

Xây dựng công thức gel nhũ tương dầu dừa (coconut oil) ứng dụng trong mỹ phẩm

Phạm Đình Duy*, Đoàn Duy Quốc

Khoa Dược, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 18/3/2019; ngày chuyển phản biện 22/3/2019; ngày nhận phản biện 3/5/2019; ngày chấp nhận đăng 10/5/2019

Tóm tắt:

Nghiên cứu này nhằm xây dựng công thức gel có cấu trúc nhũ tương (gel nhũ tương) chứa dầu dừa (coconut oil). Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp như sau: tỷ lệ phối hợp của từng chất nhũ hóa và trong công thức gel nhũ tương được xác định dựa trên hệ số cân bằng dầu - nước yêu cầu (Required Hydrophilic Lipophilic Balance - RHLB) của dầu dừa. Công thức gel nhũ tương được tối ưu hóa bằng phần mềm Design-Expert với 25 công thức thực nghiệm theo thiết kế IV-Optimal. Thiết kế này dựa trên các biến độc lập gồm: lượng dầu dừa, lượng Carbopol, lượng triethanolamin, lượng hỗn hợp chất nhũ hóa, lượng nước cất. Các biến phụ thuộc được khảo sát như pH, kích thước hạt trung bình, diện tích dàn mỏng, độ bền vật lý. Công thức tối ưu được kiểm chứng bằng thực nghiệm và khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng. Kết quả cho thấy, giá trị RHLB của gel nhũ tương dầu dừa là 5,5, từ đó suy ra tỷ lệ phối hợp giữa 2 chất nhũ hóa (span 80:tween 80) là 89:11. Design-Expert đã chỉ ra công thức tối ưu có chỉ số mong muốn (desirability) cao (0,99) với tỷ lệ dầu dừa 5%, hỗn hợp chất nhũ hóa 4,5%, Carbopol 940 0,39%, triethanolamin 0,36%, lượng nước 81,59%. Kết quả thực nghiệm kiểm chứng trên công thức tối ưu cho thấy không có sự sai khác với dự đoán của phần mềm. Như vậy, công thức gel nhũ tương dầu dừa được xây dựng là ổn định, có thể tạo ra sản phẩm kem dưỡng đến công dụng dưỡng da.

Từ khóa: dầu dừa, gel nhũ tương, thiết kế thực nghiệm.

Chỉ số phân loại: 3.4

Đặt vấn đề

Dừa (*Cocos nucifera*) là một loài cây trong họ Cau, thân hình trụ, có thể cao tới 20 m. Cây dừa mọc và phát triển nhiều ở nhiều vùng nông thôn Việt Nam, xung quanh ao hồ, ruộng rạch, lạch sông. Ở nước ta có các giống dừa quý như dừa Dâu, dừa Xiêm, dừa Lửa, dừa lai Maoa [1]. Theo tổ chức FAO, Việt Nam là 1 trong 10 quốc gia có sản lượng dừa lớn nhất thế giới, trong đó Bến Tre là một trong những vùng trồng dừa nổi tiếng. Dầu dừa (coconut oil) là dầu thu được từ cùi của quả dừa [2]. Nó được sử dụng trong nhiều lĩnh vực như thực phẩm, dược phẩm, và công nghiệp. Dầu dừa cung cấp nguồn nhiệt rất ổn định, do đó nó thích hợp trong các cách nấu ăn ở nhiệt độ cao như chiên hay rán. Do tính ổn định, nên nó ít bị ôxy hóa, và do hàm lượng chất béo no cao nên có thể cất giữ lâu (đến hơn 6 tháng) trong điều kiện bảo quản thường [3].

Trong lĩnh vực làm đẹp, dầu dừa được coi là “mỹ phẩm số 1” của tự nhiên. Dầu dừa đem lại hiệu quả làm đẹp vượt trội trên da và tóc. Dầu dừa được chiết xuất đúng quy cách, đạt chất lượng tốt có thể giúp xử lý triệt để các vấn đề về

tóc: tóc hư tổn, chẻ ngọn, xơ xác, dễ gãy, xỉn màu, gàu, ngứa da đầu... Tương tự như vậy với các vấn đề về da: nhiễm trùng bề mặt da, da khô, nứt nẻ, mụn, nhọt, nám, rạn da, nấm da, chốc vi khuẩn trên da [4-7]. Trên thế giới gần đây xuất hiện nhiều sản phẩm mỹ phẩm từ dầu dừa được bào chế ở nhiều dạng khác nhau. Tuy vậy, ở Việt Nam với nguồn dầu dừa lớn từ các khu vực, đặc biệt vùng dừa Bến Tre vốn đã có thương hiệu nổi tiếng từ lâu, nhưng mỹ phẩm từ dầu dừa còn đơn giản, chủ yếu là dầu dừa nguyên chất. Vì vậy, đề tài này được thực hiện với mục đích đa dạng hóa các mỹ phẩm từ dầu dừa, tạo một dạng bào chế ổn định và có tính ứng dụng cao, tận dụng được nguồn dừa dồi dào của nước ta.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Dầu dừa đạt tiêu chuẩn TCVN 7597:2013, ethanol 96% đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV (Việt Nam); Olivem 1000 (Cetearyl Olivat và Sorbitan Olivat), Carbopol đạt tiêu chuẩn USP 38 (Ấn Độ); benzalkonium clorid đạt tiêu chuẩn BP 2010 (Ấn Độ); butyl hydroxy toluen-BHT đạt tiêu chuẩn USP 37 (Tây Ban Nha); span 80, tween 80, triethanolamin,

*Tác giả liên hệ: Email: duyphamding1981@gmail.com

Formulation of emulgel containing coconut oil

Dinh Duy Pham*, Duy Quoc Doan

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy,
University of Medicine and Pharmacy in Ho Chi Minh City

Received 18 March 2019; accepted 10 May 2019

Abstract:

The study aims at formulating an emulsion-structured gel (emulgel) containing coconut oil. The methodology of the study is as follows: the ratio of each emulsifier and the composition in the emulgel formula were determined based on the required hydrophilic lipophilic balance (RHLB). IV-Optimal design which has 25 experiments was designed by Design-Expert v8.0.6 software to determine the optimal formula. This design was based on independent variables, including the percentage of coconut oil, the percentage of Carbopol, the percentage of triethanolamine, the percentage of emulsifier mixture, and the percentage of distilled water; and dependent variables such as pH, average particle size, spreadability, and physical stability. The results showed that the RHLB value of the resulting coconut oil emulgel was 5.5. Therefore, the ratio of span 80:tween 80 was 89:11. Through the analysis of experimental data, Design-Expert software proposed the optimal formula with the highest desirability (0.99). The formula included 5% coconut oil, 4.5% mixture of emulsifiers, 0.39% Carbopol, 0.36% triethanolamine, and 81.59% water. The experimental results of the optimal formula exhibited no difference from the prediction of the software. In conclusion, the coconut oil emulgel was successfully prepared and proved its stability so that it can be used for preparing skincare cream products.

Keywords: coconut oil, emulgel, experimental design.

Classification number: 3.4

glycerol, propylen glycol, ethylen diamin tetra acetic acid-EDTA đạt tiêu chuẩn Dược điển Trung Quốc 2010 (Trung Quốc). Phần mềm Design-Expert phiên bản 8.0.6 (Hoa Kỳ).

Phương pháp nghiên cứu

Xác định giá trị RHLB của dầu dừa:

Giá trị RHLB của dầu dừa được xác định bằng cách khảo sát thời gian và mức độ tách lớp của nhũ tương. Các nhũ tương được điều chế bằng cách lắc rung trong ống ly tâm 3 phút với tỷ lệ pha dầu:pha nước:hỗn hợp chất nhũ hóa được giữ cố định. Tỷ lệ giữa hai chất nhũ hóa trong hỗn hợp được thay đổi để đạt các giá trị HLB (là hệ số cân bằng dầu - nước được sử dụng cho chất nhũ hóa hay hỗn hợp chất nhũ hóa) từ 5 đến 14. Khoảng giá trị HLB từ 5 đến 14 được lựa chọn dựa vào sự tham khảo các giá trị RHLB của một số dầu thông dụng được sử dụng trong mỹ phẩm và dược phẩm [8]. Pha nước sử dụng nước cất pha xanh methylen, giúp dễ dàng phát hiện sự tách lớp. Các nhũ tương được để yên và ghi nhận mức độ tách lớp sau 1, 3 và 24 giờ. Mỗi thử nghiệm đều thực hiện 3 lần liên tiếp để chứng minh tính ổn định và lặp lại.

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

$$HLB = a_1.x_1 + a_2.x_2 + \dots + a_n.x_n \quad (1)$$

Với $a_1, a_2, \dots, a_n$: giá trị HLB của chất nhũ hóa 1, 2, ..., n; $x_1, x_2, \dots, x_n$: tỷ lệ % của chất nhũ hóa 1, 2, ..., n trong hỗn hợp chất nhũ hóa.

Dựa vào giá trị RHLB của dầu dừa thu được, tính toán tỷ lệ span 80 và tween 80 sao cho RHLB của dầu dừa bằng HLB của hỗn hợp chất nhũ hóa.

Pha chế gel nhũ tương:

Carbopol được phân tán trong nước cất, chờ khoảng 3 giờ cho polymer trương nở hoàn toàn. Hỗn hợp trên được khuấy đều và thêm triethanolamin vào, tiếp tục khuấy đều trong 3 phút để tạo gel (1). Hòa tan EDTA, benzalkonium clorid và chất nhũ hóa pha nước vào propylen glycol và lượng nước còn lại, đun nóng đến 75°C (2). Hỗn hợp gồm dầu dừa, chất nhũ hóa pha dầu và BHT được đun đến nhiệt độ 70°C, khuấy trộn để các thành phần đồng nhất (3). Cho từ từ (2) vào (3), khuấy đều với tốc độ 3400 vòng/phút trong 5 phút, sau đó đồng nhất hóa bằng máy Ultra turrax với tốc độ 7800 vòng/phút trong 10 phút. Thêm từ từ ethanol 96% vào hỗn hợp (4). Cho (4) vào (1), khuấy đều bằng máy khuấy MK-GB1 trong 5 phút với tốc độ 400 vòng/phút. Đóng tuýp và dán nhãn.

Thiết kế và tối ưu hóa công thức gel nhũ tương:

Mô hình IV-Optimal được thiết kế bằng phần mềm Design-Expert phiên bản 8.0.6 gồm 25 công thức. Năm yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tính chất của gel nhũ tương được thiết lập bao gồm: tỷ lệ % dầu dừa (A), tỷ lệ % hỗn hợp chất nhũ hóa (B), tỷ lệ % Carbopol (C), tỷ lệ % triethanolamin (D), tỷ lệ % nước cất (E). Trong đó, các tính chất của gel nhũ tương được chọn khảo sát để tối ưu hóa các biến độc lập bao gồm pH (R1), kích thước hạt trung bình (μm) (R2), diện tích dàn mỏng (cm^2) (R3) và độ bền vật lý (R4).

Việc xem xét sự có ý nghĩa về mặt thống kê của các yếu tố bằng phân tích phương sai thông qua việc so sánh giá trị P cũng như giá trị độ chính xác thích hợp (Adequate precision), đây là tỷ lệ giữ tín hiệu và nhiễu. Giá trị độ chính xác thích hợp so sánh khoảng các giá trị dự đoán tại các điểm thiết kế với sai số dự đoán trung bình. Giá trị này lớn hơn 4 cho thấy mô hình có khả năng dự đoán thích hợp. Việc lựa chọn công thức tối ưu dựa vào chỉ số mong muốn được gợi ý từ phần mềm Design-Expert, chỉ số này càng cao thì các giá trị dự đoán càng có khả năng sát với giá trị thực tế nhất.

Xác định các tính chất của gel nhũ tương:

- Cảm quan: gel nhũ tương có màu trắng đục như sữa, thể chất mềm mịn, có mùi đặc trưng, không biến màu, không cứng lại hoặc tách lớp ở điều kiện thường, không được chảy lỏng ở nhiệt độ 37°C , phải bắt dính được trên da khi bôi.

- Độ đồng nhất: gel nhũ tương phải đồng nhất, không vón cục, không có cấu tử lạ. Lấy 4 mẫu gel nhũ tương, mỗi mẫu khoảng 0,02 đến 0,03 g, trải đều trên 4 phiến kính. Đặt lên mỗi phiến kính bằng một phiến kính thứ 2 và ép mạnh cho tới khi tạo thành vết tròn có đường kính khoảng 2 cm. Quan sát vết thu được bằng mắt thường (cách mắt khoảng 30 cm), ở 3 trong 4 tiêu bản không được nhận thấy các tiểu phân. Nếu có các tiểu phân nhìn thấy ở trong phần lớn số các vết thì phải làm lại với 8 mẫu kem. Trong số các tiêu bản này, các tiểu phân cho phép nhận thấy không được vượt quá 2 tiêu bản.

- pH: cân 10 g gel nhũ tương vào cốc becher 100 ml, cho vào 50 ml nước cất đun sôi để nguội. Khuấy kỹ, sau đó lọc qua giấy lọc và tiến hành đo giá trị pH của dịch lọc. Thực hiện đo 3 lần cho mỗi mẫu và lấy giá trị trung bình.

- Độ dàn mỏng: cân 1 g gel nhũ tương cho vào giữa tấm kính, đặt tấm kính còn lại có khối lượng khoảng 250 g lên

trên, để yên trong trong 1 phút. Đo đường kính vòng tròn của gel nhũ tương tán ra, đo 2 chiều và lấy giá trị trung bình. Diện tích dàn mỏng được tính theo công thức: $S = (d^2 \times \pi) / 4$ (trong đó, d là đường kính trung bình của 2 lần đo).

- Kích thước tiểu phân: tiến hành đo phân bố kích thước tiểu phân bằng máy Malvern Mastersizer 3000. Ghi nhận các giá trị kích thước hạt trung bình.

- Độ ổn định vật lý: cân 10 g gel nhũ tương cho vào ống nghiệm có nắp đậy. Đặt ống nghiệm này lần lượt ở các điều kiện nhiệt độ 40°C trong 24 giờ, 4°C trong 24 giờ. Tiếp tục lặp lại các chu kỳ tương tự. Sau mỗi 24 giờ quan sát và ghi nhận thời gian tách lớp bằng cách đưa ống nghiệm ngang tầm mắt, đối diện với ánh sáng đèn. Mẫu được cho là tách lớp khi gel nhũ tương bị tách thành 2 pha rõ rệt. Thực hiện 12 chu kỳ [9].

Kết quả và bàn luận

Kết quả khảo sát mức độ tách lớp của các công thức nhũ tương từ A1 đến A10 có giá trị HLB tương ứng từ 5 đến 14 được trình bày ở bảng 1. Công thức nhũ tương A1 có giá trị HLB tương ứng là 5,0 bền vững nhất sau 24 giờ. Tiếp tục thu hẹp miền giá trị HLB quanh giá trị này để xác định công thức nhũ tương ổn định nhất. Nếu công thức nhũ tương có giá trị HLB là 5,0 vẫn bền nhất thì cần khảo sát thêm công thức có HLB là 4,0 và 4,5 để so sánh. Tuy nhiên, kết quả khảo sát trình bày ở bảng 2 cho thấy công thức nhũ tương B2 có HLB tương ứng là 5,5 bền vững nhất. Cả 3 lần thử nghiệm đều cho kết quả lặp lại. Vậy giá trị RHLB của dầu dừa là 5,5.

Bảng 1. Kết quả khảo sát mức độ tách lớp của các công thức nhũ tương với giá trị HLB ở khoảng rộng.

Công thức	HLB	Mức độ tách lớp		
		Sau 1 giờ	Sau 3 giờ	Sau 24 giờ
A1	5,0	-	-	+
A2	6,0	-	-	++
A3	7,0	-	+	+++
A4	8,0	+++	+++	++++
A5	9,0	+++	+++	++++
A6	10,0	+++	++++	++++
A7	11,0	+++	++++	++++
A8	12,0	+++	++++	++++
A9	13,0	++++	++++	++++
A10	14,0	++++	++++	++++

(-): không hoặc gần như không tách lớp.

(+) (++) (+++) (++++): tách lớp, mức độ tách tăng dần.

Bảng 2. Kết quả khảo sát mức độ tách lớp của các công thức nhũ tương với giá trị HLB ở khoảng hẹp.

Công thức	HLB	Mức độ tách lớp		
		Sau 1 giờ	Sau 3 giờ	Sau 24 giờ
B1	5,0	-	-	++
B2	5,5	-	-	+
B3	6,0	-	-	++
B4	6,5	-	+	+++
B5	7,0	-	++	+++
B6	7,5	+	+++	++++

Giá trị RHLB của công thức B2 giúp tính toán tỷ lệ các chất nhũ hóa phù hợp, phục vụ quá trình tối ưu hóa công thức. Với RHLB pha dầu là 5,5, tỷ lệ giữa span 80:tween 80 được xác định dựa trên công thức (1) là 89:11.

Kết quả thiết kế và tối ưu hóa công thức

Sau khi đã xác định giá trị RHLB của dầu dừa, công thức gel nhũ tương được đề nghị như trong bảng 3.

Bảng 3. Công thức gel nhũ tương dầu dừa đề nghị.

Thành phần		Tỷ lệ (%)
Pha dầu	Dầu dừa	5-15
	Chất nhũ hóa pha dầu*	3-10
	BHT	0,05
Pha nước	Chất nhũ hóa pha nước**	2-7
	Glycerol	5,00
	EDTA	0,10
	Benzalkonium clorid	0,02
Carbopol 940		0,25-0,75
TEA		0,12-0,36
Ethanol 96%		3,00
Nước cất		Vừa đủ 100%

*chất nhũ hóa pha dầu được khảo sát: span 80.

**chất nhũ hóa pha nước được khảo sát: tween 80.

Dựa trên sự thay đổi tỷ lệ của một số thành phần trong công thức gel nhũ tương dầu dừa ở bảng 3, phần mềm Design-Expert đã được sử dụng để thiết kế mô hình thực nghiệm IV-Optimal gồm 25 công thức được trình bày ở bảng 4. Các công thức được bào chế theo cùng điều kiện và quy trình, mỗi công thức có khối lượng 100 g.

Bảng 4. Mô hình IV-Optimal và dữ liệu thực nghiệm.

Công thức	Mô hình IV-Optimal					Dữ liệu thực nghiệm			
	A	B	C	D	E	R1 (n=3)	R2 (n=5)	R3 (n=2)	R4
1	11,67	15,00	0,75	0,20	64,21	4,75±0,02	8,81±0,11	33,17±1,02	0
2	5,00	3,00	0,42	0,36	83,05	5,79±0,07	1,22±0,02	33,17±0,00	12
3	11,67	15,00	0,75	0,20	64,21	4,87±0,02	1,18±0,04	28,26±0,94	0
4	11,67	15,00	0,25	0,36	64,55	6,78±0,03	0,56±0,03	50,24±2,51	12
5	7,50	12,00	0,38	0,18	71,78	5,48±0,02	3,38±0,03	38,47±2,20	9
6	5,00	3,00	0,75	0,28	82,80	4,82±0,02	1,20±0,03	22,05±0,17	12
7	5,00	3,00	0,25	0,12	83,46	5,72±0,03	0,67±0,00	78,50±0,16	5
8	15,00	15,00	0,58	0,36	60,89	5,57±0,02	1,14±0,01	36,30±0,00	0
9	15,00	3,00	0,75	0,12	72,96	4,65±0,02	133,40±6,56	28,26±0,94	0
10	5,00	15,00	0,25	0,24	71,34	6,34±0,00	8,91±0,03	52,78±0,26	12
11	7,50	6,00	0,38	0,18	77,78	5,29±0,01	0,59±0,04	44,16±0,12	7
12	11,67	7,00	0,75	0,36	72,05	5,16±0,02	0,21±0,00	28,26±0,09	0
13	11,67	11,00	0,25	0,12	68,79	5,54±0,01	0,27±0,00	56,72±0,27	0
14	10,00	15,00	0,25	0,12	66,46	5,80±0,00	0,71±0,01	63,59±0,28	3
15	5,00	11,00	0,58	0,12	75,13	4,65±0,01	0,33±0,00	28,26±0,09	12
16	5,00	3,00	0,75	0,28	82,80	4,77±0,03	0,24±0,03	33,17±0,20	12
17	15,00	11,00	0,25	0,12	65,46	5,50±0,01	6,88±0,03	66,44±1,44	0
18	10,00	9,00	0,50	0,24	72,09	5,26±0,01	0,24±0,01	38,47±0,00	3
19	15,00	3,00	0,42	0,28	73,13	5,56±0,02	0,70±0,01	40,69±0,00	0
20	10,00	9,00	0,50	0,24	72,09	5,15±0,02	0,54±0,09	30,18±0,49	0
21	8,33	3,00	0,25	0,12	80,13	5,36±0,02	21,54±0,24	70,85±0,30	0
22	10,00	9,00	0,50	0,24	72,09	5,29±0,02	1,20±0,34	28,26±0,00	0
23	5,00	15,00	0,75	0,36	70,72	5,30±0,02	0,25±0,01	30,18±0,97	0
24	11,67	3,00	0,42	0,12	76,63	4,90±0,04	13,26±0,24	44,16±0,00	0
25	5,00	11,00	0,58	0,12	75,13	4,54±0,00	0,23±0,00	38,47±0,00	9

A: tỷ lệ % dầu dừa; B: tỷ lệ % hỗn hợp chất nhũ hóa; C: tỷ lệ % Carbopol; D: tỷ lệ % triethanolamin; E: tỷ lệ % nước cất; R1: pH; R2: kích thước hạt trung bình (μm); R3: diện tích dàn mỏng (cm²); R4: độ bền vật lý.

Khi phân tích phương sai, kết quả ở bảng 5 cho thấy rằng, các hàm số thể hiện mối quan hệ giữa các biến số độc lập A, B, C, D, E với các biến phụ thuộc R1, R2, R3, R4 là có ý nghĩa (P-value<0,05). Giá trị độ chính xác thích hợp (Adequate precision) đo tỷ lệ giữa “tín hiệu” và “nhiều”. Tỷ lệ này >4 được cho là phù hợp, vì vậy mô hình thiết kế có thể được sử dụng để định hướng cho không gian thiết kế. Bên cạnh đó, các giá trị R², R² hiệu chỉnh, R² dự đoán đều

lớn hơn 0,7 cho thấy khả năng dự đoán chính xác các tính chất của gel nhũ tương. Các giá trị này càng lớn thì sự sai lệch giữa các giá trị dự đoán và giá trị thực nghiệm sẽ nhỏ, hay nói cách khác là khả năng đạt được các tính chất của gel nhũ tương như kết quả dự đoán sẽ càng lớn.

Bảng 5. Kết quả phân tích phương sai các yếu tố R1, R2, R3, R4.

Yếu tố	R1	R2	R3	R4
Tổng bình phương	6,73	118,12	5291,07	606,52
Độ tự do	10	12	13	12
Độ lệch chuẩn	0,088	0,57	4,97	1,93
F-value	87,42	30,06	16,45	13,5
P-value	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
R ²	0,98	0,97	0,95	0,93
R ² hiệu chỉnh	0,97	0,94	0,89	0,86
R ² dự đoán	0,92	0,90	0,72	0,72
Adequate precision	36,67	26,28	13,00	9,89
Phương trình tương quan hồi quy	R1 = +0,24A +6,72B +1828,40C +101,03D +5,55E -1,65AB -1877,31AC -1937,92BC -1,02BE -3119,96CD -1921,05CE +340,77CE -9122,35DE	Sqrt(R2) = +18,52A +1,73B -253,96C +9076,70D +0,88E -27,88AB +1027,17AC -10607,34AD -23,01AE -8443,68BD -21376,37CD -21,45BE -19898,50CD -89180,11CE -2422,60DE	R3 = +101,70A +61,19B +85364,30C +127,55D +76,21E -61,40AB -89197,38AC -71,74AE -88259,80BC -1329,95BD -21318,24BD -7913,86CE	R4 = -9,44A +12,11B +8262,59C +21333,61D +6,02E -8326,07AC -19646,40AD -25,59AE -8746,06BC -21318,24BD -97094,24CD

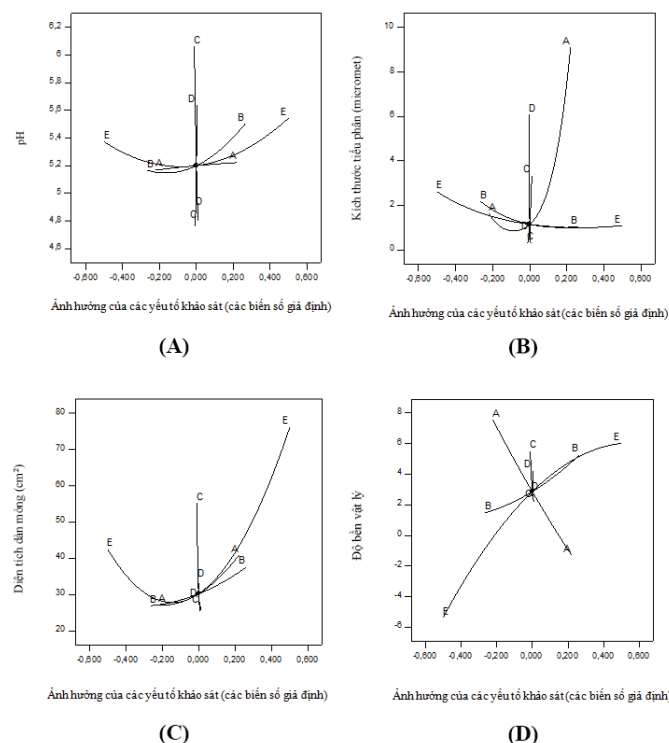
Các phương trình hồi quy ở bảng 5 còn được thể hiện một cách trực quan hơn ở hình 1. Trong hình, từng tính chất của gel nhũ tương chịu sự ảnh hưởng của các yếu tố khảo sát ở các mức độ khác nhau:

- pH (R1) phụ thuộc chủ yếu vào yếu tố tỷ lệ % Carbopol (C), tỷ lệ % TEA (D) có trong công thức và ít phụ thuộc vào các yếu tố khác. Do Carbopol phân tán vào nước có tính acid, khi trung hòa trở thành dạng gel. TEA là một amin bậc ba có nhiều nhóm hydroxyl, được sử dụng trong công thức này với vai trò trung hòa Carbopol và điều chỉnh cho gel nhũ tương đạt pH thích hợp. Nếu giữ nguyên lượng các thành phần khác, khi C tăng thì R1 sẽ giảm, còn tăng D thì R1 sẽ tăng. Sự thay đổi của R1 có dao động lớn khi tỷ lệ giữa C và D chênh lệch nhau nhiều.

- Kích thước hạt trung bình (R2) bị ảnh hưởng từ cả 5 yếu tố: tỷ lệ % dầu dừa (A), tỷ lệ % chất nhũ hóa (B), tỷ lệ % Carbopol (C), tỷ lệ % TEA (D) và tỷ lệ % nước (E) trong công thức gel nhũ tương. Đặc biệt, các yếu tố A, C, D có ảnh hưởng rất lớn đến R2. Khi tỷ lệ % dầu dừa tăng dần nhưng lượng chất nhũ hóa bị giới hạn thì kích thước hạt trung bình chỉ có thể giảm ở một mức độ nhất định và sau đó sẽ tăng lên tỷ lệ thuận với lượng tăng của dầu dừa. Bên cạnh đó, tỷ lệ % Carbopol và tỷ lệ % TEA quyết định đến độ nhớt của môi trường phân tán, khi môi trường phân tán càng nhớt thì kích thước hạt phân tán sẽ lớn và ngược lại.

- Diện tích đàn mỏng (R3) cũng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó phụ thuộc lớn vào tỷ lệ % Carbopol (C), tỷ lệ % TEA (D) và tỷ lệ % nước (E) có trong công thức. Gel Carbopol được trung hòa có độ nhớt lớn nhất ở pH 6-11, độ nhớt giảm đáng kể khi pH<3 hoặc pH>12, hoặc khi có sự hiện diện của các chất mang điện tích. R3 có xu hướng tăng lên khi C và D giảm.

- Độ bền vật lý (R4) bị ảnh hưởng bởi cả 5 yếu tố. Tỷ lệ % dầu dừa càng cao công thức càng khó bền, cùng 1 lượng Carbopol nếu tăng lượng TEA trong khoảng giới hạn thì R4 tăng, hỗn hợp chất nhũ hóa ảnh hưởng tới sự tách lớp của 2 pha dầu và nước.



Hình 1. Sự ảnh hưởng của các biến độc lập lên từng biến phụ thuộc: pH - R1 (A), kích thước tiểu phân - R2 (B), diện tích đàn mỏng - R3 (C) và độ bền vật lý - R4 (D).

Điều kiện ràng buộc cho biến độc lập và biến phụ thuộc

Trong giới hạn không gian thiết kế và một số yêu cầu đối với các thành phần gel nhũ tương cũng như các mong muốn về các tính chất của gel nhũ tương dầu dừa nên một số ràng buộc cho các biến số đã được thiết lập và được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. Điều kiện ràng buộc cho các biến số.

Biến số	Mục tiêu	Khoảng giới hạn
A	Trong khoảng giới hạn	5-15 (%)
B	Trong khoảng giới hạn	3-15 (%)
C	Trong khoảng giới hạn	0,25-0,75 (%)
D	Trong khoảng giới hạn	0,12-0,36 (%)
E	Trong khoảng giới hạn	60,72-83,46 (%)
R1	Hướng đến 6,0	5,50-6,50
R2	Trong khoảng giới hạn	0-10 (μm)
R3	Trong khoảng giới hạn	25-40 (cm^2)
R4	Hướng đến 12	12

Dựa trên các điều kiện ràng buộc đối với các biến số, phần mềm Design-Expert đưa ra các công thức đề nghị với các chỉ số mong muốn (Desirability) khác nhau. Công thức với chỉ số mong muốn cao nhất (0,99) được lựa chọn và được trình bày song song với kết quả thực nghiệm kiểm chứng trong bảng 7.

Bảng 7. Kết quả tối ưu, giá trị dự đoán và thực nghiệm kiểm chứng.

Biến độc lập	Tên	Tỷ lệ (%)	Biến phụ thuộc	Tên	Dự đoán	Thực nghiệm (n=3)	Bias (%)
A	Dầu dừa	5	R1	pH	5,90	6,04 $\pm$ 0,04	2,37
B	Hỗn hợp chất nhũ hóa	4,5	R2	Kích thước hạt trung bình (μm)	2,19	2,48 $\pm$ 0,58	13,24
C	Carbopol 940	0,39	R3	Diện tích đàn mỏng (cm^2)	34,02	34,54 $\pm$ 0,61	1,52
D	Triethanolamin	0,36	R4	Độ bền vật lý	12	12	0
E	Nước cất	81,59					
A+B+C+D+E = 91,84%			Mức độ mong muốn: 0,99				

Kết quả thực nghiệm kiểm chứng

Kết quả pH, độ đàn mỏng và độ bền vật lý của hệ gel nhũ tương dầu dừa có sự lặp lại tốt giữa 3 lô kiểm chứng (CV% lần lượt là 0,6%, 1,76% và 0%); đồng thời sự sai lệch giữa giá trị dự đoán và giá trị thực nghiệm trung bình thấp (Bias lần lượt là 2,37%, 1,52% và 0%). Các mẫu chứng có độ bền vật lý ổn định qua 12 chu kỳ nhiệt biến đổi, không có sự tách pha cũng như không có sự thay đổi về cảm quan như màu sắc, sự đồng nhất so với mẫu đối chứng được để ở điều kiện nhiệt độ phòng. Vậy gel nhũ tương bền dưới tác động

của nhiệt độ trong khoảng cho phép, có pH và diện tích đàn mỏng ổn định. Kết quả giá trị kích thước hạt có sự dao động nhiều giữa các lô kiểm chứng và có sự sai lệch lớn giữa giá trị dự đoán và giá trị thực nghiệm, nhưng vẫn nằm trong khoảng cho phép.

pH sinh lý của da người bình thường nằm trong khoảng từ 4-6 [10, 11]. Nhiều tác giả chấp nhận giá trị từ 5,4-5,9 [12]. Giá trị pH hơi acid này đảm bảo cho hoạt tính kháng khuẩn, tạo hàng rào bảo vệ cũng như cần thiết cho sự toàn vẹn của lớp sừng [10, 13]. Giá trị thực nghiệm (pH=6,04) và giá trị dự đoán (pH=5,9) của nghiên cứu đảm bảo cho các hoạt động chức năng bình thường của da.

Kích thước hạt có ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính hấp thu qua da của gel nhũ tương: với kích thước $>10 \mu\text{m}$ chủ yếu được giữ lại trên bề mặt da, các hạt từ $3-10 \mu\text{m}$ có thể vào các nang lông, khi kích thước $<3 \mu\text{m}$ thì các hạt có thể qua các nang lông và lớp sừng [13]. Gel nhũ tương dầu dừa với tác dụng chăm sóc và giữ ẩm cho da nên kích thước hạt trung bình $2,48 \mu\text{m}$ là phù hợp.

Khi tiến hành bào chế các công thức trong mô hình thực nghiệm, những công thức có độ đàn mỏng từ $30-40 \text{ cm}^2$ cho thể chất phù hợp, có khả năng đóng tuýp và sử dụng dễ dàng. Do đó, độ đàn mỏng của 3 lô kiểm chứng cho thấy khả năng có thể đưa vào sản xuất công nghiệp.

Khi đánh giá độ bền vật lý của gel nhũ tương, sau 12 chu kỳ nhiệt các mẫu không có sự tách pha, không có sự thay đổi về cảm quan như màu sắc, sự đồng nhất so với mẫu đối chứng được để ở điều kiện nhiệt độ phòng. Vậy công thức tối ưu bền dưới tác động của nhiệt độ.

Kết luận

Công thức gel nhũ tương dầu dừa tối ưu đã được thiết lập thành công bằng phần mềm Design-Expert phiên bản 8.0.6 với mô hình thực nghiệm IV-Optimal. Đồng thời, công thức

tối ưu này đã đạt các tính chất đề ra và có thể được ứng dụng để tạo ra các sản phẩm mỹ phẩm có công dụng dưỡng da với sự kết hợp với các thành phần từ thiên nhiên như mật ong, sữa ong chúa, phấn hoa... nhằm góp phần làm phong phú hóa, cải thiện chất lượng và hiệu quả cùng với các sản phẩm chăm sóc da khác trên thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Võ Văn Chi (2011), *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, **Tập 1**, Nhà xuất bản Y học.
- [2] E.V. Carandang (2008), "Health benefits of virgin coconut oil", *Indian Coconut Journal Cochin*, **38(9)**, pp.8-12.
- [3] N.H. Jayadas, K.P. Nair (2006), "Coconut oil as base oil for industrial lubricants-evaluation and modification of thermal, oxidative and low temperature properties", *Tribology International*, **39(9)**, pp.873-878.
- [4] A. Novilla, P. Nursidika, W. Mahargyani (2017), "Komposisi Asam Lemak Minyak Kelapa Murni (Virgin Coconut Oil) yang Berpotensi sebagai Anti Kandidiasis", *EduChemia (Jurnal Kimia dan Pendidikan)*, **2(2)**, pp.161-173.
- [5] D.O. Ogbolu, A.A. Oni, O.A. Daini, A.P. Oloko (2007), "In vitro antimicrobial properties of coconut oil on Candida species in Ibadan, Nigeria", *Journal of Medicinal Food*, **10(2)**, pp.384-387.
- [6] N.A.M.M. Nasir, A.A. Jalaludin, Z. Abllah, et al. (2018), *Virgin Coconut Oil and Its Antimicrobial Properties against Pathogenic Microorganisms: A Review, Proceedings of the International Dental Conference of Sumatera Utara 2017*, Atlantis Press.
- [7] M. Shilling, L. Matt, E. Rubin, et al. (2013), "Antimicrobial effects of virgin coconut oil and its medium-chain fatty acids on Clostridium difficile", *Journal of Medicinal Food*, **16(12)**, pp.1079-1085.
- [8] Lê Quan Nghiêm, Huỳnh Văn Hóa (2007), *Bào chế và sinh dược học*, **Tập 2**, Nhà xuất bản Giáo dục.
- [9] Brazil National Health Surveillance Agency (2005), *Cosmetic Products Stability Guide*, Brazil National Health Surveillance Agency Press.
- [10] D.J. Panther, S.E. Jacob (2015), "The Importance of Acidification in Atopic Eczema: An Underexplored Avenue for Treatment", *Journal of Clinical Medicine*, **4(5)**, pp.970-978.
- [11] S. Schreml, M. Kemper, C. Abels (2014), "Skin pH in the elderly and appropriate skin care", *European Medical Journal*, **2(1)**, pp.86-94.
- [12] O. Braun-Falco, H.C. Korting (1986), "Der normale pH - Wert der Haut", *Hautarzt*, **37(3)**, pp.126-129.
- [13] A. Rolland (1993), *Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications*, Informa Healthcare, pp.367-421.