

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÔNG THỨC BÀO CHẾ KEM BÔI DA
COBRATOFOR ĐỂ GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM TẠI CHỖ

Bùi Việt Cường¹, Đàm Huy Hoàng^{1}, Phạm Đức Thịnh²
Trần Thị Phương Thảo², Nguyễn Doãn Anh³, Nguyễn Thị Phương Thảo⁴*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng công thức bào chế kem bôi da Cobratofor chứa nọc rắn hổ mang, methyl salicylat (MET), menthol (MEN), camphor (CAM), tinh dầu bạc hà, tinh dầu quế để giảm đau, chống viêm tại chỗ. **Phương pháp nghiên cứu:** Bào chế kem bằng phương pháp nhũ hóa trực tiếp, xây dựng công thức bào chế thông qua các khảo sát về pha dầu, chất nhũ hóa, tỷ lệ pha dầu và chất làm tăng tính thấm. Công thức kem được đánh giá các chỉ tiêu về tính chất, độ pH, độ ổn định sau ly tâm, độ ổn định theo chu trình nhiệt, độ ổn định vật lý và đánh giá tính thấm qua màng da chuột *in vitro*. **Kết quả:** Thành phần pha dầu thích hợp để bào chế kem bôi da Cobratofor là dầu parafin, dầu olive, alcol cetylic, alcol cetostearyllic, sáp ong, glycerin stearat. Tween 80 và natri laurylsulphat (NLS) đều phù hợp để bào chế kem, trong đó Tween 80 1,5% cho kem ổn định và có thể chất phù hợp nhất. Isopropyl myristat (IPM) và glycerin có tác dụng làm tăng tính thấm cho MET qua màng da chuột. Công thức bào chế thích hợp nhất là CT18, có tính thấm của MET qua màng da chuột tương đương với thuốc đối chiếu Deep Heat Rub Plus. **Kết luận:** Đã xây dựng được công thức bào chế kem bôi da Cobratofor chứa nọc rắn hổ mang, MET, MEN, CAM, tinh dầu bạc hà, tinh dầu quế để giảm đau, chống viêm tại chỗ.

Từ khóa: Nọc rắn hổ mang; Methyl salicylat; Menthol; Camphor; Tinh dầu bạc hà; Tinh dầu quế.

¹Trung tâm Nuôi trồng Nghiên cứu Chế biến Dược liệu, Cục Hậu cần, Quân khu 9

²Học viện Quân y

³Bệnh viện Quân y 121, Cục Hậu cần, Quân khu 9

⁴Kho xưởng Dược 131, Cục Hậu cần, Quân khu 9

*Tác giả liên hệ: Đàm Huy Hoàng (damhuyhoang121@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 03/12/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i2.1022>

FORMULATION OF COBRATOFOR CREAM FOR PAIN RELIEF AND ANTI-INFLAMMATION FOR TOPICAL TREATMENT

Abstract

Objectives: To develop the formulation of Cobratofor cream containing cobra venom, methyl salicylate (MET), menthol (MEN), camphor (CAM), peppermint oil, and cinnamon oil for pain relief and anti-inflammation for topical treatment.

Methods: The cream was formulated using a direct emulsification method, establishing the formulation through surveys on the oil phase and emulsifiers, as well as the ratio of the oil phase and permeation enhancers. The cream formulation was evaluated for properties, pH, stability after centrifugation, thermal cycling stability, physical stability, and permeation through *in vitro* mouse skin. **Results:**

The suitable oil phase components for formulating Cobratofor topical cream are paraffin oil, olive oil, cetyl alcohol, cetostearyl alcohol, beeswax, and glycerin stearate. Tween 80 and sodium lauryl sulfate are suitable for the cream formulation, with 1.5% Tween 80 providing the most stable cream with the best consistency. Isopropyl myristate (IPM) and glycerin enhance the permeation of MET through mouse skin. The most suitable formulation is CT18, which provides a permeation of MET through mouse skin equivalent to the reference drug named Deep Heat Rub Plus. **Conclusion:** A formulation of Cobratofor cream containing cobra venom, MET, MEN, CAM, peppermint oil, and cinnamon oil has been developed for pain relief and anti-inflammation for topical treatment.

Keywords: Cobra venom; Methyl salicylate; Menthol; Camphor; Peppermint oil; Cinnamon oil.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trung tâm Nuôi trồng Nghiên cứu Chế biến Dược liệu, Cục Hậu cần, Quân khu 9 là đơn vị hàng đầu của Quân đội và cả nước về nuôi và khai thác rắn hổ mang đất (*Naja Kaouthia*) làm nguyên

liệu sản xuất thuốc. Một số nghiên cứu cho thấy nọc rắn hổ mang có tác dụng giảm đau, chống viêm tốt nên được sử dụng trong chế phẩm giảm đau, chống viêm tại chỗ [1, 2]. Để nâng cao hiệu quả điều trị, nọc rắn hổ mang được phối

hợp với một số hoạt chất khác là MET, MEN, CAM, tinh dầu bạc hà, tinh dầu quế và bào chế dưới dạng kem bôi da Cobratofor. Tuy nhiên, do đặc điểm công thức chứa nhiều thành phần thân dầu chiếm tỷ lệ cao và có tính chất bay hơi mạnh, khó nhũ hóa. Do đó, việc nghiên cứu xây dựng công thức bào chế để làm tăng độ ổn định, tăng hấp thu qua da có ý nghĩa quyết định đến phát triển sản phẩm. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Xây dựng được công thức bào chế kem bôi da Cobratofor chứa nọc rắn hổ mang, MET, MEN, CAM, tinh dầu bạc hà, tinh dầu quế để giảm đau, chống viêm tại chỗ.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Nguyên liệu và hóa chất:*

Nọc rắn hổ mang đất được cung cấp bởi Trung tâm Nuôi trồng Nghiên cứu Chế biến Dược liệu (Trại rắn Đồng Tâm), Cục Hậu cần, Quân khu 9, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

MET, MEN, CAM, tinh dầu bạc hà, tinh dầu quế đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V; dầu parafin, dầu olive, alcol cetylic, alcol cetostearylic, sáp ong, IPM, glyceryl stearat (GMS), Tween 80, NLS, glycerin đạt tiêu chuẩn dược dụng.

Mẫu đối chiếu: Kem Deep Heat Rub Plus, chứa MET 12%, MEN 6%, tinh dầu khuynh diệp 2%, tinh dầu thông 2%. Sản xuất bởi Rohto-Mentholatum (Việt Nam). Số lô: HY02. Số đăng ký: VD-24034-15, hạn sử dụng: 22/8/2025.

* *Thiết bị nghiên cứu:* Máy trộn đồng nhất Primix Mark 2.5, thiết bị đo tính thấm Logan-VTC 200, máy đo pH Metler Toledo (Thụy Sĩ), hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Waters 2489 (Singapore) và một số thiết bị, dụng cụ thí nghiệm khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Phương pháp bào chế kem:*

Bào chế kem theo phương pháp nhũ hóa trực tiếp: Chuẩn bị dung dịch nọc rắn 0,5% trong nước tinh khiết. Cân thành phần pha dầu và pha nước. Đun nóng pha dầu đến nhiệt độ $65 \pm 2^\circ\text{C}$ và duy trì ở nhiệt độ này. Đun nóng pha nước đến nhiệt độ $70 \pm 2^\circ\text{C}$ và duy trì ở nhiệt độ này. Phối hợp pha: Cho pha dầu vào pha nước, khuấy trộn bằng máy nhũ hóa với tốc độ 2.000 vòng/phút. Khi nhiệt độ nhũ tương nguội đến khoảng 45°C thì thêm từ từ dung dịch nọc rắn vào, khuấy trộn tiếp với tốc độ 1.000 vòng/phút trong khoảng 2 phút. Đóng gói: Đóng kem trong tuýp nhôm 20g hoặc lọ nhựa 50g, nắp kín.

* *Khảo sát xây dựng công thức bào chế kem:*

Để xây dựng công thức bào chế kem, tiến hành các khảo sát về: Thành phần pha dầu và chất nhũ hóa; tỷ lệ pha dầu và chất làm tăng tính thấm. Căn cứ vào tính chất, độ ổn định và tính thấm của MET qua da chuột *in vitro* để lựa chọn công thức bào chế thích hợp nhất.

* *Đánh giá chỉ tiêu chất lượng:*

- Tính chất: Công thức được lựa chọn là dạng kem mềm, mịn, đồng nhất, không bị tách nước hay tách dầu. Phương pháp thử: Quan sát bằng cảm quan.

- pH: Cân 1g chế phẩm cho vào cốc có mỏ 100mL, thêm 10mL nước cất đun sôi để nguội, khuấy kỹ đến đồng nhất. Đo pH trên máy pH kế, tiến hành theo Dược điển Việt Nam V, phụ lục 6.2. Đo lặp lại mỗi mẫu 3 lần [3, 4]. Yêu cầu: pH trong khoảng 5,5 - 7,5.

- Độ ổn định sau ly tâm: Cân khoảng 10g kem vào ống Falcon 15mL. Ly tâm 5.000 vòng/phút trong 10 phút. Kem đạt yêu cầu khi có thể chất đồng nhất, không có hiện tượng tách pha. Mỗi công thức tiến hành với 3 mẫu thử [5].

- Độ ổn định theo chu trình nhiệt: Cân khoảng 5g kem vào ống Falcon 15mL. Ly tâm 3.000 vòng/phút trong 10 phút. Các mẫu được bảo quản liên tục

theo chu trình nhiệt (6 chu kỳ liên tiếp). Mỗi chu kỳ gồm: 48 giờ trong tủ ấm (40°C), 48 giờ trong tủ lạnh (0 - 4°C). Kết thúc chu trình nhiệt, lấy mẫu ra quan sát về cảm quan sau đó ly tâm ở tốc độ 3.000 vòng/phút trong 30 phút, quan sát sự tách lớp của các công thức. Công thức lựa chọn phải bền vững và không được tách lớp. Mỗi công thức tiến hành với 3 mẫu thử [5].

- Độ ổn định vật lý ở 40°C: Tiến hành tương tự như đánh giá độ ổn định theo chu trình nhiệt nhưng các mẫu được bảo quản liên tục ở 40°C trong 30 ngày. Mỗi công thức tiến hành với 3 mẫu thử [4].

- Đánh giá tính thấm qua màng da chuột *in vitro*:

Đánh giá tính thấm *in vitro* theo mô hình bình Franz [6]. Thử tích khoang nhận là 8mL, diện tích vùng giải phóng là 1,77cm². Màng da chuột do Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y cung cấp (da của chuột cống dòng Wistar, khối lượng 120,0 ± 10,0g, được cạo bỏ lông, tách lấy phần da lưng, loại bỏ phần mỡ dưới da. Bảo quản da chuột trong -20°C, sử dụng trong vòng 4 tuần). Môi trường giải phóng: Ethanol 50% trong đệm phosphat pH 7,4. Nhiệt độ dung dịch khoang nhận: 32 ± 2°C. Tốc độ khuấy từ 600 vòng/phút.

Cách tiến hành: Tiến hành thử với 300mg chế phẩm. Lấy mẫu ở các thời điểm cách nhau 1 giờ và lấy đến 6 giờ. Mỗi lần lấy 300 μ L dịch ở khoang nhận, đồng thời bổ sung cùng lượng môi trường mới. Xác định nồng độ MET giải phóng bằng phương pháp HPLC đã thẩm định được. Lượng MET giải phóng qua màng da chuột trên một đơn vị diện tích tại thời điểm t được tính theo công thức sau:

$$X_t = \frac{C_c}{S_c} \times \frac{1}{S_{cell}} \times (V_{cell} \times S_k + V_h \times \sum_{k=2}^6 S_{k-1})$$

X_t : Lượng MET giải phóng trên một đơn vị diện tích tại thời điểm t (μ g/ cm^2); C_c , S_c : Nồng độ mẫu chuẩn (μ g/ mL) và diện tích pic mẫu chuẩn; V_{cell} : Thể tích khoang nhận (mL); V_h : Thể tích mẫu lấy ra (mL); S_{cell} : Diện tích bề mặt khuếch tán (cm^2); S_k : Diện tích pic thứ k (k: 2 - 6; tương ứng thời gian từ 2 - 6 giờ).

- Phương pháp định lượng MET bằng HPLC: giá trị LOD = 0,59 g/mL và LOQ = 0,63 μ g/mL.

Điều kiện sắc ký: Cột Waters C18 5 μ m, 4,6 x 250mm. Detector UV bước sóng 236,7nm. Thể tích tiêm: 10 μ L. Chương trình pha động: ACN:H₃PO₄ 0,1% = 60:40. Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút. Thời gian chạy: 15 phút.

Quy trình phân tích đã được thẩm định, đảm bảo tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, độ đúng, độ lặp lại, có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ và diện tích pic của MET theo phương trình $y = 398349x - 228771$ ($R^2 = 0,9998$),

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện tuân thủ các quy định hiện hành. Số liệu nghiên cứu được Trung tâm Nuôi trồng Nghiên cứu Chế biến Dược liệu, Cục Hậu cần, Quân khu 9 cho phép sử dụng và công bố. Tập thể tác giả xin cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích của cá nhân hay tập thể nào liên quan đến nội dung bài báo và hoàn toàn chịu trách nhiệm về những vấn đề xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Ảnh hưởng thành phần pha dầu và chất nhũ hóa

Kem chứa các hoạt chất thân dầu gồm MET, MEN, CAM, tinh dầu bạc hà, tinh dầu quế. Các hoạt chất này khi trộn với nhau tạo thành hỗn hợp lỏng, có tính chất bay hơi mạnh và khó nhũ hóa. Do đó, để xây dựng được công thức kem ổn định cần khảo sát lựa chọn được thành phần pha dầu và chất nhũ hóa thích hợp nhất. Thiết kế các công thức khảo sát được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Công thức khảo sát thành phần pha dầu và chất nhũ hóa.

Thành phần	Tỷ lệ (%) các thành phần trong công thức khảo sát													
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10	CT11	CT12	CT13	CT14
Pha dầu														
MET	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
MEN	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Tinh dầu bạc hà	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CAM	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tinh dầu quế	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Dầu parafin	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Dầu Olive	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Alcol cetylic	8	8	8	8	8	8	8	8	5	3	1	5	3	-
Alcol cetostearylic	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	-
Sáp ong	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
GMS	3	3	3	3	3	3	3	3						5
Vaselin												6	8	8
Acid stearic									6	8	10			
Dung dịch nọc rắn hổ mang 0,5%	0,5 (dạng dung dịch 0,5% trong nước)													
Pha nước														
Tween 80	0,5	1	1,5	2				1				1,5	1,5	1,5
NLS					0,5	1	1,5	1						
Triethanolamin									2	3	4			
Nước vừa đủ	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Kết quả đánh giá chỉ tiêu chất lượng của các công thức khảo sát ở bảng 1 được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của tá dược pha dầu đến chỉ tiêu chất lượng và độ ổn định của kem.

Công thức	Tính chất	pH	Độ ổn định		
			Ly tâm	Chu trình nhiệt	40°C/ 1 tháng
CT1	Kem đồng nhất, thể chất lỏng, hơi xốp	$5,10 \pm 0,26$	Đ	Đ	Đ
CT2	Kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn (lỏng hơn CT3)	$5,19 \pm 0,11$	Đ	Đ	Đ
CT3	Kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn	$5,71 \pm 0,11$	Đ	Đ	Đ
CT4	Kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn, hơi lỏng	$5,07 \pm 0,15$	Đ	Đ	Đ
CT5	Kem, thể chất cứng đặc như sáp	$6,32 \pm 0,07$	Đ	Đ	Đ
CT6	Kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn	$5,74 \pm 0,08$	Đ	Đ	Đ
CT7	Kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn (lỏng hơn CT6)	$6,69 \pm 0,06$	Đ	Đ	Đ
CT8	Kem đồng nhất, thể chất mềm, có bọt khí	$5,19 \pm 0,12$	Đ	Đ	Đ
CT9	Kem đồng nhất, thể chất đặc, bị sẫm màu dần trong quá trình bảo quản	$7,24 \pm 0,10$	Đ	Đ	Đ
CT10	Kem đồng nhất, thể chất đặc, bị sẫm màu dần trong quá trình bảo quản	$7,47 \pm 0,09$	Đ	Đ	Đ
CT11	Kem đồng nhất, thể chất lỏng, bị sẫm màu dần trong quá trình bảo quản	$7,30 \pm 0,10$	Đ	Đ	Đ
CT12	Hình thành dạng kem nhưng sau đó tách lớp trong quá trình bảo quản	-	-	-	-
CT13	Hình thành dạng kem nhưng sau đó tách lớp trong quá trình bảo quản	-	-	-	-
CT14	Hình thành dạng kem nhưng sau đó tách lớp trong quá trình bảo quản	-	-	-	-

(-: Không đánh giá do kem bị tách pha dầu; Đ: Đạt yêu cầu)

Các công thức khảo sát từ CT1 - CT11 có cùng thành phần và tỷ lệ pha dầu, chỉ thay đổi về chất nhũ hóa. Kết quả bảng 2 cho thấy các công thức đều cho dạng kem ổn định sau ly tâm, bảo quản theo chu trình nhiệt và ở 40°C/tháng. Giá trị pH các công thức này cũng nằm trong khoảng từ 5,0 - 7,5. Tuy nhiên, ở các công thức sử dụng chất nhũ hóa xà phòng kiềm (CT9 - CT11, kết hợp giữa triethanolamin và acid stearic), kem bị sẫm màu dần trong quá trình bảo quản. Các công thức sử dụng Tween 80 và NLS đều tạo thành dạng kem ổn định nhưng có thể chất khác nhau, tùy thuộc vào tỷ lệ chất nhũ hóa sử dụng. Trong đó, công thức sử dụng Tween 80 và NLS với tỷ lệ 1,0 - 1,5% đều cho dạng kem đồng nhất, mềm mịn. Mặc dù vậy, ở công thức dùng NLS tạo nhiều bọt hơn trong quá trình bào chế, nên sau khi bào chế phải để ổn định rồi tiếp tục khuấy trộn thì mới tạo được thể chất mềm mịn và ít bọt. Do đó, với thành phần pha dầu đã lựa chọn thì

chất nhũ hóa thích hợp nhất là Tween 80 với tỷ lệ 1,0 - 1,5%. Khi đánh giá về thể chất của CT3 thấy đặc hơn CT2 nên lựa chọn tỷ lệ Tween 80 1,5% để khảo sát thành phần pha dầu.

Các công thức CT12 - CT14 giữ nguyên tỷ lệ pha dầu nhưng thay đổi về thành phần pha dầu. Kết quả bảng 2 cho thấy khi thay alcol béo (alcol cetylic, alcol cetostearyllic) hoặc GMS bằng vaselin thì các công thức kem tạo thành đều không ổn định, bị tách pha dầu trong quá trình bảo quản. Như vậy, công thức CT3 ổn định và có thể chất phù hợp nhất nên được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

2. Ảnh hưởng tỷ lệ pha dầu và chất làm tăng tính thấm

Từ công thức CT3, tiến hành thay đổi tỷ lệ pha dầu, đồng thời thêm chất làm tăng tính thấm là IPM, glycerin. Các công thức khảo sát được trình bày ở bảng 3, kết quả đánh giá chỉ tiêu chất lượng và độ ổn định được trình bày ở bảng 4.

Bảng 3. Công thức khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ pha dầu và chất làm tăng tính thấm.

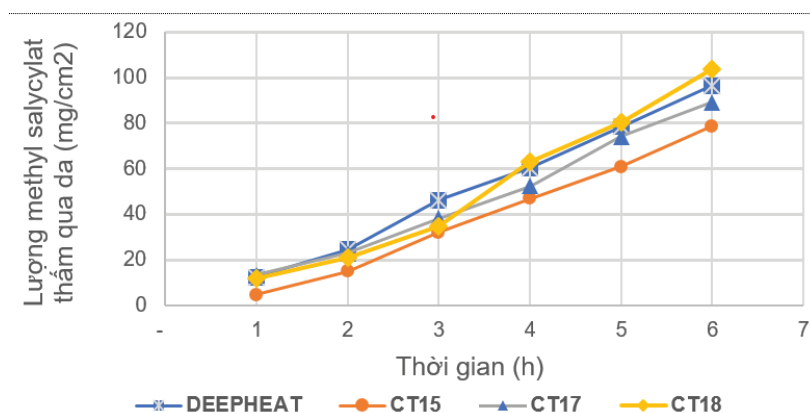
Thành phần	CT3	CT15	CT16	CT17	CT18
Pha dầu					
MET	12	12	12	12	12
MEN	3	3	3	3	3
Tinh dầu bạc hà	1	1	1	1	1
CAM	1	1	1	1	1
Tinh dầu quế	1	1	1	1	1

Thành phần	CT3	CT15	CT16	CT17	CT18
Dầu parafin	4	4	3	4	4
Dầu olive	4	4	3	4	4
Alcol cetylic	8	10	6	8	8
Alcol cetostearylic	2	2	2	2	2
Sáp ong	1	1	1	1	1
GMS	3	3	3	3	3
IPM	-	-	-	4	4
Cộng pha dầu	40	42	38	44	44
Dung dịch nọc rắn hổ mang 0,5%	0,5 (dạng dung dịch 0,5% trong nước)				
Pha nước					
Tween 80	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Glycerin	-	-	-	-	5
Nước vừa đủ	100	100	100	100	100

Bảng 4. Ảnh hưởng của tỷ lệ pha dầu và chất gây thấm đến chỉ tiêu chất lượng và độ ổn định của kem.

Công thức	Cảm quan	pH	Độ ổn định		
			Ly tâm	Chu trình nhiệt	40°C/ 1 tháng
CT3	Chế phẩm dạng kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn	$5,71 \pm 0,11$	Đ	Đ	Đ
CT15	Chế phẩm dạng kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn	$5,50 \pm 0,07$	Đ	Đ	Đ
CT16	Chế phẩm dạng kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn, hơi lỏng	$6,46 \pm 0,09$	Đ	Đ	Đ
CT17	Chế phẩm dạng kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn, bóng mượt	$7,06 \pm 0,16$	Đ	Đ	Đ
CT18	Chế phẩm dạng kem đồng nhất, thể chất mềm, mịn, bóng mượt	$6,95 \pm 1,89$	Đ	Đ	Đ

Tỷ lệ pha dầu/pha nước không những ảnh hưởng đến sự hình thành và ổn định của kem, mà còn ảnh hưởng đến thể chất của kem. Do đó, điều chỉnh tỷ lệ pha dầu bằng cách thay đổi tỷ lệ alcol cetylic (CT3, CT15, CT16), đồng thời bổ sung IPM vào pha dầu (CT17) và glycerin vào pha nước (CT18). Kết quả bảng 4 cho thấy các công thức đều tạo thành dạng kem đồng nhất, ổn định. Về thể chất, các công thức CT15, CT17 và CT18 đều có thể chất mềm, mịn, phù hợp cho dạng kem bôi da hơn các công thức còn lại. Vì vậy, ba công thức trên được lựa chọn để đánh giá tính thấm qua màng da chuột nhằm lựa chọn được công thức bào chế kem Cobratofor có lượng MET thấm qua da cao nhất. Kết quả được trình bày ở hình 1.



Hình 1. Độ thấm của MET qua màng da chuột trong ethanol 50%.

Hình 1 cho thấy khi bổ sung IPM vào thành phần pha dầu ở công thức CT17 đã làm tăng tính thấm cho MET qua màng da chuột so với công thức CT15. Khi thêm IPM vào pha dầu và thêm glycerin vào pha nước (CT18) thì tính thấm của MET tương tự như công thức CT17 nhưng từ thời điểm 4 giờ có xu hướng cao hơn. So với kem đối chiếu Deep Heat Rub Plus, kem tính thấm của MET ở công thức CT18 khá tương đồng. Như vậy, công thức CT18 là phù hợp nhất để bào chế kem Cobratofor.

KẾT LUẬN

Đã khảo sát được ảnh hưởng của công thức bào chế gồm: Tá dược pha dầu, chất nhũ hóa, tỷ lệ pha dầu/pha nước, chất làm tăng tính thấm đến tính chất, độ ổn định và tính thấm của MET

qua màng da chuột. Từ đó, đã lựa chọn được công thức CT18 để bào chế kem bôi da Cobratofor.

Lời cảm ơn: Tập thể tác giả xin cảm ơn Bộ Quốc phòng đã hỗ trợ kinh phí để thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Hồng Vân, Hoàng Ngọc Hùng. Góp phần nghiên cứu nọc rắn hổ mang Việt Nam dùng làm thuốc. *Tạp chí Dược học*. 1983; 5:11-13.
2. Đặng Hồng Vân, Đào Văn Phan, Hoàng Ngọc Hùng và CS. Nghiên cứu nọc rắn hổ mang Việt Nam dùng làm thuốc. *Tạp chí Dược học*. 1984; 3:16-23.
3. Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm. Nhà xuất bản Y học. 2017.
4. Manisha Yogesh Sonalkar, Sachin Annasaheb Nitave. Formulation and evaluation of polyherbal cosmetic cream. *World J Pharm Pharm Sci*. 2016; 5:772-779.
5. Srirod S, Tewtrakul S. Anti-inflammatory and wound healing effects of cream containing *Curcuma mangga* extract. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019; 238-111828:1-8.
6. Wang T, Miller D, Burczynski F, et al. Evaluation of percutaneous permeation of repellent DEET and sunscreen oxybenzone from emulsion-based formulations in artificial membrane and human skin. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2014; 4(1):43-51.