệ các thành phần trong pha dầu

Sau khi chọn tổng pha dầu 25%, tỷ lệ các thành phần trong pha dầu được khảo sát nhằm xác định cấu trúc hệ kem phù hợp. Kết quả trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng tỷ lệ các thành phần pha dầu

Công thức	F6	F7	F8	F3	F9
Tỷ lệ (Dầu cọ: Olivem 1000 : Cetyl alcohol : Lanolin)	6:0:2:2	6:2:0:2	5:2:1:2	5:1:2:2	4:2:2:2
Cảm quan	mềm	mềm	mềm	mềm, sệt	sệt
Độ bền pha	(--)	(--)	(-)	(-)	(--)
Độ đồng nhất	(- -)	(- -)	(-)	(-)	(- -)
Khả năng rửa sạch	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Độ đàn mỏng (cm^2)	40.72	37.14	35.31	26.42	23.87

Chú thích:

Độ bền pha: Không tách lớp (+), Tách lớp ít (-), Tách lớp nhiều (- -)

Độ đồng nhất: Không có tiểu phân (+), tiểu phân ít (-), tiểu phân nhiều (- -)

Khả năng rửa sạch: Rửa sạch (+), Không sạch (-)

Khi tỷ lệ dầu cọ cao (F6-F7), kem có thể chất mềm và độ đàn mỏng lớn nhưng độ bền pha và độ đồng nhất kém. Khi giảm dầu cọ xuống 12.5% (F3, F8), thể chất kem ổn định hơn và độ

dàn mỏng nằm trong khoảng phù hợp. Trong các công thức khảo sát, F3 (5:1:2:2) cho thể chất mềm sệt và khả năng lan trải tốt nên được lựa chọn.

3.1.3. Khảo sát loại và tỷ lệ chất nhũ hóa

Hai chất nhũ hóa Cremophor RH40 và Emarol H40 được khảo sát ở các nồng độ khác nhau. Kết quả trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của chất nhũ hóa

Công thức	F3	F10	F11	F12	F13	F14	F15
Cremophor RH40 (%)	5	7.5	10	-	-	-	-
Emarol H40 (%)	-	-	-	5	7.5	10	12.5
Cảm quan	mềm, sệt	sệt	đặc	đặc	mềm, mịn	sệt, mịn	mềm
Độ bền pha	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(--)
Độ đồng nhất	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Độ đàn mỏng (cm ²)	26.42	27.32	29.73	24.64	35.93	28.75	35.22

Chú thích:

Độ bền pha: Không tách lớp (+), Tách lớp ít (-), Tách lớp nhiều (- -)

Độ đồng nhất: Không có tiểu phân (+), tiểu phân ít (-), tiểu phân nhiều (- -)

Khả năng rửa sạch: Rửa sạch (+), Không sạch (-)

Các công thức sử dụng Cremophor RH40 vẫn xuất hiện tách lớp nhẹ ở các nồng độ khảo sát. Trong khi đó, Emarol H40 cho hệ kem đồng nhất và ổn

định hơn. Ở nồng độ 10% (F16), kem đạt độ bền pha (+), độ đồng nhất (+) và độ đàn mỏng phù hợp, do đó được lựa chọn cho công thức tối ưu.

3.1.4. Khảo sát chất hỗ trợ

Ảnh hưởng của glycerin và PEG 400 được khảo sát trong công thức nền F16. Kết quả trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4. Ảnh hưởng của chất hỗ trợ

Công thức	F14	F16	F17	F18	F19
Chất hỗ trợ	Glycerin 5%	Glycerin 10%	PEG 400 5%	PEG 400 10%	Propylen glycol 15%
Cảm quan	mềm, mịn, sệt	mềm	mềm	mềm	mềm, mịn, đặc sệt
Khả năng rửa sạch	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
Độ đàn mỏng (cm ²)	28.72	34.39	84.77	93.10	37.03

Chú thích: Khả năng rửa sạch: Rửa sạch (+), Không sạch (-)

Các công thức chứa PEG 400 (F17, F18) tạo hệ kem mềm lỏng, độ đàn mỏng rất cao và khả năng rửa sạch không đạt yêu cầu. Khi sử dụng glycerin (F14, F16), kem có thể chất mềm mịn và khả năng rửa sạch tốt. Việc tăng glycerin từ 5% lên 10% làm

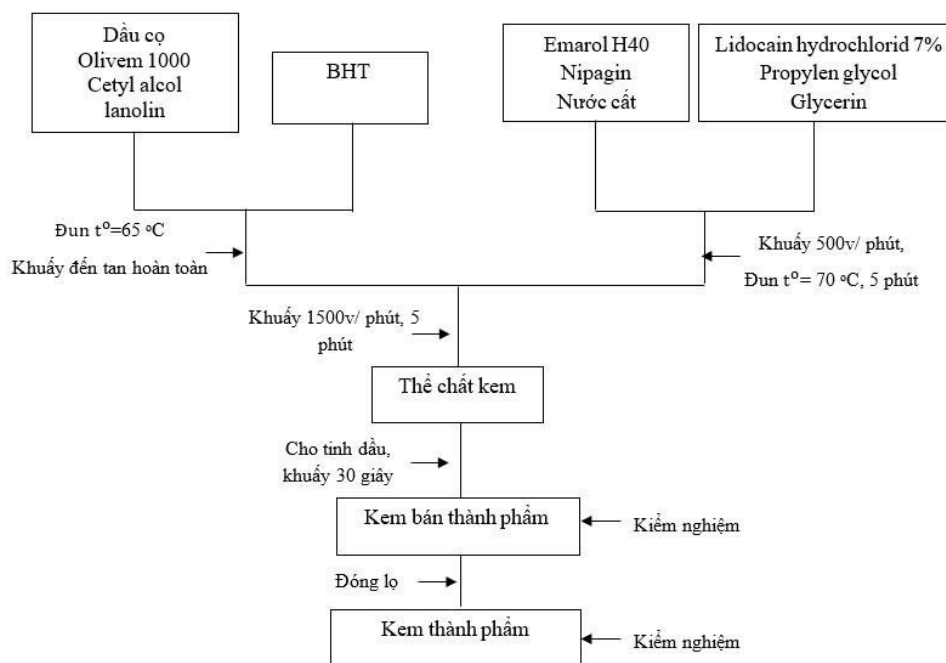
tăng độ đàn mỏng nhưng không cải thiện rõ rệt cảm quan. Công thức F14 (PG 10% kết hợp glycerin 5%) cho sự cân bằng tốt giữa thể chất, khả năng lan trải và tính ổn định nên được lựa chọn làm công thức tối ưu.

3.1.5. Công thức và quy trình bào chế kem bôi da chứa lidocain

Dựa trên kết quả của các khảo sát trên, công thức F14 được xác định là công thức tối ưu chứa 7 g lidocain hydrochlorid và các thành phần tá dược bao gồm: dầu cọ 12.5 g, Olivem 1,000 2.5 g, cetyl alcohol 5 g, lanolin

5 g, Emarol H40 10 g, propylen glycol 10 g, glycerin 5 g, Nipagin M 0.1 g, BHT 0.02 g, hương liệu 0.1 g, nước cất vừa đủ 100 g.

Kem được bào chế bằng phương pháp nóng chảy - nhũ hóa, quy trình được thực hiện theo sơ đồ như Hình 1.



Hình 1. Sơ đồ quy trình điều chế kem bôi da chứa lidocain 7%

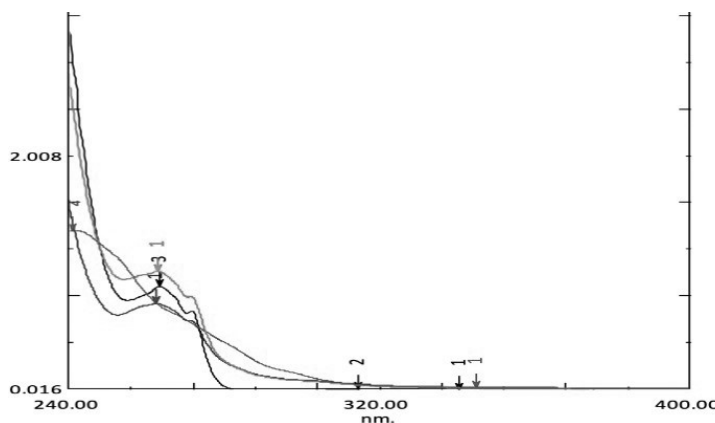
3.2. Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng lidocain hydrochlorid trong kem bôi da

Hàm lượng lidocain hydrochlorid trong chế phẩm được xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại - khả kiến (UV-Vis).

3.2.1. Tính đặc hiệu

Phổ hấp thụ UV-Vis của dung dịch placebo, dung dịch

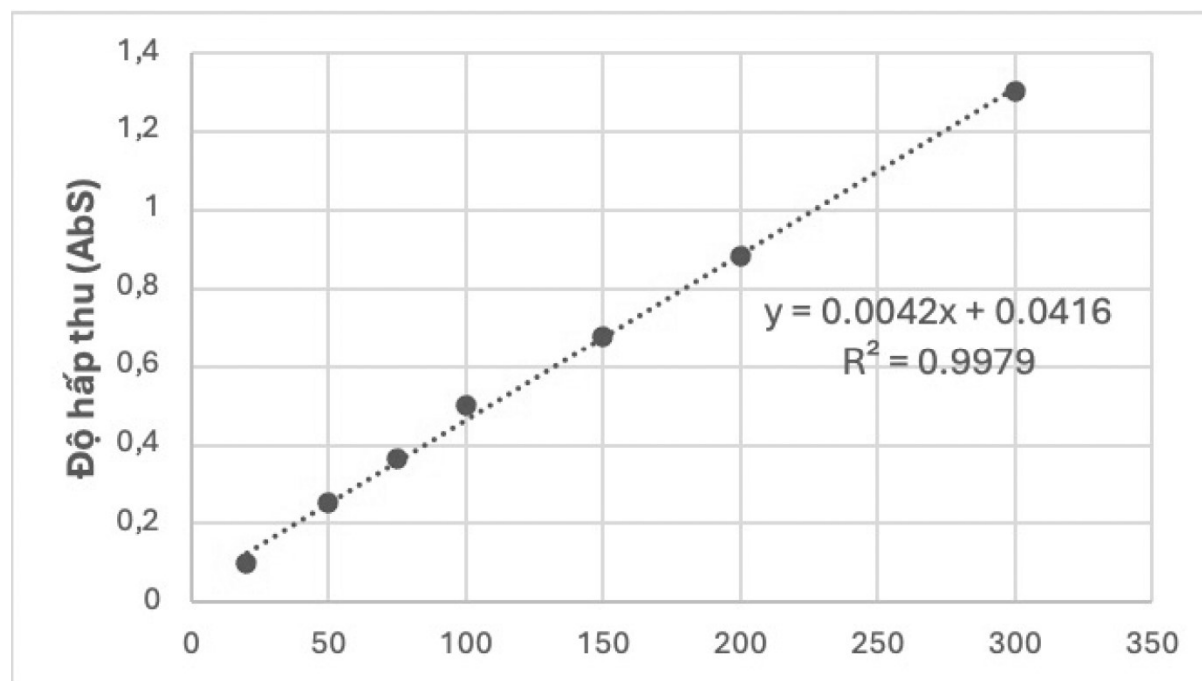
chuẩn và dung dịch mẫu thử được khảo sát trong khoảng bước sóng 200 - 400 nm. Kết quả cho thấy dung dịch placebo không xuất hiện đỉnh hấp thụ đặc trưng trong vùng khảo sát, trong khi dung dịch chuẩn và dung dịch mẫu thử đều có đỉnh hấp thụ cực đại tại bước sóng 263 nm. Điều này chứng tỏ các tá dược trong nền kem không gây nhiễu tại bước sóng định lượng.



Hình 2. Phổ UV-Vis của: Kem placebo, lidocain chuẩn, mẫu thử kem chứa lidocain và mẫu thử thêm lidocain chuẩn

3.2.2. Tính tuyến tính

Đường chuẩn được thiết lập trong khoảng nồng độ 20 - 300 µg/mL.



Hình 2. Tính tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thụ của dung dịch lidocain chuẩn

Kết quả cho thấy mối tương quan tuyến tính tốt giữa nồng độ và độ hấp thụ với phương trình hồi quy: $\hat{y} = 0.0042x + 0.0416$. Đánh giá bằng trắc nghiệm F và t cho thấy các hệ số a, b đều có ý nghĩa. Hệ số tương quan đạt $R^2 = 0.9979$, chứng tỏ

phương pháp có tính tuyến tính tốt trong khoảng nồng độ khảo sát. Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) lần lượt là 2.36 µg/mL và 7.14 µg/mL, cho thấy phương pháp có độ nhạy phù hợp để định lượng lidocain trong chế phẩm kem.

3.2.3. Độ chính xác và độ đúng

Kết quả thực nghiệm để đánh giá độ chính xác và độ đúng của phương pháp định lượng lidocain trong ken bôi da được trình bày trong Bảng 5 và Bảng 6.

Bảng 5. Độ chính xác của quy trình định lượng lidocain trong kem bôi da

Mẫu	Lượng kem (g)	Abs	C (µg/mL)	Hàm lượng lidocain trong kem bôi da (%)
1	1.4315	0.9096	206.67	7.02
2	1.4277	0.8907	202.17	6.90
3	1.4302	0.9048	205.52	6.99
4	1.4303	0.8867	201.21	6.85
5	1.4282	0.8956	203.33	6.93
6	1.4325	0.8767	198.83	6.77

Bảng 6. Độ đúng quy trình định lượng lidocain trong kem bôi da

Mức	Mẫu	Lượng kem nền (g)	Lidocain chuẩn thêm (mg)	Abs	Lidocain chuẩn tìm lại (mg)	Tỉ lệ phục hồi (%)
80%	1	1.0036	56.1	0.5064	56.0	99.80
	2	1.0141	56.1	0.5066	56.0	99.84
	3	1.0204	56.2	0.5135	56.8	101.02
100%	4	1.0138	70.2	0.6228	68.9	98.08
	5	1.0208	69.8	0.6325	69.9	100.18
	6	1.0035	70.2	0.6281	69.4	98.92
120%	7	1.0147	84.4	0.7627	84.3	99.91
	8	1.0215	84.2	0.7517	83.1	98.70
	9	1.0181	84.0	0.7585	84.0	99.83

Độ chính xác được đánh giá thông qua 6 mẫu thử độc lập, cho giá trị hàm lượng lidocain trung bình trong kem đạt 6.91% với độ lệch chuẩn tương đối RSD là 1.35% ($\leq 2\%$). Độ đúng của phương pháp được xác định bằng thử nghiệm phục hồi ở ba mức nồng độ 80%, 100% và 120%. Kết quả cho thấy tỷ lệ phục hồi dao động từ 98.08% đến 101.02%, giá trị trung bình đạt 99.59% ($RSD = 0.88\% < 2\%$). Các kết quả thẩm định cho thấy phương pháp UV-Vis tại bước sóng 263 nm có độ đặc hiệu, tuyến tính, độ chính xác và độ đúng đạt yêu cầu. Do đó, phương pháp này phù hợp để định lượng lidocain

trong chế phẩm kem bôi da và có thể áp dụng trong kiểm nghiệm chất lượng sản phẩm.

3.3. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và đánh giá chất lượng kem bôi da

3.3.1. Đánh giá tiêu chuẩn cơ sở

Các mẫu kem được bào chế theo công thức và quy trình hoàn thiện đã được kiểm tra chất lượng dựa trên các tiêu chuẩn cơ sở dự kiến. Kết quả kiểm chứng và đánh giá theo dự thảo tiêu chuẩn cơ sở được trình bày trong Bảng 7 cho thấy thành phần công thức và qui trình bào chế có tính ổn định.

Bảng 7. Kết quả đánh giá 03 mẫu thành phẩm, cỡ mẫu 100g của công thức F14

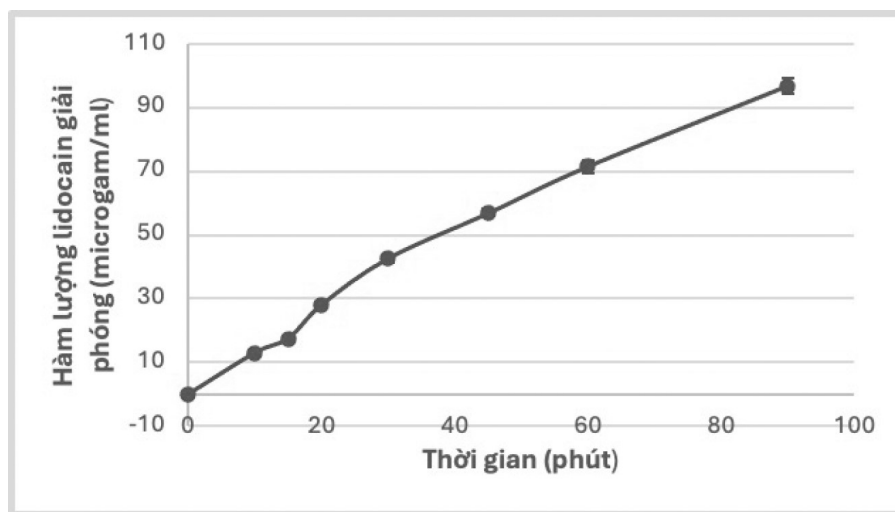
Độ bền pha	Yêu cầu	Kết quả			Mẫu chứng
		Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	
Cảm quan	Kem có màu trắng, sệt, mềm, mịn, đồng nhất	Đạt	Đạt	Đạt	
pH	4.5 - 5.5	5.13 (đạt)	5.11 (đạt)	5.08 (đạt)	5.37 (đạt)
Độ bền pha	Không bị biến đổi hình thức bên ngoài, không bị tách pha	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng nhất	3 trong 4 tiêu bản không thấy các tiểu phân	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ dày mỏng	25 - 35 cm ²	28.26	28.80	29.62	26.86
Định lượng hàm lượng lidocain (%)	90 - 110% hàm lượng ghi trên nhãn (7%)	6.86 (98.0%)	6.96 (99.43%)	7.01 (100.14%)	-

3.3.2. Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất *in vitro*

Kết quả định lượng hàm lượng lidocain giải phóng qua màng theo thời gian của kem bôi da chứa lidocain 7% được trình bày trong Hình 3.

Kết quả khảo sát cho thấy lidocain có khả năng khuếch tán qua màng bán thấm và lượng giải phóng tăng theo thời gian. Trong giai đoạn đầu (10-20 phút), lượng hoạt chất giải phóng còn

thấp, dao động khoảng 0.74 - 1.93%. Từ 30 đến 60 phút, hàm lượng lidocain khuếch tán tăng rõ rệt, đạt khoảng 2.48 - 4.42%. Sau 90 phút, lượng hoạt chất giải phóng trung bình đạt 96.80 $\mu\text{g/mL}$, tương ứng khoảng 5.78% so với lượng hoạt chất có trong mẫu thử. Điều này cho thấy chế phẩm có khả năng giải phóng lidocain để phát huy tác dụng gây tê tại chỗ.



Hình 3. Đồ thị giải phóng hoạt chất của kem lidocain 7% theo thời gian

3.3.3. Độ ổn định theo thời gian

Sau thời gian bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 3 tháng, các chỉ tiêu cảm quan của chế phẩm không thay đổi đáng kể; kem vẫn giữ màu trắng, thể chất mềm và đồng nhất, không xuất hiện hiện tượng tách lớp. Giá trị pH dao động nhẹ nhưng vẫn nằm trong khoảng cho phép (4.5 - 5.5). Độ dày mỏng duy trì ổn định trong khoảng 28.89 - 29.37 cm^2 . Hàm lượng lidocain giảm nhẹ theo thời gian từ 99.21% ban đầu xuống 97.07% sau 1 tháng và 92.84% sau 3 tháng, nhưng vẫn nằm trong giới hạn chấp nhận (90 - 110%). Kết quả cho thấy chế phẩm kem lidocain 7% có độ ổn định tương đối tốt trong điều kiện bảo quản khảo sát và vẫn đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng sau 3 tháng theo dõi.

4. BÀN LUẬN

Mục tiêu của nghiên cứu là xây dựng công thức và quy trình bào chế kem bôi da chứa lidocain hydroclorid có cấu trúc ổn định, thể chất phù hợp và khả năng giải phóng hoạt chất đáp ứng yêu cầu gây tê bề mặt trong các thủ thuật thẩm mỹ. Để đạt được mục tiêu này, các yếu tố quan trọng của hệ nhũ tương như tỷ lệ pha dầu, thành phần pha dầu, loại và nồng độ chất nhũ hóa, cũng như thành phần chất hỗ trợ đã được khảo

sát nhằm lựa chọn công thức tối ưu.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ pha dầu có ảnh hưởng rõ rệt đến đặc tính vật lý của hệ kem. Khi tăng tỷ lệ pha dầu từ 15% lên 25%, hệ nhũ tương trở nên ổn định hơn và thể chất kem chuyển dần sang dạng sệt, mềm mịn. Sự gia tăng pha dầu góp phần hình thành mạng lưới cấu trúc trong hệ nhũ tương, giúp cải thiện độ bền pha và hạn chế hiện tượng tách lớp. Tuy nhiên, khi hàm lượng pha dầu tiếp tục tăng lên 30 - 35%, kem trở nên đặc hơn và độ dày mỏng giảm đáng kể, dẫn đến khả năng lan trải trên da kém thuận lợi. Hiện tượng này phù hợp với đặc điểm chung của các hệ nhũ tương D/N trong đó sự gia tăng hàm lượng pha phân tán thường làm tăng độ nhớt của hệ và giảm khả năng lan trải của chế phẩm [8]. Vì vậy, mức pha dầu 25% được lựa chọn vì tạo được sự cân bằng giữa độ ổn định của hệ và tính chất cảm quan khi sử dụng.

Thành phần pha dầu cũng đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành cấu trúc của kem. Trong công thức nghiên cứu, dầu cọ được sử dụng làm thành phần pha dầu chính nhờ khả năng tạo thể chất mềm mại và tương thích tốt với da. Cetyl alcohol là alcohol béo thường được sử dụng trong các chế phẩm bán rắn nhằm tăng độ đặc và cải thiện độ ổn định của hệ

nhũ tương, trong khi lanolin có khả năng tạo màng giữ ẩm và cải thiện cảm giác khi bôi da. Sự phối hợp các tá dược này với tỷ lệ thích hợp giúp hình thành cấu trúc kem ổn định và có độ đồng nhất tốt. Kết quả thực nghiệm cho thấy tỷ lệ dầu cọ : Olivem 1000 : cetyl alcohol : lanolin = 5 : 1 : 2 : 2 tạo được hệ kem có độ ổn định cao, không tách lớp và có độ đàn mỏng phù hợp với chế phẩm bôi ngoài da.

Trong hệ nhũ tương D/N, chất nhũ hóa có vai trò quyết định đến sự hình thành và độ bền của hệ phân tán. Kết quả khảo sát cho thấy Emarol H40 tạo hệ nhũ tương ổn định hơn so với Cremophor RH40 trong điều kiện nghiên cứu. Emarol H40 là chất hoạt động bề mặt không ion có giá trị HLB cao, phù hợp để tạo hệ nhũ tương D/N. Khi sử dụng ở nồng độ thích hợp, chất nhũ hóa này giúp giảm sức căng bề mặt giữa pha dầu và pha nước, đồng thời tạo lớp màng bao quanh các giọt pha dầu, giúp hệ nhũ tương duy trì trạng thái phân tán ổn định. Trong nghiên cứu này, nồng độ Emarol H40 ở mức 10% cho thấy hiệu quả nhũ hóa tốt nhất, hệ kem đạt độ bền pha cao và duy trì được độ đồng nhất trong quá trình đánh giá.

Bên cạnh đó, vai trò của các tá dược hỗ trợ trong công thức cũng ảnh hưởng đến đặc tính của chế phẩm. Propylen glycol được sử dụng với vai trò dung môi hòa tan lidocain và phối hợp đồng đều các thành phần của pha nước, đồng thời là chất tăng cường thẩm qua da. Tá dược này có khả năng làm thay đổi cấu trúc lipid của lớp sừng và tăng độ hòa tan của hoạt chất trong pha nước, từ đó tạo gradient nồng độ thuận lợi giữa chế phẩm và bề mặt da, giúp cải thiện quá trình khuếch tán của lidocain qua hàng rào biểu bì [9, 10]. Glycerin được sử dụng như một chất giữ ẩm nhằm cải thiện cảm giác khi sử dụng và hạn chế mất nước qua da. Kết quả khảo sát cho thấy sự phối hợp propylen glycol 10% và glycerin 5% tạo được hệ kem có thể chất mềm mịn, khả năng lan trải phù hợp và dễ rửa sạch.

Ngoài các đặc tính vật lý, khả năng giải phóng hoạt chất cũng là yếu tố quan trọng quyết định hiệu quả gây tê của chế phẩm. Kết quả thử nghiệm khuếch tán in vitro qua màng bán thấm cho thấy lượng lidocain giải phóng tăng dần theo thời gian, đạt giá trị khoảng 96.8 µg/mL sau 90 phút khảo sát. Mặc dù tỷ lệ giải phóng so với tổng lượng hoạt chất trong chế phẩm không cao, nhưng đây là đặc điểm thường gặp của các hệ nhũ tương bán rắn. Trong các hệ này, hoạt chất cần khuếch tán từ pha nội của hệ nhũ tương ra bề mặt trước khi đi qua màng khuếch tán [9]. Kết quả này tương đối tương đồng với một số nghiên cứu về kem lidocain đã công bố. Sarheed và cộng sự (2020) khi nghiên cứu hệ nanoemulsion chứa lidocain hy-

drochlorid ghi nhận sự giải phóng dược chất tăng dần theo thời gian khuếch tán và phụ thuộc mạnh vào cấu trúc của hệ nhũ tương [11]. Trong khi đó, Zhao và cộng sự (2018) khi sử dụng hệ nanostructured lipid carriers cho thấy tốc độ thẩm qua da cao hơn đáng kể so với lidocain dạng tự do, chứng minh rằng cấu trúc hệ dẫn truyền có ảnh hưởng lớn đến khả năng phân bố và khuếch tán của dược chất [12]. Ngoài ra, một số nghiên cứu về các chế phẩm gây tê thương mại cũng cho thấy thời gian phát huy tác dụng của lidocain thường phụ thuộc vào khả năng giải phóng và thẩm qua da. Ví dụ, kem EMLA chứa lidocain và prilocain cần thời gian tiếp xúc từ 30-60 phút để đạt hiệu quả gây tê tối ưu [13]. So với chế phẩm này, kết quả giải phóng hoạt chất của công thức nghiên cứu cho thấy lượng lidocain khuếch tán tương đối ổn định trong khoảng thời gian khảo sát, chứng tỏ khả năng cung cấp hoạt chất liên tục tại bề mặt da. Điều này có ý nghĩa quan trọng vì đối với các chế phẩm gây tê tại chỗ, chỉ cần một lượng hoạt chất khuếch tán đủ lớn tại vị trí tác dụng để phong bế các kênh natri trên màng tế bào thần kinh ngoại vi, từ đó làm gián đoạn quá trình dẫn truyền xung thần kinh và tạo cảm giác tê [14].

Nhìn chung, các kết quả nghiên cứu cho thấy việc lựa chọn hợp lý thành phần pha dầu, chất nhũ hóa và các tá dược hỗ trợ đã giúp xây dựng được công thức kem lidocain có cấu trúc ổn định, cảm quan phù hợp và khả năng giải phóng hoạt chất đáp ứng yêu cầu gây tê bề mặt. Công thức F14 từ nghiên cứu có tiềm năng ứng dụng trong các chế phẩm gây tê bề mặt phục vụ lĩnh vực da liễu và thẩm mỹ.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công công thức và quy trình bào chế kem bôi da chứa lidocain 7% dạng nhũ tương D/N. Công thức tối ưu F14 sử dụng các tá dược phù hợp như dầu cọ, lanolin, Emarol H40 kết hợp với propylen glycol và glycerin, tạo chế phẩm có thể chất mềm mịn, ổn định và đáp ứng các tiêu chuẩn cơ sở về cảm quan, pH, độ bền pha và hàm lượng hoạt chất. Phương pháp định lượng lidocain bằng quang phổ UV-Vis được xây dựng và thẩm định đạt yêu cầu về tính đặc hiệu, tuyến tính, độ chính xác và độ đúng. Chế phẩm kem cho thấy khả năng giải phóng hoạt chất ổn định qua màng in vitro và duy trì chất lượng trong thời gian bảo quản 3 tháng ở nhiệt độ phòng. Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm kem lidocain 7% có tiềm năng ứng dụng trong gây tê bề mặt trong lĩnh vực da liễu và thẩm mỹ.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng hỗ trợ kinh phí thực hiện theo mã số đề tài SVTC19.17.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] E. V. Svechnikova and S. E. Zhufina, "Topical anaesthesia for invasive procedures in dermatology and cosmetology," *Medical Council*, 2024, doi: 10.21518/ms2024-032.
- [2] M. Palm and L. Misell, "Topical transdermal delivered lidocaine and benzocaine compared to compounded lidocaine/tetracaine during microfocused ultrasound with visualization treatment," *J. Drugs Dermatol.*, vol. 17, no. 7, pp. 729-734, 2018.
- [3] A. M. Mansur o'g'li, "Local anesthetics: Review of pharmacological considerations," *Tashkent Journal of Medical Sciences*, vol. 27, pp. 60-63, 2023, doi: 10.62480/tjms.2023.vol27.pp60-63.
- [4] A. M. Becker and B. C. Haas, "Lidocaine," in StatPearls [Internet], Treasure Island, FL, USA: StatPearls Publishing, Jan. 2024. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539881/>
- [5] A. F. A. Aziz et al., "A review on the mechanisms, applications, and clinical trials of advanced technologies in the transdermal drug delivery system," *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2024, doi: 10.2174/0113892010318519240813053106.
- [6] U.S. Food and Drug Administration (FDA), "FDA warns consumers to avoid certain topical pain relief products due to potential dangerous health effects," 2024. [Online]. Available: <https://www.fda.gov>
- [7] ICH, "Validation of Analytical Procedures Q2(R2)," International Council for Harmonisation, Geneva, 2023.
- [8] K. M. Taylor and M. E. Aulton, *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, 6th ed. London, U.K.: Elsevier, 2022.
- [9] M. Saini et al., "New insights in topical drug delivery for skin disorders: A review," *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, vol. 12, no. 2, pp. 1323, Apr. 2024, doi: 10.22270/ajprd.v12i2.1323.
- [10] A. F. A. Aziz et al., "Advanced technologies in transdermal drug delivery systems," *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2024.
- [11] O. Sarheed, M. Dibi, and K. V. R. N. S. Ramesh, "Studies on the effect of oil and surfactant on the formation of alginate based O/W lidocaine nanocarriers using nanoemulsion template," *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 12, p. 1223, 2020.
- [12] X. Zhao et al., "Topical anesthesia therapy using lidocaine loaded nanostructured lipid carriers," *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 12, pp. 4231-4240, 2018.
- [13] G. Han et al., "Dermal effects and pharmacokinetic evaluation of lidocaine/prilocaine cream in healthy volunteers," *BMC Pharmacology and Toxicology*, vol. 24, no. 1, 2023.
- [14] M. Becker and J. Reed, "Local anesthetics: Mechanisms of action and clinical use," *Dermatologic Surgery*, vol. 46, no. 7, pp. 885-892, 2020.

Formulation and preparation process of lidocaine anesthetic cream for cosmetic applications

Thai Ngoc Tram Anh, Ngo Chau Hai My, Nguyen Thi Le Xuan, Nguyen Thi Anh Nguyet

ABSTRACT

Background: Non-invasive cosmetic procedures are increasingly popular, leading to a growing demand for topical anesthetic preparations to reduce pain and improve user comfort. Lidocaine is an effective and safe local anesthetic; however, some commercial products still show a relatively slow onset of action. **Objectives:** To develop a formulation, establish a preparation process, and propose in-house quality standards for a topical lidocaine cream for cosmetic applications. **Methods:** The cream was prepared using the melt-emulsification method to obtain an oil-in-water (O/W) emulsion. The oil phase ratio, type and concentration of emulsifiers, and supporting agents were optimized based on evaluation criteria including appearance, pH, phase stability, homogeneity, and spreadability. Lidocaine content in the formulation was determined using a UV-Vis spectrophotometric method. **Results:** The optimal formulation consisted of lidocaine hydrochloride 7%, palm oil 12.5%, Olivem 1000 2.5%, cetyl alcohol 5%, lanolin 5%, Emarol H40 10%, glycerin 5%, and propylene glycol 10%. The UV-Vis method at 263 nm demonstrated good linearity ($R^2 = 0.9979$), precision (RSD = 1.35%), and accuracy (99.59%). The final cream met in-house quality standards, exhibited in vitro lidocaine release of 96.8 µg/mL after 90 minutes, and remained stable for three months at room temperature. **Conclusion:** A stable 7% lidocaine anesthetic cream was successfully developed, showing potential applications in dermatology and cosmetic procedures.

Keywords: Lidocaine 7%, topical cream, local anesthesia, O/W emulsion, cosmetics

Received: 06/3/2026

Revised: 16/4/2026

Accepted for publication: 17/6/2026