

Nghiên cứu công thức kem bôi da chứa nọc bò cạp *Heterometrus laoticus* họ scorpionidae

Nguyễn Hữu Phúc

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thuốc kem kháng viêm là một dạng bào chế thông dụng, tác động tại chỗ, ít tác dụng phụ và hiệu quả cao. Nọc bò cạp đã được chứng minh có hiệu quả tác động giảm đau, kháng viêm, kháng ung thư... Tuy nhiên, chưa có cơ sở nào công bố việc nghiên cứu đưa nọc bò cạp vào dạng chế phẩm. Do đó, nghiên cứu bào chế công thức kem bôi da chứa 0.16% nọc bò cạp *Heterometrus laoticus* để làm phong phú sản phẩm giảm đau, kháng viêm trên thị trường. Mục tiêu nghiên cứu: Tối ưu hóa và bào chế công thức kem bôi da dựa trên ứng dụng phần mềm Design Expert và phần mềm BC Pharsoft. Phương pháp: Kem bôi da chứa 0.16% nọc bò cạp được điều chế bằng phương pháp phân tán nóng bằng máy khuấy cơ. Thăm dò và thiết kế công thức tối ưu bằng phần mềm Design Expert với mô hình D-Optimal, Kem bào chế được đánh giá về thể chất, độ dày mỏng, kích thước giọt dầu. Dự đoán và kiểm chứng công thức tối ưu về tính đồng nhất qua 3 lô sản xuất, mỗi lô có khối lượng 1000g. Kết quả: Công thức tối ưu gồm 0.16% nọc bò cạp, 10% methyl salicylat, 5% menthol, 6.77% dầu parafin, 0.85% cetyl alcohol, 1.69% stearyl alcohol, 1.69% sáp ong trắng, 2% poloxamer 407, 2.8% Emulgade[®], 1% benzyl alcol, 0.1% BHT, 10% propylen glycol, nước cất vừa đủ 100%, được bào chế bằng phương pháp phân tán nóng. Chế phẩm đồng nhất về công thức và quy trình qua kiểm chứng 3 lô, cỡ lô 1000g. Sản phẩm trắng mịn, bóng mượt, pH 6.4, độ dày mỏng (1g/25cm²), kích thước giọt dầu dưới 3 μm. Kết luận: Kem bôi da chứa 0.16% nọc bò cạp đã được nghiên cứu thành công trên quy mô phòng thí nghiệm, có độ bền vật lý cao. Chế phẩm hứa hẹn là một sản phẩm có tiềm năng, mở ra nhiều triển vọng phát triển sản xuất trên quy mô công nghiệp.

Từ khóa: tối ưu hóa, kem bôi da, nọc bò cạp *Heterometrus laoticus*, Design Expert, BCPharsoft

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý viêm khớp được biết từ rất sớm và phổ biến khắp thế giới. Đã có nhiều chế phẩm dùng ngoài có tác dụng kháng viêm như fastum gel, voltaren emulgel... Những chế phẩm trên chứa hoạt chất là nguyên liệu hóa dược. Trong khoảng 30 năm trở lại đây, nọc bò cạp đã thu hút được sự quan tâm của các nhà khoa học trên thế giới và ở Việt Nam vì các polypeptid toxin trong nọc, chẳng hạn như kaliotoxin có tác động ức chế kênh kali trong kháng viêm [1], chlorotoxin từ nọc bò cạp vàng Israel có tác dụng hỗ trợ trong điều trị ung thư, làm giảm sự xâm lấn của tế bào ung thư vào u đệm thần kinh [2]. Ở Việt Nam, nhóm nghiên cứu Hoàng Ngọc Anh và cộng sự đã có nhiều báo cáo về thành phần, tính chất, độc tính và tác động dược lý về hoạt tính kháng viêm, giảm đau, chống đông máu của nọc [3-5]. Nghiên cứu của Erviana, R. và

cộng sự (2021) về các peptide kháng khuẩn từ nọc độc *Heterometrus laoticus* với hoạt động phá vỡ màng [6]. Tuy nhiên, chưa có cơ sở nào công bố việc nghiên cứu đưa nọc bò cạp vào dạng chế phẩm. Do đó, việc nghiên cứu bào chế kem kháng viêm từ nọc bò cạp mang ý nghĩa thực tiễn. Nghiên cứu thuốc kem đồng nhất về 3 lô sản xuất, cỡ lô 1000 gam, đồng thời đạt yêu cầu đề ra về thể chất và độ bền vật lý. Chế phẩm đã được chứng minh về hiệu quả kháng viêm giảm đau trên chuột [4] và đang tiếp tục nghiên cứu về kiểm nghiệm thành phẩm và theo dõi độ ổn định.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG VÀ VẬT LIỆU NGHIÊN CỨU

Nguyên liệu: Nọc bò cạp *Heterometrus laoticus* họ Scorpionidae được cung cấp bởi Viện Khoa học Vật

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hữu Phúc

Email: phucnh2@hiu.vn

liệu ứng dụng, Thành phố Hồ Chí Minh ở dạng bột, màu trắng đục, mùi tanh, độ ẩm (<3%), pH (6,5), hàm lượng protein toàn phần trong nọc là 45%.

Dung môi, hóa chất và chất chuẩn: benzyl alcol (Trung Quốc), butyl-hydroxyl-toluen (BHT) (BASF - Đức), Cetyl alcol (Trung Quốc), dầu parafin (Trung Quốc), menthol (Trung Quốc), methyl salicylate (Trung Quốc), nước cất, propylenglycol (Ấn Độ), sáp ong trắng (Trung Quốc), stearyl alcol (Trung Quốc), Emulgade® (BASF - Đức), poloxamer 407 (BASF - Đức). Tất cả đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Trang thiết bị: Bếp cách thủy (Memmert - Đức), Cân kỹ thuật (Sartorius Te 412 - Đức), cân phân tích

(Sartorius CPA 2245 - Đức), Kính hiển vi đo kích thước hạt nhũ tương (Olympus BX41 - Mỹ), Máy đo pH (Mettler Toledo MP 220 - Đức), Máy khuấy đĩa (Heidolph RZR 2051 - Đức).

Các phần mềm: BCPharsoft (Tối ưu hoá công thức - Khoa Dược - ĐHY Dược TP.HCM), Design-Expert (Thiết kế công thức - Stat - Ease Inc., Mỹ).

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế

2.2.1.1. Thẩm dò công thức

Thành phần công thức cơ bản được trình bày trong Bảng 1 như sau:

Bảng 1. Công thức cơ bản thẩm dò

Thành phần (g)	Tỷ lệ (%)	Vai trò
Nọc bò cạp	0.16	hoạt chất
Methyl salicylat	10	hoạt chất
Menthol	5	chất tăng thẩm
PD*	x1	pha dầu
Poloxamer 407	x2	chất ổn định
Emulgade®	x3	chất nhũ hóa
Benzyl alcol	1	chất bảo quản
BHT	0.1	chất chống oxy hóa
Propylen glycol	10	chất làm mềm, giữ ẩm da
Nước cất vừa đủ	100	pha nước

*PD: thành phần pha dầu gồm dầu parafin, cetyl alcol, stearyl alcol, sáp ong trắng với tỷ lệ 8:1:2:2

Các công thức thẩm dò được bào chế cùng quy trình và được đánh giá về cảm quan, độ dày mỏng và phân bố cỡ hạt thông qua kích thước giọt dầu và độ ổn định sơ bộ bằng phương pháp sốc nhiệt để chọn công thức cơ bản [7, 8].

2.2.1.2. Các bước tiến hành bào chế

Kem chứa nọc bò cạp được bào chế qua các bước sau:

- Hòa tan menthol trong methyl salicylat.
- Hòa tan nọc bò cạp trong 5 ml nước cất.
- Đun cách thủy hỗn hợp PD gồm cetyl alcol, stearyl alcol, sáp ong trắng, dầu parafin và BHT ở 60°C đến chảy lỏng hoàn toàn. Duy trì hỗn hợp ở 60°C.
- Hòa tan benzyl alcol trong propylen glycol, thêm Emulgade®, Poloxamer 407 và nước cất, khuấy đều và đun cách thủy hỗn hợp đến 65°C.
- Cho từ từ c. vào d., khuấy bằng máy khuấy đĩa với tốc độ 1500 vòng/phút trong 8 phút, tạo kem

thể chất trắng mịn.

- Giảm tốc độ khuấy xuống 800 vòng/phút, khuấy nguội hỗn hợp e. đến 40 - 45°C, phối hợp lần lượt a. và b. vào e., khuấy liên tục đến nguội hoàn toàn, tạo kem đặc, mềm mịn, màu trắng sữa.

- Đóng tuýp. Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

2.2.1.3. Thiết kế và tối ưu hoá công thức kem bôi da

Từ công thức cơ bản, xác định các biến độc lập và các biến phụ thuộc bằng phần mềm Design Expert với mô hình D-Optimal gồm 19 công thức, tiến hành bào chế trong cùng điều kiện và quy trình được trình bày trong Bảng 1. Việc tối ưu hóa công thức được thực hiện bởi phần mềm BC-Pharsoft, xác định được thông số tối ưu và giá trị dự đoán. Kiểm chứng công thức tối ưu qua 3 lô bào chế cùng quy trình và công thức, so sánh với giá trị dự đoán bằng phần mềm [9].

Bảng 2. Thông số thiết kế công thức tối ưu bằng phần mềm

Biến độc lập	Ký hiệu	Đơn vị	Mức khảo sát mã hóa
PD*	x1	%	-1; 0; +1
Poloxamer 407	x2	%	-1; 0; +1

Biến độc lập	Ký hiệu	Đơn vị	Mức khảo sát mã hóa
Emulgade®	x3	%	-1; 0; +1
Biến phụ thuộc	Ký hiệu	Đơn vị	điều kiện
Độ dày mỏng	y1	cm ²	tương đồng thuốc đối chiếu
Phân bố cỡ hạt	y2	µm	càng nhỏ càng tốt

2.2.1.4. Điều chế kem bôi da chứa nọc bò cạp và đánh giá chất lượng chế phẩm

Tiến hành điều chế 3 lô kem bôi da với cỡ lô 1000 g/lô, có cùng quy trình và công thức tối ưu. Chế phẩm được đóng gói trong tuýp nhôm, bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Chế phẩm được kiểm tra một số chỉ tiêu về thể chất và theo dõi độ ổn định trong thời gian 2 năm kể từ ngày sản xuất.

Một số thông số kiểm tra chất lượng sản phẩm [7, 8]

Cảm quan: Quan sát bằng mắt thường, dưới ánh sáng tự nhiên, kem có màu trắng đục, bóng mịn, không có mùi lạ, không chảy lỏng ở 37°C, phải bám dính trên da khi bôi.

Độ đồng nhất: chế phẩm phải đồng nhất, không vón cục, không có cấu tử lạ. Lấy 4 mẫu chế phẩm, mỗi mẫu khoảng 0.02 g - 0.03 g, trải đều trên 4 phiến kính (*lam kính*). Đậy lên mỗi phiến kính bằng một phiến kính thứ hai (*lamen*) và ép mạnh cho đến khi tạo thành vết tròn có đường kính khoảng 2 cm. Quan sát bằng mắt thường, ở 3 trong 4 tiêu bản không nhận thấy tiểu phân.

pH: Đo 3 lần, lấy giá trị trung bình. pH phù hợp với sinh lý da (~5 - 7)

Độ dày mỏng: Khảo sát dùng 2 tấm kính có cùng kích thước (30 cm x 30 cm) và bề dày 10 mm. Đặt lên giữa tấm kính thứ nhất chính xác khoảng 1.00 gam kem, sau đó nhẹ nhàng đặt tấm kính thứ 2 lên trên, để yên trong thời gian 1 phút. Đo đường kính vòng tròn của kem tán ra giữa hai tấm kính (đo hai chiều vuông góc, lấy giá trị trung bình). Diện tích

dàn mỏng được tính theo công thức $S (cm^2) = \pi d^2 / 4$

Trong đó: S: diện tích vùng dàn mỏng (cm²); d: đường kính trung bình vùng dàn mỏng (cm)

Tiến hành so sánh với chế phẩm thương mại kem bôi da diclofenac (Voltarel®)

Kích thước giọt dầu: Mẫu kem được nhuộm với Sudan III. Ép mỏng trên lam kính khoảng 0.2 g chế phẩm, soi dưới kính hiển vi quang học có hệ thống trục vi vật kính X10 và thị kính X40. Xác định kích thước giọt dầu (đo 2 lần lấy trung bình), so sánh với chế phẩm thương mại kem bôi da diclofenac (Voltarel®).

Độ ổn định sơ bộ đánh giá bằng phương pháp sốc nhiệt. Tiến hành theo dõi sự tách lớp của chế phẩm trong 6 chu kỳ tăng giảm nhiệt độ. Mỗi chu kỳ được thực hiện bằng cách: cân 10.0 g chế phẩm vào ống nghiệm có nắp. Đặt ống nghiệm lần lượt ở các điều kiện nhiệt độ khác nhau: đặt ở 50°C trong 24 giờ, tiếp theo đặt ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau đó ở 0°C trong 24 giờ, cuối cùng ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Lặp lại thí nghiệm từ chu kỳ 2 đến chu kỳ 6. Độ bền của kem được đánh giá dựa trên cảm quan có hay không sự thay đổi về màu sắc, về độ đồng nhất và có hay không có hiện tượng tách pha so với ống chứng được bảo quản ở nhiệt độ phòng.

3. KẾT QUẢ

3.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế

3.1.1. Thăm dò công thức

Thành phần các công thức thăm dò được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Công thức cơ bản thăm dò

Thành phần (g)	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6
Nọc bò cạp	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16
Methyl salicylat	10	10	10	10	10	10
Menthol	5	5	5	5	5	5
PD*	10	10	10	15	15	15
Poloxamer 407	1	2	4	1	2	4
Emulgade®	4	2	1	4	2	1
Benzyl alcol	1	1	1	1	1	1
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Propylen glycol	10	10	10	10	10	10
Nước cất vừa đủ	100	100	100	100	100	100

*PD: thành phần pha dầu gồm dầu parafin, cetyl alcol, stearyl alcol, sáp ong trắng với tỷ lệ 8:1:2:2

Chế phẩm được bảo quản trong lọ nhựa, kín nắp, để ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ trước khi đánh giá một số tính chất vật lý trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả đánh giá công thức cơ bản thăm dò

Công thức	Thể chất	Độ dàn mỏng (cm ²)	Phân bố cỡ hạt (µm)	Độ ổn định sơ bộ
CT1	Rất đặc	16.05	7.0-12.5	Không tách lớp
CT2	Mềm mịn	34.38	4.0-6.0	Không tách lớp
CT3	Mềm mịn	28.06	6.0-8.5	Không tách lớp
CT4	Rất đặc	19.56	7.5-10.0	Không tách lớp
CT5	Rất đặc	22.57	5.5-7.5	Không tách lớp
CT6	Đặc, nhờn da	24.77	8.0-10.0	Không tách lớp
ĐC	Mềm mịn	24.56	8.0-15.0	Không tách lớp

Nhận xét: Tỷ lệ poloxamer 407 tăng cao đến 4% trong công thức CT1 và CT4 làm tăng độ đặc của chế phẩm, gây rít da và khả năng dàn mỏng kém ảnh hưởng đến quá trình phóng thích hoạt chất. Tỷ lệ pha dầu và poloxamer 407 tăng cao gây ảnh hưởng đến quá trình phân bố cỡ hạt, thực tế phân tán pha dầu khó đồng nhất. Ngoài ra, tỉ lệ Emulgade giảm thấp thì kích thước hạt dầu to dần và độ phân bố cỡ hạt rải rộng.

Kết luận: Tỉ lệ pha dầu, Emulgade[®], poloxamer 407

ảnh hưởng đến đặc tính kem bôi da. Trong đó, lượng poloxamer 407 không được vượt quá 4%. Do đó, ba thành phần này được chọn làm các biến số độc lập trong thiết kế và tối ưu hóa công thức.

3.1.2. Thiết kế và tối ưu hoá công thức

3.1.2.1. Thiết kế mô hình thực nghiệm

Thiết lập dữ liệu về các mức khảo sát của biến độc lập x_i được trình bày trong Bảng 5. Dữ liệu về bào chế và kiểm nghiệm của 19 công thức theo mô hình được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 5. Các mức khảo sát của biến x_i

Biến độc lập	Ký hiệu	Đơn vị	Mức khảo sát mã hóa		
			10	12.5	15
PD*	x1	%	10	12.5	15
Poloxamer 407	x2	%	1	2	3
Emulgade [®]	x3	%	1	2.5	4
Biến phụ thuộc	Ký hiệu	Đơn vị	Điều kiện		
Độ dàn mỏng	y1	cm ²	tương đồng thuốc đối chiếu		
Kích thước giọt dầu	y2	µm	càng nhỏ càng tốt		

Bảng 6. Dữ liệu về bào chế và kiểm nghiệm

Công thức	x1	x2	x3	y1	y2
1	12.5	2.0	1.0	23.33	8.50
2	10.0	1.0	1.0	56.08	8.50
3	10.0	2.0	2.5	42.72	7.50
4	12.5	1.0	1.0	29.56	7.50
5	15.0	3.0	1.0	29.22	11.50
6	15.0	2.0	4.0	16.62	7.50
7	12.5	3.0	2.5	18.28	2.50
8	10.0	3.0	2.5	40.36	3.50
9	10.0	2.0	4.0	43.01	5.50
10	15.0	2.0	2.5	17.21	9.50
11	10.0	3.0	1.0	43.84	6.50
12	12.5	1.0	4.0	27.81	2.50
13	15.0	1.0	1.0	32.67	10.50
14	12.5	3.0	4.0	15.90	3.00
15	15.0	2.0	1.0	30.84	11.50

Công thức	x1	x2	x3	y1	y2
16	12.5	2.0	2.5	19.05	2.50
17	15.0	3.0	4.0	15.73	8.50
18	10.0	1.0	2.5	57.75	4.50
19	10.0	1.0	4.0	56.24	4.00

3.1.2.2. Tối ưu hóa công thức

Tiến hành đặt điều kiện tối ưu theo Bảng 7 bằng phần mềm BC-Pharsoft để thu được kết quả luyện mạng trình bày ở Bảng 8.

Bảng 7. Điều kiện tối ưu hóa cho biến độc lập và biến phụ thuộc

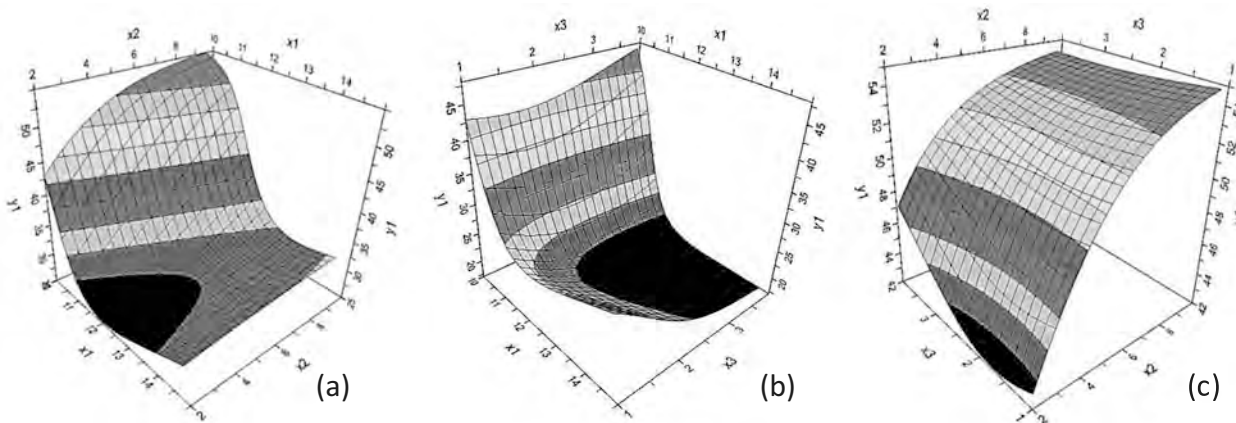
Biến độc lập	Điều kiện	Biến phụ thuộc	Điều kiện
x1: PD	≤ 13	y1: độ dày mỏng	20 < y1 < 30
x2: poloxamer 407	≤ 2.5	y2: kích thước giọt dầu	y2: càng nhỏ càng tốt
x3: Emulgade®	≤ 3		

Bảng 8. Kết quả luyện mạng

Giá trị R ²	Số vòng lặp	R ² luyện %	R ² thử %	Thuật toán
Y ₁	Mặc nhiên	99	99	Back propagation learning
Y ₂	Mặc nhiên	99	95	Back propagation learning

Kết quả R² luyện và R² thử cho thấy có sự liên quan nhân quả giữa thành phần công thức (X) với tính chất sản phẩm (Y). Khả năng dự đoán của mô hình tốt với R² lớn hơn 0.9.

Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng của lượng pha dầu (x1), lượng tá dược ổn định (x2), lượng tá dược nhũ hóa (x3) lên độ dày mỏng (y1) của chế phẩm được minh họa trong Hình 1.



Hình 1. Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng của các biến độc lập x_i lên biến phụ thuộc y₁

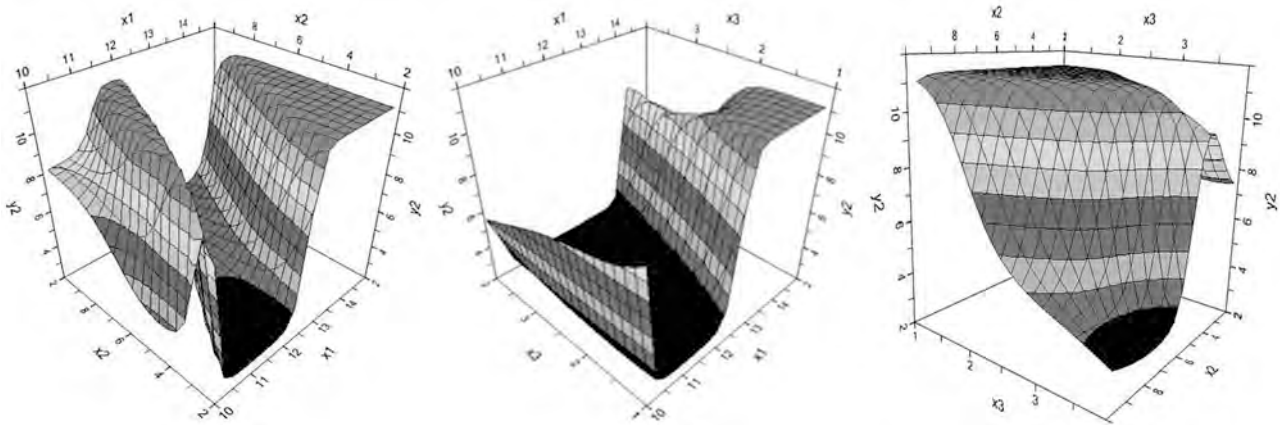
Biện luận giá trị x_i ảnh hưởng đến độ dày mỏng y₁:

Hình 1a cho thấy: x1 tăng → y1 giảm, x2 tăng → y1 không ảnh hưởng. Như vậy, x1 ảnh hưởng lên y1 nhiều hơn x2. x1 giảm từ 11.5 xuống 10 và x2 tăng từ 5 đến 10 → y1 cao nhất. Và x1 tăng từ 13.5 đến 14.5 và x2 tăng từ 2 đến 5 → y1 nhỏ nhất.

Hình 1b cho thấy: x1 và x3 tăng → y1 giảm. Tuy nhiên, x3 tăng → y1 tăng không nhiều. Như vậy, x1 ảnh hưởng lên y1 nhiều hơn x3. Khi x1 giảm từ 10.5 đến 10 và x3 tăng từ 3 đến 4 → y1 đạt giá trị cao nhất. x1 tăng từ 12 trở lên và x3 tăng từ 2.5 đến 4 → y1 nhỏ nhất.

Hình 1c cho thấy: x2 và x3 tăng → y1 tăng. x2 giảm từ 4 trở xuống thì x3 ảnh hưởng rõ rệt đến y1. Và x2 tăng từ 4 trở lên → y1 cao nhất (không bị ảnh hưởng bởi x3). Như vậy, x2 ảnh hưởng lên y1 nhiều hơn x3. Khi x2 tăng từ 7 đến 10 → y1 cao nhất. x2 giảm từ 2.5 đến 1.5 và x2 tăng từ 2 đến 3 → y1 nhỏ nhất.

Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng của lượng pha dầu (x1), lượng tá dược ổn định (x2), lượng tá dược nhũ hóa (x3) lên kích thước giọt dầu (y2) của chế phẩm được minh họa trong Hình 2.



Hình 2. Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng của các biến độc lập x_i lên biến phụ thuộc y_2

Biện luận giá trị x_i ảnh hưởng đến kích thước giọt dầu y_2 :

Hình 2a cho thấy: x_1 tăng từ 10.5 đến 12 và x_2 tăng từ 2 đến 2.5 hoặc x_1 tăng từ 10 đến 10.5 và x_2 tăng từ 5 đến 6 $\rightarrow y_2$ nhỏ nhất; ngược lại, x_1 tăng từ 11.5 đến 12 và x_2 tăng từ 6 trở lên $\rightarrow y_2$ lớn nhất. Như vậy, x_1 và x_2 ảnh hưởng không tuyến tính lên y_2 .

Hình 2b cho thấy: x_1 tăng từ 10,5 đến 12 và x_3 tăng từ 2.5 đến 4 $\rightarrow y_2$ nhỏ nhất; ngược lại x_1 tăng từ

13.5 trở lên và x_3 tăng từ 1 đến 2.5 $\rightarrow y_2$ đạt giá trị lớn nhất.

Hình 2c cho thấy x_2 tăng đến 4 và x_3 tăng đến 2 $\rightarrow y_2$ lớn nhất; trong khi, x_2 tăng từ 4 đến 8.5 và x_3 tăng từ 2 đến 4.5 $\rightarrow y_2$ nhỏ nhất. Như vậy, x_2 và x_3 là tác động đồng hiệp (x_2 và x_3 tăng $\rightarrow y_2$ giảm).

Như vậy, kết quả tối ưu hóa bằng phần mềm BC-Pharsoft là $x_1 = 11.0$; $x_2 = 2.0$; $x_3 = 2.8$ tương quan với giá trị dự đoán $y_1 = 22.50$ và $y_2 = 2.66$.

Bảng 9. Công thức tối ưu hóa dự đoán

Thành phần (g)	Lô 100 g	Lô 1000 g
Nọc bò cạp <i>Hetermetrus laoticus</i>	0.16	1.6
Methyl salicylat	10.00	100
Menthol	5.00	50
Dầu parafin	6.77	67.7
Cetyl alcol	0.85	8.5
Stearyl alcol	1.69	16.9
Sápong trắng	1.69	16.9
Poloxamer 407	2.00	20
Emulgade®	2.80	28
Benzyl alcol	1.00	10
BHT	0.10	1
Propylen glycol	10.00	100
Nước cất vừa đủ	100	1000

Kiểm chứng công thức tối ưu trên 3 lô được bào chế trong cùng điều kiện thiết bị và quy trình đã định sẵn với mỗi lô 100 gam thành phẩm. Kết quả cho thấy giá

trị thực nghiệm và giá trị dự đoán bởi phần mềm BC-Pharsoft không khác nhau. Như vậy, công thức và quy trình bào chế có tính lặp lại, chế phẩm có ổn định.

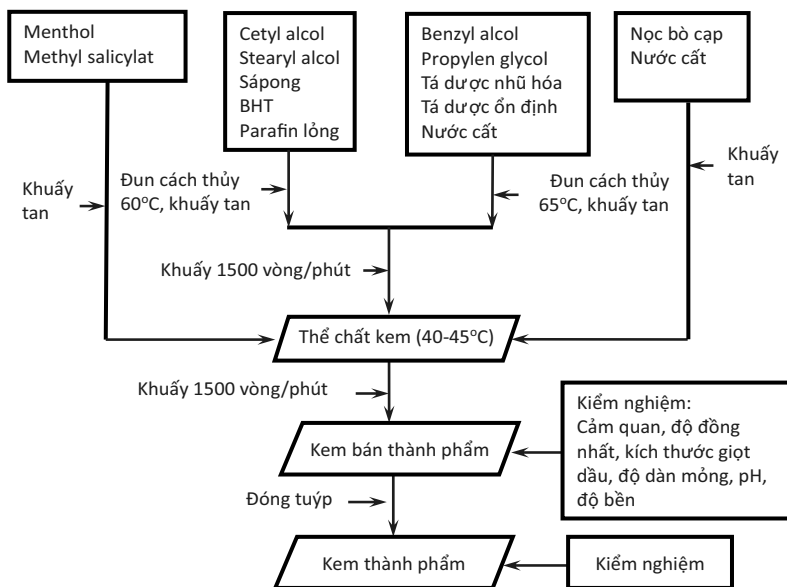
Bảng 10. So sánh giữa kết quả thực nghiệm và giá trị dự đoán

Tính chất sản phẩm	Giá trị thực nghiệm				Giá trị dự đoán	Thuốc đối chiếu
	Lô 1	Lô 2	Lô 3	Trung bình		
Độ dàn mỏng (cm^2)	24.67	22.67	22.67	23.34	23.50	24.56
Kích thước giọt dầu (μm)	2.67	3.00	2.67	2.78	2.66	11.5

3.2. Điều chế kem bôi da chứa nọc bò cạp và đánh giá chất lượng chế phẩm

3.2.1. Điều chế kem bôi da

Điều chế 1000g kem bôi da chứa 0.16% nọc bò cạp theo quy trình được minh họa như sau:



Hình 3. Lưu đồ bào chế kem bôi da chứa 0.16% nọc bò cạp

3.2.2. Đánh giá chất lượng chế phẩm

Tiến hành đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng chế phẩm trình bày trong Bảng 11 như sau:

Bảng 11. Kết quả đánh giá chất lượng chế phẩm cỡ lô 1000g

Chỉ tiêu	Mức chất lượng	Kết quả			Thuốc ĐC
		Lô 1	Lô 2	Lô 3	
Cảm quan	Kem trắng mịn. đồng nhất. mùi đặc trưng	Đạt	Đạt	Đạt	mềm mịn
Độ đồng nhất	Chế phẩm mịn. đồng nhất. không có vật lạ	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Kích thước giọt dầu	< 6µm	2.67	3.33	2.67	11.5
Độ dàn mỏng	20-30 cm ²	24.67	24.33	24.33	24.56
pH	5.5-7.5	Đạt (6.45)	Đạt (6.30)	Đạt (6.40)	5.67
Độ ổn định sơ bộ	Không tách lớp sau 6 chu kỳ sốc nhiệt	Đạt	Đạt	Đạt	

Nhận xét: Kết quả cho thấy thế chất của chế phẩm bào chế đồng nhất giữa các lô.

Về cảm quan, chế phẩm kem trắng sữa, mềm mịn, bóng mượt, mùi đặc trưng, không biến đổi màu, không tách lớp ở nhiệt độ phòng và không chảy lỏng ở nhiệt độ cơ thể 37°C, dễ bám dính trên da và khô nhanh.

Về độ đồng nhất, quan sát bằng mắt thường 4/4 tiêu bản không vón cục, không có cấu tử lạ.

Đối với pH (~6.4) cho thấy phù hợp với sinh lý da. Về độ dàn mỏng của kem, tương đồng với sản phẩm đối chiếu. Chế phẩm đã đạt độ bền vật lý, đã được chứng minh có hoạt tính kháng viêm, giảm đau trên chuột trong nghiên cứu của Trần Vũ Thiên, Hoàng Ngọc Anh và cộng sự (2017) [4].

4. KẾT LUẬN

Hoạt chất nọc bò cạp *Heterometrus laoticus* được

cung cấp bởi Viện Khoa học Vật liệu ứng dụng, thành phố Hồ Chí Minh có hàm lượng protein toàn phần là 45% đã được bào chế thành công chế phẩm kem bôi da dùng khảo sát hoạt tính kháng viêm, giảm đau có độ ổn định cao.

Thành phần công thức kem bôi da chứa nọc bò cạp được thiết bằng phần mềm thiết kế công thức Design Expert và phần mềm tối ưu hóa BC-Pharsoft gồm 0.16% nọc bò cạp, 10% methyl salicylat, 5% menthol, 6.77% dầu parafin, 0.85% cetyl alcohol, 1.69% stearyl alcohol, 1.69% sápông trắng, 2% poloxamer 407, 2.8% Emulgade[®], 1% benzyl alcol, 0.1% BHT, 10% propylen glycol, còn lại là nước cất vừa đủ 100%. Chế phẩm được bào chế bằng phương pháp trộn lẫn hai pha sau khi đun nóng bằng máy khuấy đĩa, tốc độ 1500 vòng/phút. Chế phẩm kem bôi da cỡ lô 1000g đạt các chỉ tiêu về cảm quan, độ đồng nhất, độ bền pha, có pH phù

hợp với sinh lí da và chế phẩm có độ dày mỏng khoảng 25 cm² và kích thước hạt dầu nhỏ hơn so với sản phẩm đối chiếu (2.67µm).

Sản phẩm tiếp tục được theo dõi về độ ổn định và xây dựng tiêu chuẩn kiểm nghiệm cơ sở cho chế phẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] P. Valverde, T. Kawai, and M. A. Taubman, "Selective blockade of voltage-gated potassium channels reduces inflammatory bone resorption in experimental periodontal disease," *J Bone Miner Res*, vol. 19, no. 1, pp. 155-64, 2004.
- [2] L. Soroceanu, Y. Gillespie, M. B. Khazaeli, and H. Sontheimer, "Use of chlorotoxin for targeting of primary brain tumors," *Cancer Res*, vol. 58, no. 21, pp. 4871-9, 1998.
- [3] T. V. Tran *et al.*, "Anticoagulant activity of low-molecular weight compounds from *Heterometrus laoticus* scorpion venom," *Toxins (Basel)*, vol. 9, no. 11, 2017.
- [4] Trần Vũ Thiên, Nguyễn Thị Thùy Trang, Võ Phùng Nguyên, Nguyễn Đức Tuấn, Nguyễn Trung Kiên, Phạm Nguyên Đông Yên, Hoàng Ngọc Anh, "Khảo sát tác động kháng viêm và giảm đau của chế phẩm kem bôi da chứa nọc bò cạp *Heterometrus laoticus*," *Tạp chí Y*

học TP. Hồ Chí Minh, Tập 21, số 1, 2017.

[5] A. N. Hoang *et al.*, "Vietnamese *Heterometrus laoticus* scorpion venom: Evidence for analgesic and anti-inflammatory activity and isolation of new polypeptide toxin acting on Kv1.3 potassium channel," *Toxicon*, vol. 77, pp. 40-8, 2014.

[6] R. Erviana *et al.*, "Novel antimicrobial peptides from a cecropin-like region of *Heteroscorpine-1* from *Heterometrus laoticus* venom with membrane disruption activity," *Molecules*, vol. 26, no. 19, 2021.

[7] Bộ môn Bào Chế, *Bào chế và sinh dược học (tập 2)*. NXB Y học, 2020.

[8] Bộ Y tế, *Dược Điển Việt Nam 5*. NXB Y học Hà Nội, 2017.

[9] Đặng Văn Giáp, *Thiết kế & tối ưu hóa công thức và qui trình*. NXB Y học, Hà Nội, 2002.

Formulation of topical cream containing scorpion venom *Heterometrus laoticus*, scorpionidae

Nguyen Huu Phuc

ABSTRACT

Background: Anti-inflammatory topical cream is a commonly used topical medication known as less adverse effects, and high efficacy. Scorpion venom have considerable pharmacological effects, such as anti-inflammatory, analgesic, and anticancer activity. However, there has been no published research on incorporating scorpion venom into topical formulations. Therefore, the formulation of an anti-inflammatory topical cream containing scorpion venom is very essential to enhance the range of pain relief and anti-inflammatory products available on the market. **Objective:** The research focuses on developing optimum formulations utilizing Design Expert software and BC Pharsoft software. **Methods:** A topical cream containing 0.16% scorpion venom is prepared for the hot dispersion method with a mechanical stirrer. The optimal formula is made by Design Expert software, with the D-Optimal model. The products are tested for physical properties, thinness, and oil droplet size. Subsequently, the optimal formula is predicted and verified for uniformity across three batches, each weighing 1000g. **Results:** Products have been formulated with ingredients such as 0.16% venom, 10% methyl salicylate, 5% menthol, 6.77% paraffin oil, 0.85% cetyl alcohol, 1.69% stearyl alcohol, 1.69% white beeswax, 2% poloxamer 407, 2.8% Emulgade®, 1% benzyl alcohol, 0.1% BHT, and 10% propylene glycol, and water. The product is consistent in formula and process, as verified across three batches, each with a batch size of 1000 grams. The resulting cream is white, smooth, shiny, pH 6.4, thin spread (1g/25cm²), oil droplet size less than 3 µm. **Conclusion:** The study has successfully prepared a topical cream on a laboratory scale. The product will be monitored for stability and considered for production on an industrial scale in the future.

Keywords: optimization, topical cream, scorpion venom *Heterometrus laoticus*, Design Expert, BC Pharsoft

Received: 27/03/2024

Revised: 29/04/2024

Accepted for publication: 02/05/2024