

Nghiên cứu nguyên bản

NGHIÊN CỨU TỐI ƯU HÓA CÔNG THỨC VÀ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG KEM BÔI DA CHỨA CHIẾT XUẤT CAM THẢO (*GLYCYRRHIZA URALENSIS*) KẾT HỢP GLUTATHION VÀ NIACINAMID

FORMULATION OPTIMIZATION AND QUALITY EVALUATION OF SKIN CREAM CONTAINING *GLYCYRRHIZA URALENSIS* EXTRACT COMBINED WITH GLUTATHIONE AND NIACINAMIDE

Hoàng Thị Hương^{1,*}, Hoàng Thị Hoàng Sa¹, Trương Thị Tươi²,¹Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng, TP. Đà Nẵng, Việt Nam.²Sinh viên ĐH Dược 08B, Trường Đại Học kỹ Thuật Y - Dược Đà Nẵng, TP. Đà Nẵng, Việt Nam.*Tác giả liên hệ | Corresponding author: hoangthuong@dhktyduocdn.edu.vn

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu xây dựng công thức tối ưu, bào chế kem bôi da từ cao chiết Cam thảo (*G. uralensis*) kết hợp glutathion, niacinamid; đánh giá các chỉ tiêu chất lượng kem thành phẩm. **Phương pháp nghiên cứu:** Cao chiết Cam thảo được điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh với ethanol 70%. Công thức kem bôi được xây dựng và tối ưu hóa bằng phương pháp thiết kế thí nghiệm (DoE) sử dụng các phần mềm Modde 8.0, InForm 3.1. Kem thành phẩm được đánh giá các chỉ tiêu chất lượng: cảm quan, độ đồng nhất, pH, độ ổn định, độ dàn mỏng, độ xuyên sâu, thử nghiệm đông lạnh - rã đông, hàm lượng polyphenol tổng (TPC), flavonoid tổng (TFC). **Kết quả:** Công thức kem tối ưu bao gồm: Cao chiết Cam thảo 5%, Glutathion 2%, Niacinamid 2%, Glycerin 6,81%, Tween 80 9,12%, Lanolin 6,27%, Sunfol cow 40 17,18%, và Simugel SMS 88 3,49%. Kem thành phẩm đạt các tiêu chí chất lượng, mịn, đồng nhất, có pH 5,71, ổn định và vượt qua 12 chu kỳ đông lạnh - rã đông; Hàm lượng TPC là $3,0246 \pm 0,1241$ mgGA/g và TFC là $1,1482 \pm 0,0050$ mgQE/100 mg. **Kết luận:** Nghiên cứu đã xây dựng và tối ưu hóa công thức kem bôi da chứa cao chiết Cam thảo, glutathion và niacinamid đạt được các tiêu chuẩn chất lượng theo mục tiêu đã đề ra theo hướng ứng dụng trong mỹ phẩm.

Từ khóa: Cam thảo, tối ưu hóa công thức, thiết kế DoE, kem bôi da.

ABSTRACT

Objective: The study aimed to optimize the formulation and evaluate the quality parameters of a topical skin cream containing Licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) extract combined with glutathione and niacinamide. **Methods:** Licorice crude extract was prepared by the cold maceration method using 70% ethanol. The cream formulation was designed and optimized using the Design of Experiments (DoE) approach (Central Composite Design) and Artificial Neural Networks (ANN) utilizing Modde 8.0 and INForm 3.1 software. The final product was evaluated for physicochemical properties (organoleptic, homogeneity, pH, spreadability, stability) and chemical markers including Total Phenolic Content (TPC) and Total Flavonoid Content (TFC). **Results:** The optimal formulation consisted of *G. uralensis* extract 5%, Glutathione 2%, Niacinamide 2%, Glycerin 6.81%, Tween 80 9.12%, Lanolin 6.27%, Sunfol cow 40 17.18%, and Simugel SMS 88 3.49%. The cream exhibited a smooth texture, physiological pH (5.71), and high stability after 12 freeze-thaw cycles. The chemical markers were quantified as TPC 3.0246 ± 0.1241 mgGA/g and TFC 1.1482 ± 0.0050 mgQE/100 mg. **Conclusion:** A stable skin cream formulation containing Licorice extract, glutathione, and niacinamide was successfully developed using DoE. The product meets quality standards and shows promising potential for cosmetic applications.

Keywords: Glycyrrhiza uralensis, formulation optimization, DoE, skin cream.

Received: 05/12/2025 |

Accepted: 30/12/2025 |

Published: 31/12/2025 |

©The authors. This open-access work is licensed under a [CC BY 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.), họ Đậu (*Fabaceae*) là một vị thuốc được sử dụng rộng rãi trong đông y và trong các chế phẩm mỹ phẩm do đặc tính chống mẫn cảm, chống viêm và trắng da. Các hợp chất phân lập từ Cam thảo như glabrene, isoliquiritigenin, licuraside, isoliquiritin, và licochalcone A đã được chứng minh là có tác dụng ức chế hoạt động của *tyrosinase*. Sự ức chế enzyme *tyrosinase* sẽ ức chế sản xuất melanin giúp loại bỏ tình trạng tăng sắc tố da.¹⁻³

Các hoạt chất phổ biến điều trị tăng sắc tố da như tretinoin, vitamin C, hydroquinon, acid kojic thường gây các tác dụng phụ như ngứa, phát ban, viêm da tiếp xúc; đồng thời một số hoạt chất như vitamin C, acid kojic gây khó khăn trong quá trình bảo quản do đặc tính kém bền của nó.⁴ Glutathion là một chất chống oxy hóa, duy trì trạng thái thiol nội bào và quá trình giải độc. NCLS cho thấy tác dụng làm sáng da, giảm đáng kể về mật độ thống kê chỉ số melanin trên da khi điều trị tích cực so với giả dược, và không có bất kỳ báo cáo nào về tác dụng phụ.⁵⁻⁷ Niacinamid có tác dụng ổn định chức năng hàng rào biểu bì, làm giảm mất nước qua da và cải thiện độ ẩm của lớp sừng, làm mờ nếp nhăn, làm sáng da. NCLS dạng kem bôi cho thấy giảm sự tăng sắc tố và tăng độ sáng của màu da, không có tác dụng phụ đáng kể, dung nạp tốt.⁸⁻¹⁰

Với các đặc tính trên, chiết xuất Cam thảo, glutathion và niacinamid có tiềm năng lớn để phát triển các dòng mỹ phẩm làm trắng da an toàn. Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện nay chủ yếu tập trung vào loài *Glycyrrhiza glabra* L., trong khi nghiên cứu ứng dụng bào chế kem

trắng da từ loài *Glycyrrhiza uralensis* F. còn khá hạn chế trên thế giới. Đặc biệt, chưa có công bố nào về công thức kem bôi kết hợp chiết xuất Cam thảo *Glycyrrhiza uralensis*, glutathion và niacinamid được tối ưu hóa bằng phương pháp thiết kế thí nghiệm.

Vì những lý do trên, nghiên cứu này được tiến hành nhằm ứng dụng công nghệ bào chế tiên tiến để tối ưu hóa công thức kết hợp các hoạt chất làm trắng da có nguồn gốc tự nhiên và bán tổng hợp, tạo ra sản phẩm ổn định, nhằm mục đích sử dụng an toàn và hiệu quả.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Rễ và thân rễ Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) được cung cấp bởi công ty Cổ phần Dược liệu Indochina (Indochina Herb), Thạch Bàn, Long Biên, Hà Nội. Dược liệu đạt tiêu chuẩn chất lượng Dược điển Việt Nam V.

2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp chiết xuất và đánh giá chất lượng cao chiết Cam thảo

Quy trình chiết xuất được dựa trên các nghiên cứu trước đây² với một số thay đổi: Dược liệu xay thành bột thô, thấm ướt với nước cất theo tỷ lệ dược liệu/nước cất = 5/1. Sau đó, hấp ở nhiệt độ 130°C trong 1 giờ và ngâm với ethanol 70% theo tỷ lệ dược liệu/dung môi = 1/10 trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, thực hiện chiết 2 lần. Lọc, thu dịch chiết. Gộp các dịch chiết, cô đuổi dung môi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C thu được cao đặc ethanol. Đóng chai đầy kín nắp, bảo quản ngăn mát tủ lạnh, dùng cho các thử nghiệm tiếp theo.

Để đánh giá khả năng tẩy màu và mức độ ảnh hưởng đến các thành phần có hoạt tính

sinh học, mẫu cao chiết được hấp phụ than hoạt bằng cách hòa cao đặc với ethanol 70% (tỷ lệ cao đặc : than hoạt = 2 : 1), khuấy dịch chiết với bột than hoạt khoảng 15 phút ở 60°C. Lọc hút qua phễu Buchner cho đến khi sạch than.

Cao chiết được kiểm tra cảm quan, độ ẩm, pH theo Dược điển Việt Nam V¹¹ và định tính một số nhóm hoạt chất chính như flavonoid, saponin, coumarin, polyphenol.¹²

Phương pháp bào chế kem bôi

Bào chế kem bôi bằng phương pháp nhũ hóa: Pha nước gồm cao chiết Cam thảo, glutathion, niacinamid, glycerin, Tween 80, phenoxyethanol được hòa tan lần lượt trong nước ở nhiệt độ 40°C. Pha dầu gồm lanolin, Sunfol cow 40 được đun chảy lỏng ở 40°C, khuấy đến khi đồng nhất. Pha dầu được thêm từ từ vào pha nước trong khi khuấy ở tốc độ 600 vòng/phút bằng máy khuấy từ trong 15 phút. Sau đó thêm Simugel SMS 88, tiếp tục khuấy ở tốc độ 600 vòng/phút trong 20 phút, chuyển sang đồng nhất tốc độ cao 1200 vòng/phút trong 20 phút để tạo thành kem đồng nhất. Bảo quản kem trong hũ thủy tinh có nắp đậy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ để ổn định, sau đó tiến hành các thử nghiệm đánh giá.⁸

Phương pháp thiết kế thí nghiệm và tối ưu hóa công thức

Cố định tỷ lệ cao chiết Cam thảo 5% (tính theo khối lượng khô), glutathion 2%, niacinamid 2%, phenoxyethanol 0,7%; tỷ lệ % 5 loại tá dược khảo sát là glycerin (5-15%), Tween 80 (0-15%), Simugel SMS 88 (1-5%), Sunfol cow 40 (5-25%), lanolin (3-12%).

Thiết kế thí nghiệm ngẫu nhiên dựa trên nguyên tắc hợp tử tại tâm bằng phần mềm Modde 8.0 (Umetrics Inc, USA). Tối ưu hóa

công thức dựa trên mô hình mạng neuron nhân tạo tích hợp trong phần mềm INForm v3.1.¹³

Đánh giá chất lượng kem bôi thành phẩm

Cảm quan: Thở chất mềm, mịn, màu vàng nhạt, không có bọt khí. Quan sát bằng mắt thường.

Độ đồng nhất: Kem phải đồng nhất, không vón cục, không có các cấu tử lạ. Tiến hành theo phụ lục 1.12, Dược điển Việt Nam V¹¹

pH: Cân chính xác 5g chế phẩm vào một cốc có mỏ, thêm nước cất đun sôi để nguội đủ 50 mL. Khuấy kĩ, đem đo pH.¹¹

Độ dàn mỏng: Cân 1 g kem cho vào giữa tấm kính, đặt tấm kính còn lại lên, đọc đường kính ban đầu khối kem tản ra. Lần lượt đặt trên tấm kính trên những quả cân có trọng lượng tăng dần và cứ sau 1 phút đọc đường kính tản ra của khối kem. 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).¹⁴

Độ xuyên sâu: Dùng một kim dài A đầu nhọn cho rơi tự do qua một ống thủy tinh B hình trụ hai đầu bằng, dài 20 cm, đường kính 0,5 cm và được đặt cách bề mặt mẫu kem 1 - 2 cm. Khi kim lún vào kem, nâng ống B lên và đo chiều dài kim bị lún (mm).¹⁵

Thử nghiệm đông lạnh-rã đông: Các mẫu được giữ trong tủ đông ở nhiệt độ -5°C trong 24 giờ, sau đó mẫu đông lạnh được để trong nhiệt độ phòng trong 24 giờ để rã đông. Đây là một chu kỳ, sau mỗi chu kỳ, kem được đánh giá về sự tách pha, đếm số chu kỳ không xảy ra sự tách pha của kem bôi.¹⁶

Độ ổn định: Cho 5 g kem vào ống nghiệm có nắp đậy, bảo quản ở điều kiện phòng 30±2°C và 40±2°C và quan sát các đặc điểm vật lý của kem như màu sắc, sự tách pha, sự kết tụ vào

ngày thứ 1, thứ 3, thứ 7, thứ 14, thứ 25 và ngày thứ 40. Yêu cầu: kem phải không bị biến đổi về hình thức bên ngoài và không bị tách lớp.¹⁶

Định lượng TPC³: Hàm lượng polyphenol tổng (TPC) được xác định bằng phương pháp đo quang, dùng thuốc thử tạo màu là Folin-Ciocalteu. TPC được tính từ đường cong hiệu chuẩn bằng acid gallic (GA, Sigma) và kết quả được biểu thị dưới dạng tương đương GA. Hàm lượng polyphenol tổng tính theo GA của cao chiết/kem bôi được xác định theo công thức:

$$TPC = \frac{C \times E}{m \times (100 - D) \times 10^2}$$

Trong đó:

TPC: tổng hàm lượng polyphenol (mgGA/g cao khô hoặc mgGA/g kem bôi)

C: giá trị x từ đường chuẩn với GA ($\mu\text{g/mL}$)

E: hệ số pha loãng

D: độ ẩm (%), với kem bôi thành phẩm không tính độ ẩm (D= 0)

m: khối lượng cao dược liệu/kem bôi (g)

Định lượng TFC¹⁷: Tiến hành theo phương pháp đo quang thông qua phản ứng với AlCl_3 10% bằng cách xây dựng đường chuẩn với quercetin. Hàm lượng flavonoid toàn phần tính theo quercetin của cao chiết/kem bôi được xác định theo công thức:

$$TFC = \frac{C \times E \times 10}{m \times (100 - D) \times 10^6} \times 100$$

Trong đó:

TFC: tổng hàm lượng flavonoid toàn phần (mgQE/100mg cao khô/kem bôi)

C: giá trị x từ đường chuẩn với quercetin ($\mu\text{g/mL}$)

E: hệ số pha loãng

D: độ ẩm (%), với kem bôi thành phẩm không

tính độ ẩm (D= 0)

m: khối lượng cao dược liệu/kem bôi (g)

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu thống kê được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2019.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thực hiện tại phòng thí nghiệm tại Khoa Dược - Cơ sở 2 - Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng từ tháng 7 năm 2024 đến tháng 6 năm 2025.

Đảm bảo quy trình xử lý, đảm bảo vệ sinh môi trường theo quy định.

III. KẾT QUẢ

1. Đánh giá chất lượng cao chiết Cam thảo

Mẫu cao chiết Cam thảo là khối dẻo quánh, màu nâu đen, mùi thơm đặc trưng, đồng nhất, không có cặn bã dược liệu và vật lạ; có độ ẩm $19,1 \pm 0,5\%$, pH là 4,9, đạt theo tiêu chuẩn cao đặc của Dược điển Việt Nam V. Kết quả định tính cho thấy cao chiết Cam thảo có chứa flavonoid, saponin, coumarin và polyphenol.

2. Xây dựng công thức và bào chế kem bôi tối ưu

Thiết kế thí nghiệm

Thực hiện một thiết kế thử nghiệm với 5 biến đầu vào là tỷ lệ % glycerin (X1), Tween 80 (X2), lanolin (X3), Sunfol cow 40 (X4), Simugel SMS 88 (X5). Các biến đầu ra bao gồm độ dày mỏng (Y1), độ xuyên sâu (Y2), độ ổn định ở 40°C (Y3), thử nghiệm đông lạnh - rã đông (Y4) được 29 thí nghiệm với các điều kiện tương ứng, trong đó có 3 thí nghiệm là các thí nghiệm tại tâm của mô hình có điều kiện tiến hành giống nhau, ma trận thí nghiệm được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 3. Công thức thực nghiệm

Công thức	Thứ tự thực nghiệm	Glycerin (%)	Tween 80 (%)	Lanolin (%)	Sunfol cow (%)	Simugel SMS 88 (%)
N1	13	5	3	3	7	5
N2	2	15	3	3	7	2
N3	10	5	15	3	7	2
N4	25	15	15	3	7	5
N5	1	5	3	12	7	2
N6	28	15	3	12	7	5
N7	26	5	15	12	7	5
N8	22	15	15	12	7	2
N9	5	5	3	3	25	2
N10	16	15	3	3	25	5
N11	19	5	15	3	25	5
N12	29	15	15	3	25	2
N13	15	5	3	12	25	5
N14	14	15	3	12	25	2
N15	24	5	15	12	25	2
N16	17	15	15	12	25	5
N17	27	5	9	7,5	16	3,5
N18	4	15	9	7,5	16	3,5
N19	21	10	3	7,5	16	3,5
N20	18	10	15	7,5	16	3,5
N21	9	10	9	3	16	3,5
N22	20	10	9	12	16	3,5
N23	23	10	9	7,5	7	3,5
N24	11	10	9	7,5	25	3,5
N25	3	10	9	7,5	16	2
N26	8	10	9	7,5	16	5
N27	7	10	9	7,5	16	3,5
N28	12	10	9	7,5	16	3,5
N29	6	10	9	7,5	16	3,5

Tiến hành bào chế kem bôi theo phương pháp mô tả ở mục 2. Các thí nghiệm được tiến hành theo quy trình giống nhau và tiến hành

theo thứ tự ngẫu nhiên để tránh sai số hệ thống. Kết quả đánh giá các tiêu chí đầu ra thể hiện ở Bảng 2.

Bảng 4. Kết quả đánh giá các chỉ tiêu hóa - lý của các công thức kem bôi

Công thức	Độ dàn mỏng (mm ² /g)	Độ xuyên sâu (mm)	Độ ổn định ở 40°C (ngày)	TN đông lạnh - rã đông (chu kỳ)
N1	249,55	98,37	25	12
N2	-99999	-99999	-99999	-99999
N3	610,15	100,92	3	1
N4	169,06	32,97	25	12
N5	-99999	-99999	-99999	-99999
N6	178,87	110,37	25	12
N7	108,81	14,27	25	12
N8	212,05	46,18	3	2
N9	183,18	21,21	25	12
N10	66,45	8,36	25	12
N11	22	3,47	25	12
N12	77,13	7,83	25	12
N13	17,6	3,66	25	12
N14	29,93	5,2	25	12
N15	13,6	3,05	25	12
N16	33,68	3,23	25	12
N17	115,23	16,95	25	12
N18	141,62	21,3	25	12
N19	276,48	98,58	25	12
N20	55,03	10,91	25	12
N21	206,16	73,58	25	12
N22	105,47	18,51	25	12
N23	329,67	101,59	14	7
N24	21,37	3,42	25	12
N25	246,99	22,17	7	4
N26	65,77	5,93	25	12
N27	125,49	24,17	25	12
N28	147,11	23,07	25	12
N29	134,86	24,36	25	12

Chú thích: (-99999): Các mẫu không hình thành được dạng kem, bị tách lớp ngay sau khi để ổn định.

Kết quả thực nghiệm cho thấy độ dày mỏng dao động từ 13,6 đến 610,15 mm²/g; độ xuyên sâu dao động từ 3,05 đến 110,37 mm; độ ổn định ở 40°C dao động từ 3 đến 25 ngày; số chu kỳ trong thử nghiệm đông lạnh - rã đông dao động từ

1 đến 12 chu kỳ.

Tối ưu hóa công thức bào chế kem bôi

Từ số liệu thực nghiệm của 29 thí nghiệm đưa ra các yêu cầu tối ưu cho các biến phụ thuộc như Bảng 3.

Bảng 5. Các yêu cầu tối ưu hóa

Chỉ tiêu	Đơn vị	Yêu cầu		
		Min	Target	Max
Độ dày mỏng	mm ² /g	55	135	185
Độ xuyên sâu	mm	5	18	25
Độ ổn định ở 40°C	ngày		Tối đa	
Thử nghiệm đông lạnh - rã đông	Chu kỳ		Tối đa	

Tối ưu hóa bằng phần mềm INForm v3.1 được công thức kem bôi tối ưu như sau: Chiết xuất Cam thảo 5%, Glutathion 2%, Niacinamid 2%; Glycerin 6,81%; Tween 80 9,12%; lanolin 6,27%; Sunfol cow 40 17,18%; Simugel SMS 88 3,49%.

Kết quả luyện mạng cho thấy R² luyện và R² thử đều lớn hơn 95; đồng thời kết quả thực nghiệm của 3 mẫu công thức ở các chỉ tiêu về độ dày mỏng, độ xuyên sâu, độ ổn định ở 40°C và thử nghiệm đông lạnh - rã đông có độ lặp lại tốt và đều gần giống với dự đoán của phần mềm INForm (sai khác dưới 5%) (Bảng 4) nên mô hình mạng neuron nhân tạo mà phần mềm INForm sử dụng là phù hợp, phản ánh đúng mối quan hệ của các biến đầu vào và biến đầu ra, công thức tối ưu mà phần mềm INForm v3.1 dự đoán là đáng tin cậy.

3. Đánh giá chất lượng kem bôi thành phẩm

Tiến hành bào chế kem bôi theo công thức tối ưu và đánh giá các chỉ tiêu chất lượng hóa lý, kết quả như sau:

Cảm quan, độ đồng nhất: Kem mịn, đồng nhất, không có tiểu phân.

pH: 5,71, phù hợp với pH sinh lý của da.

Độ dày mỏng: 136,92 mm²/g

Độ xuyên sâu: 17,55 mm

Độ ổn định: Kem ổn định tốt, không bị biến đổi về các hình thức bên ngoài như không bị tách lớp và không bị thay đổi màu sắc trong 6 tháng ở điều kiện phòng (30±2°C), trong 25 ngày ở điều kiện lão hóa (40±2°C) và vượt qua 12 chu kỳ thử nghiệm đông lạnh - rã đông.

4. Hàm lượng hoạt chất

Hàm lượng hoạt chất polyphenol tổng và flavonoid tổng của các mẫu cao chiết và kem bôi Cam thảo được thể hiện ở Bảng 5.

Bảng 6. Kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán bởi phần mềm INForm

Thí nghiệm	Độ dàn mỏng			Độ xuyên sâu		
	Giá trị thực	Dự đoán	% Sai khác (*)	Giá trị thực	Dự đoán	% Sai khác (*)
Lần 1	137,411		1,862	17,65		1,726
Lần 2	131,447	134,900	2,560	17,72	17,96	1,336
Lần 3	138,902		2,967	17,69		1,503

Thí nghiệm	Độ ổn định ở 40°C			TN đông lạnh - rã đông		
	Giá trị thực	Dự đoán	% Sai khác (*)	Giá trị thực	Dự đoán	% Sai khác (*)
Lần 1	25		0,482	12		0,498
Lần 2	25	24,88	0,482	12	12,06	0,498
Lần 3	25		0,482	12		0,498

(*) % Sai khác so với dự đoán = $\frac{| \text{giá trị thực tế} - \text{giá trị dự đoán} |}{\text{giá trị dự đoán}} \times 100\%$

Bảng 7. Hàm lượng hoạt chất

Chỉ tiêu	Đơn vị	Kết quả			
		CT	CL	KT	KL
Hàm lượng TPC	mgGA/g kem	59,3699 ± 0,5509	43,5224 ± 0,1310	3,0246 ± 0,1241	2,200 ± 0,0165
Hàm lượng TFC	mgQE/100 mg kem	20,5886 ± 0,1102	15,4727 ± 0,0481	1,1482 ± 0,0050	0,8667 ± 0,0037

Chú thích: CT, KT là cao chiết Cam thảo và kem bôi thành phẩm sử dụng cao chiết Cam thảo, CL, KL là mẫu cao chiết Cam thảo tấy màu than hoạt và kem bôi thành phẩm sử dụng cao chiết Cam thảo được tấy màu than hoạt.

IV. BÀN LUẬN

Công thức được xây dựng dựa trên cơ sở lý thuyết để tạo ra cơ chế tác động hiệp đồng tác dụng. Trong đó cao chiết Cam thảo cung cấp tác dụng kháng viêm và ức chế tyrosinase tự nhiên; Glutathione đóng vai trò chất chống oxy hóa mạnh và làm sáng da trực tiếp; Niacinamide hỗ trợ củng cố hàng rào bảo vệ da và ngăn ngừa vận chuyển sắc tố. Sự kết hợp này không chỉ hướng tới hiệu quả điều trị đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu lâm sàng riêng lẻ của từng hoạt chất mà còn giúp ổn định lẫn nhau trong môi trường nền kem.^{5,8,18}

Việc ứng dụng phương pháp DoE kết hợp với mô hình mạng neuron nhân tạo trong nghiên cứu này là phù hợp.¹⁹ Phương pháp này đã giải quyết được thách thức trong bào chế hệ phân tán phức hợp chứa đa thành phần gồm cao dược liệu, glutathion và niacinamide. Kết quả thực nghiệm cho thấy sai số giữa giá trị dự đoán và thực tế ở mức thấp (< 5%) (Bảng 4), khẳng định độ tin cậy của mô hình tối ưu hóa.²⁰ Việc xác định chính xác tỷ lệ giữa chất nhũ hóa (Simugel SMS 88, Tween 80) và pha dầu (Lanolin, Sunfol cow 40) theo lý thuyết đã tạo ra cấu trúc lưới gel bền vững,²¹ giúp hệ nhũ tương ổn định ngay cả trong các điều kiện khắc nghiệt ở 40°C và 12 chu kỳ sốc nhiệt đông lạnh - rã đông. pH của kem thành phẩm đạt 5,71, nằm trong khoảng pH sinh lý của da (4,5 - 6,0), dự kiến sẽ có tính an toàn, giảm thiểu kích ứng và giúp duy trì hàng rào bảo vệ da tự nhiên.^{22,23} Các thông số lưu biến như độ đàn mỏng và độ xuyên sâu đạt giá trị tối ưu cho thấy kem có khả năng trải rộng dễ dàng trên da và thẩm thấu tốt,²⁴ mang lại cảm giác dễ chịu, không nhờn rít cho người sử dụng - một yếu tố quan trọng đối với

mỹ phẩm bôi ngoài.²⁵

Nghiên cứu đã định lượng thành công TPC (3,02 mgGA/g) và TFC (1,15 mgQE/100mg) trong thành phẩm (Bảng 5). Mặc dù hàm lượng này thấp hơn so với cao chiết thô ban đầu do quá trình pha loãng trong tá dược và xử lý tẩy màu bằng than hoạt để tăng tính thẩm mỹ,²⁶ nhưng sự hiện diện ổn định của các nhóm chất này chứng tỏ quy trình bào chế không làm phân hủy các hoạt chất kém bền. Đây là cơ sở khoa học quan trọng để thiết lập tiêu chuẩn cơ sở cho sản phẩm, đảm bảo sự đồng nhất chất lượng giữa các lô sản xuất, điều mà các phương pháp đánh giá cảm quan đơn thuần không làm được.²⁷ Các nghiên cứu trước đây cho thấy khi hàm lượng TPC và TFC tăng lên thì tác dụng chống oxy hóa và ức chế enzym tyrosinase (giúp làm trắng) cũng được tăng lên và ngược lại.^{2,3,28} Hàm lượng TPC, TFC trong kem bôi sử dụng cao chiết Cam thảo được tẩy màu than hoạt thấp hơn so với kem bôi sử dụng cao chiết Cam thảo không tẩy màu. Kết quả này phù hợp với dự đoán về khả năng làm giảm hàm lượng các hoạt chất có hoạt tính sinh học trong chiết xuất dược liệu khi sử dụng than hoạt để tẩy màu.²⁹

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được công thức tối ưu bằng phương pháp Thiết kế thí nghiệm (DoE) hiện đại và bào chế được kem bôi dưỡng da chứa chiết xuất Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis Fisch.*) 5%, Glutathion 2% và Niacinamid 2% có màu vàng nhạt, chất kem mềm mịn, đồng nhất, pH 5,71 và giữ được thể chất ổn định. Hàm lượng TPC và TFC trong mẫu kem bôi thành phẩm tương ứng là 3,0246

$\pm 0,1241$ mgGA/g kem bôi và $1,1482 \pm 0,0050$ mgQE/100 mg kem bôi.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục thực hiện các thử nghiệm *in vivo*, thử nghiệm kích ứng da, thử nghiệm lâm sàng để đánh giá tính an toàn, hiệu quả thực tế của sản phẩm trên người, làm cơ sở cho việc thương mại hóa kem bôi trắng da này.

TUYÊN BỐ CỦA TÁC GIẢ

Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu không thực hiện trên các đối tượng động vật hoặc trên người và do đó, được miễn trừ xem xét khía cạnh đạo đức của Hội đồng đạo đức Y Sinh trường Đại học Kỹ Thuật Y - Dược Đà Nẵng.

Nghiên cứu đảm bảo tuân theo nguyên tắc trung thực, chính xác và liêm chính khoa học. Các sản phẩm thử nghiệm đảm bảo quy trình xử lý, đảm bảo vệ sinh môi trường theo quy định.

Nguồn tài trợ:

Nghiên cứu được tài trợ một phần từ nguồn KHCN của Trường Đại học Kỹ Thuật Y - Dược Đà Nẵng.

Xung đột lợi ích:

Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích.

Công bố trước đó:

Chưa công bố.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fu B, Li H, Wang X, et al. Isolation and identification of flavonoids in licorice and a study of their inhibitory effects on tyrosinase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005;53(19):7408-14.
2. Kang MH, Jang GY, Ji YJ, et al. Antioxidant

and anti-melanogenic activities of heat-treated licorice (Wongam, *Glycyrrhiza glabra* × *G. uralensis*) extract. *Current Issues in Molecular Biology*. 2021;43(2):1171-87.

3. Park JY, Ji YJ, Seo KH, et al. Heat treatment improves UV photoprotective effects of licorice in human dermal fibroblasts. *Processes*. 2021;9(6):1040.
4. Burger P, Landreau A, Azoulay S, et al. Skin whitening cosmetics: feedback and challenges in the development of natural skin lighteners. *Cosmetics*. 2016;3(4):36.
5. Etnawati K, Adiwirni DR, Susetiati DA, et al. The efficacy of skin care products containing glutathione in delivering skin lightening in Indonesian women. *Dermatology Reports*. 2019;11(s1).
6. Villarama C, Maibach H. Glutathione as a depigmenting agent: an overview. *International Journal of Cosmetic Science*. 2005;27(3):147-53.
7. Watanabe F, Hashizume E, Chan GP, et al. Skin-whitening and skin-condition-improving effects of topical oxidized glutathione: a double-blind and placebo-controlled clinical trial in healthy women. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014:267-74.
8. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2004;3(2):88-93.
9. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, et al. A double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in the treatment of melasma. *Dermatology Research and Practice*. 2011;2011(1):379173.

10. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: what is available? *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2013;6(1):4-11.
11. Hội đồng Dược điển Việt Nam. *Dược điển Việt Nam V*. Hà Nội: NXB Y học; 2017.
12. Bộ môn Dược liệu. *Phương pháp nghiên cứu dược liệu*. TP Hồ Chí Minh: NXB Y học; 2016.
13. Đặng Văn Giáp. *Thiết kế & tối ưu hóa công thức và quy trình*. TP HCM: NXB Y học; 2002.
14. Bộ môn Bào chế, Trường Đại học Dược Hà Nội. *Bào chế và sinh dược học, tập 2*. Hà Nội: NXB Y học; 2022.
15. Đồng Quang Huy, Nguyễn Quốc Thịnh, Nguyễn Ngọc Minh, et al. Nghiên cứu bào chế kem trị bỏng từ lô hội, rau má, thảo hoàng liên. *TNU Journal of Science and Technology*. 2020;225(08):161-7.
16. Sathya S, Herath H, Amarasinghe N, et al. Formulation development of cream incorporating extracts of *Glycyrrhiza glabra* (licorice). *Pharmaceutical Journal of Sri Lanka*. 2017;7.
17. Marinova D, Ribarova F, Atanassova M. Total phenolics and total flavonoids in Bulgarian fruits and vegetables. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*. 2005;40(3):255-60.
18. Kim HJ, Seo SH, Lee BG, et al. Identification of tyrosinase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis*. *Planta Medica*. 2005;71(08):785-7.
19. Onwubuya CP, Amenaghawon AN, Ilomuanya MO. Development and optimization of antioxidant polyherbal cream using artificial neural network aided response surface methodology. *J Pharm Technolgy*. 2021;1(2).
20. Makarova K, Zawada K, Wagner D, et al. Optimization of antioxidant properties of creams with berry extracts by artificial neural networks. *Acta Phys Pol A*. 2017;132(1):44-51.
21. Nguyen NHT, Nguyen DK, et al. Development and evaluation of a topical gel containing 0.1% adapalene and 2.5% benzoyl peroxide for acne treatment. *Int J Drug Deliv Technol*. 2025;15(02):01-06.
22. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(6):296-302.
23. Ali S, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(3):261-267.
24. Savary G, Grisel M, Picard C. Impact of emollients on the spreading properties of cosmetic products: a combined sensory and instrumental characterization. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;102:371-378.
25. Calienni MN, Martínez LM, Izquierdo MC, et al. Rheological and viscoelastic analysis of hybrid formulations for topical application. *Pharmaceutics*. 2023;15(10):2392.
26. Ekinici R. Effect of activated charcoal on some phenolic compounds of apple juice. *Asian J Chem*. 2013;5:2905-2908.
27. Li S, Han Q, Qiao C, et al. Chemical markers for the quality control of herbal medicines: an overview. *Chin Med*. 2008;3(1):7.
28. Kim KS, Ryu MJ, Kim KS, et al.

Physiological activity of the *Glycyrrhiza uralensis* extracts as a cosmetic product. *Asian Journal of Beauty and Cosmetology*. 2017;15(1):11-22.

29. Cui WS, Zhang Q, Zhao XH. Impact of

heat treatment on anti-oxidative and anti-colon cancer activities of the soluble extracts from black mulberry (*Morus nigra* L.) using water and ethanol-water solvents. *RSC Advances*. 2020;10(51):30415-27.