



Original Article

Preparation and SPF Evaluation of Sunscreen Cream Containing Titanium Dioxide

Tran Thi Hai Yen*, Le Thu Huong, Nguyen Thi Thanh Duyen, Vu Thi Thu Giang

Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 17 March 2019

Revised 22 April 2019; Accepted 21 June 2019

Abstract: Titanium dioxide, a physical sunscreen, is a metal oxide which reflects and disperses incident UV radiation by an optical mechanism. Sun protect factor (SPF) indicates the level of protection from UV rays. This study aims to prepare titanium dioxide sunscreen cream and evaluate its SPF. Sunscreen cream was first prepared by emulsification method, and then mixed with titanium dioxide. As a result, the sunscreen cream loaded with 5% titanium dioxide had good visual performance, physical stability, and medium UV protection effect with SPF 20+.

Keywords: Titanium dioxide, sunscreen, SPF.

*Corresponding author.

Email address: tranyendhd@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4153>



Nghiên cứu bào chế và đánh giá chỉ số SPF của kem chống nắng chứa titan dioxyd

Trần Thị Hải Yên*, Lê Thu Hương, Nguyễn Thị Thanh Duyên, Vũ Thị Thu Giang

Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 17 tháng 3 năm 2019

Chỉnh sửa ngày 22 tháng 4 năm 2019; Chấp nhận đăng ngày 21 tháng 6 năm 2019

Tóm tắt: Dioxyd là một chất chống nắng vật lý được sử dụng từ rất lâu trong các chế phẩm mỹ phẩm. Titan dioxyd có bản chất là một oxyd kim loại có khả năng phản xạ, phân tán các tia UV bằng cơ chế quang học. Nghiên cứu này bào chế kem chống nắng chứa titan dioxyd và đánh giá chỉ số chống nắng SPF. Kem titan dioxyd được bào chế bằng phương pháp nhũ hóa trực tiếp, sau đó phối hợp titan dioxyd vào kem bằng phương pháp phân tán. Kết quả cho thấy, kem chống nắng chứa 5% titan dioxyd có hình thức đẹp mịn màng, có giá trị chống nắng SPF ở mức độ trung bình 20+.

Từ khóa: Titan dioxyd, chống nắng, chỉ số SPF.

1. Đặt vấn đề

Ánh sáng mặt trời, cụ thể tia UV là tác nhân gây bỏng nắng, sạm da ở phụ nữ. Do vậy, kem chống nắng là chế phẩm mỹ phẩm thiết yếu cho phụ nữ để bảo vệ làn da khỏi bị lão hóa bởi tác động của tia tử ngoại. Các chất chống nắng được chia làm hai nhóm: chống nắng vật lý và chống nắng hóa học. Titan dioxyd là một trong hai đại diện phổ biến nhất của nhóm chất chống nắng vật lý. Cơ chế chống tia UV của nhóm này là phản xạ và phân tán tia UV thông qua cơ chế quang học. Chúng hoạt động như những tấm chắn phản xạ lại các tia UV chiếu tới da. Đặc tính của nhóm chống nắng vật lý là khả năng thấm thấp và đặc tính quang học cao vì thế duy trì được khả năng bảo vệ khỏi ánh nắng mặt trời trong một thời gian

dài [1-3]. Ngoài ra, các chất chống nắng vật lý có các ưu điểm vượt trội khác như: không thấm vào da, không gây kích ứng da, có tác dụng ngay khi bôi và có tuổi thọ dài. Do đó, kem chống nắng vật lý thường được các chuyên gia khuyến cáo ưu tiên sử dụng.

Để đánh giá khả năng chống tia tử ngoại của các chế phẩm chống nắng người ta sử dụng rất nhiều các chỉ số khác nhau cũng như các phương pháp tính toán khác nhau. Trong số đó chỉ số SPF (Sun Protection Factor) là một trong những chỉ số quan trọng và được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá hiệu quả của một sản phẩm chống nắng. Cách đánh giá chỉ số SPF đã được Ủy ban Mỹ phẩm Châu Âu hướng dẫn [4], tuy nhiên ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá chỉ tiêu SPF của kem chống nắng được công bố.

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tranyendhd@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4153>

Trong nghiên cứu này chúng tôi bước đầu nghiên cứu bào chế và đánh giá chỉ số SPF và một số chỉ tiêu khác của kem chứa titan dioxid.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nghiên cứu, thiết bị nghiên cứu

Nguyên liệu: Hydroxyethyl cellulose (HEC) có xuất xứ Mỹ; titan dioxid, Tween 80, glycerin monostearat, propylene glycol, glycerin, alcol cetylic, isopropyl myristat có xuất xứ Trung Quốc; dầu hướng dương có xuất xứ Ukraina.

Thiết bị: Bể siêu âm Wise Clean (Hàn Quốc), máy đo quang hitachi U-5100 UV/VIS, máy ly tâm HERMLE Z200A, máy cánh khuấy chân vịt WiseStir HS-120A, máy đo pH METTLER TOLEDO, tấm poly (methyl methacrylat) (PMMA).

Động vật thí nghiệm: Thỏ trắng, khỏe cân nặng từ 2-3 kg do Viện kiểm nghiệm thuốc cơ sở 2 cung cấp.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Phương pháp bào chế cream titan dioxyd

Ngâm tá dược tạo gel trong nước tinh khiết, tạo hỗn hợp gel (gel A). Hòa tan nipagin và nipasol trong glycerin, đun nóng và khuấy đều đến khi tan hoàn toàn (dung dịch B). Phối hợp từ từ dung dịch B với dung dịch gel A, khuấy đến đồng nhất (dung dịch C), sau đó đun nóng 40°C. Pha dầu gồm glycerin monostearat, alcol cetylic được đun chảy lỏng, sau đó phối hợp dầu hướng dương, isopropyl mirystat (IPM) và Tween 80 vào, khuấy trộn đến đồng nhất. Đun nóng pha dầu lên 60-70°C.

Phối hợp pha dầu vào pha nước, khuấy đều bằng máy cánh khuấy chân vịt với tốc độ 2700v/phút thu được kem có thể chất mềm. Titan dioxid được nghiền mịn rồi rây qua rây 125 μm , sau đó nghiền ướt titan dioxid bằng đồng lượng kem. Phối hợp phần kem còn lại rồi khuấy trộn bằng máy khuấy chân vịt trong 5 phút. Thêm tinh dầu và khuấy đều. Bảo quản ở nhiệt độ phòng

trong 3 giờ để ổn định, sau đó tiến hành các thử nghiệm đánh giá.

2.2.2. Phương pháp đánh giá một số chỉ tiêu của kem

Hình thức: đánh giá bằng cách quan sát. Yêu cầu: kem có màu trắng đục, thể chất mịn, đồng nhất, không có bọt khí, mùi thơm nhẹ, khi bôi lên da tạo được một lớp màng mỏng mịn, đều.

Độ ổn định vật lý: Cân 2-5 g kem vào trong ống ly tâm 15 ml, tốc độ ly tâm: 5.000 v/phút; thời gian: 30 phút; nhiệt độ: 30°C.

Xác định chỉ số SPF

Cân một lượng kem khoảng 1,3mg/cm² trải đều lên bề mặt tấm polymethylmethacrylat (PMMA). Tiến hành quét quang phổ truyền qua trong khoảng bước sóng từ 290nm đến 400nm trên máy đo quang phổ U-5100 UV/VIS spectrophotometer. Mẫu trắng là tấm PMMA không bôi kem.

Chỉ số SPF được tính toán theo phương trình

$$SPF = \frac{\sum_{290}^{400} S \lambda \cdot E \lambda \cdot d \lambda}{\sum_{290}^{400} S \lambda \cdot E \lambda \cdot T \lambda \cdot d \lambda}$$

Trong đó:

E λ là giá trị quang phổ gây ban đỏ ở bước sóng λ được tính theo công thức do CIE đưa ra. S là quang phổ của nguồn UV. T λ là quang phổ truyền qua được đo ở bước sóng λ [4, 5].

Đánh giá khả năng gây kích ứng da

Tiến hành thử nghiệm trên ba con thỏ trắng. Khoảng 24 giờ trước khi làm thí nghiệm, lông ở vùng lưng của động vật được cạo sạch, cẩn thận tránh xước da và chỉ sử dụng những vùng da toàn vẹn, lành lặn không có tổn thương. Vùng da thỏ được chia thành hai khu vực bôi mẫu và không bôi mẫu để so sánh. Lấy chính xác khoảng 0,5g mẫu bôi lên vùng da nhỏ (khoảng 6cm²), dùng một miếng gạc dầy lại và giữ cố định bằng băng y tế. Sau khi kết thúc (sau khoảng 4giờ), băng và gạc được gỡ bỏ, các vị trí thí nghiệm được lau sạch mẫu bằng nước cất và vải mềm. Quan sát và phân loại các phản ứng. Tất cả động vật thí nghiệm phải được kiểm tra các dấu hiệu ban đỏ và phù nề. Kết quả được ghi ở phút thứ 60 và sau đó là 1 ngày, 2 ngày và 3 ngày. Nếu có tổn thương

mà không phân biệt được là kích ứng hay ăn mòn thì tiến hành quan sát đến 14 ngày để xác định khả năng hồi phục. Ngoài việc kiểm tra kích ứng, tất cả các dấu hiệu bất thường của động vật thí nghiệm cũng được ghi lại và báo cáo. Theo tài liệu hướng dẫn của OECD 404 và ISO 10993-10-2010, các phản ứng được ghi lại và tính điểm [6, 7].

3. Kết quả và bàn luận

Khảo sát ảnh hưởng của chất làm đặc đến đặc tính của kem.

Sử dụng hai chất làm đặc HEC và carbopol để bào chế kem titan dioxyd như trong công thức ở bảng 1.

Bảng 1. Thành phần các công thức sử dụng các chất làm đặc khác nhau

STT	Thành phần	Khối lượng (g)			
		CT1	CT2	CT3	CT4
1	Glycerin	15	15	15	15
2	Nipagin	0,18	0,18	0,18	0,18
3	Nipasol	0,02	0,02	0,02	0,02
4	HEC	-	-	0,5	0,6
5	Carbopol	0,5	0,7	-	-
6	Tween 80	3	3	3	3
7	Alcol cetylic	2	2	2	2
8	Dầu hương dương	3	3	3	6
9	Isopropyl myristat	5	5	5	10
10	Glycerin monosterat	3	2	3	2,5
11	Triethanolamin	0,6	0,6	-	-
12	Titan dioxyd	3	3	3	3
13	Nước tinh khiết vđ	100	100	100	100

Bảng 2. Đánh giá một số đặc tính của kem

STT	Đặc tính	CT1	CT2	CT3	CT4
1	Hình thức (độ mịn màng)	-	-	+	+
2	Thế chất	Mềm	Hơi đặc	Hơi lỏng	Mềm
3	Bọt khí	không	không	không	không
4	Độ ổn định vật lý	Không tách lớp	Không tách lớp	Tách 2 lớp	Không tách lớp

Chú thích: +: mịn màng -: không mịn màng

Các công thức sử dụng chất làm đặc carbopol (CT1 và CT2) có hình thức không mịn màng, xuất hiện các hạt titan dioxyd tụ lại với nhau (bảng 2). Như vậy có hiện tượng tương kỵ của titan dioxyd với carbopol và chất điều chỉnh pH sử dụng trong công thức. Do đó carbopol không

được chọn làm chất làm đặc. Hydroxypropyl ethyl cellulose (HEC) tạo kem có thể chất mềm mượt, khi li tâm 30 phút ở tốc độ 5000 vòng/phút không quan sát thấy hiện tượng tách lớp. Do đó lựa chọn HEC làm chất làm đặc cho kem.

Chất làm đặc có vai trò quan trọng trong kem và các sản phẩm mỹ phẩm nói chung. Chúng có vai trò điều chỉnh thể chất cho kem, dẫn tới giảm lượng chất điều chỉnh thể chất thân dầu (như alcol béo) cũng như pha dầu. Do đó khi bôi trên da, không có hiện tượng cản trở quá trình sinh lý của da, tạo cảm giác thoải mái cho người dùng.

Khảo sát ảnh hưởng của chất diện hoạt đến tính chất của kem.

Sử dụng hai loại chất diện hoạt Tween 80 và hỗn hợp PEG 40 stearat để bào chế kem titan dioxyd như bảng 3.

Bảng 3. Thành phần các công thức sử dụng các loại chất diện hoạt khác nhau

STT	Thành phần	Khối lượng (g)			
		CT5	CT6	CT7	CT8
1	Glycerin	15	15	15	15
2	Nipagin	0,18	0,18	0,18	0,18
3	Nipasol	0,02	0,02	0,02	0,02
4	HEC	0,5	0,5	0,5	0,5
5	Tween 80	3	5	-	-
6	PEG 40 stearat	-	-	2	4
7	Alcol cetylic	2	2	2	2
8	Dầu hướng dương	6	4	5	3
9	Isopropyl myristat	5	5	5	5
10	Glycerin monosterat	3	3	3	3
11	Titan dioxyd	3	3	3	3
12	Nước tinh khiết vđ	100	100	100	100

Bảng 4. Một số đặc tính của kem bào chế được

STT	Đặc tính	CT5	CT6	CT7	CT8
1	Hình thức	Mịn màng	Mịn màng	Mịn màng	Mịn màng
2	Thể chất	Mềm	Hơi đặc	Hơi đặc	Đặc
3	Bọt khí	không	không	không	không
4	Độ ổn định vật lý	Không tách lớp	Không tách lớp	Không tách lớp	Không tách lớp

Kết quả cho thấy, khi sử dụng chất diện hoạt PEG40 stearat thể chất kem rất đặc do chất diện hoạt này có thể chất rắn. Hơn nữa, trong kem còn chứa lượng chất rắn titan dioxyd là 3%, do đó kem có thể chất rất đặc. Vì vậy, PEG 40 stearat không được lựa chọn. CT 5 sử dụng chất diện hoạt Tween 80, có thể chất đẹp, ổn định vật lý và lượng chất diện hoạt thấp được chọn để tiếp tục đánh giá SPF và tính kích ứng trên da thỏ.

Đánh giá chỉ số SPF.

Bào chế các mẫu kem chứa titan dioxyd giao động từ 3% đến 6%, sau đó tiến hành khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ titan dioxyd đến thể chất và chỉ số SPF.

Kết quả ở bảng 5 thấy các công thức từ CT9 đến CT12 lượng titan dioxyd tăng từ 3% lên 5% thì chỉ số SPF tăng từ 8,01 đến 24,00. Có thể giải thích là do khi lượng titan dioxyd tăng, các hạt

titan dioxyd được phân bố che kín diện tích bề mặt dẫn tới khả năng che phủ bề mặt tốt hơn. Vì vậy tỷ lệ diện tích bề mặt được bảo vệ tăng cao, các tia UV chiếu tới sẽ được phân xạ nhiều hơn nên giá trị SPF cũng tăng cao. CT12 lượng titan dioxyd tăng lên 6% thì nhận thấy chỉ số SPF không tăng đáng kể so với CT5, thể chất của công thức thì đặc do thành phần chất rắn cao

không đẹp về mặt thẩm mỹ. Vì vậy lựa chọn C11 với 5% titan dioxyd có SPF lớn hơn 20 để tiếp tục đánh giá. Theo hướng dẫn của Ủy ban Châu Âu về hiệu quả bảo vệ của các sản phẩm chống nắng, khi SPF từ 15-25 thì kem có khả năng bảo vệ trung bình. Như vậy kem titan dioxyd 5% trong nghiên cứu có khả năng chống nắng trung bình.

Bảng 5. Bảng giá trị SPF của các công thức từ CT9-CT12 (n=3)

Công thức	Tỉ lệ titan dioxyd (%)	SPF				
		Ban đầu	Sau 1 tháng	Sau 2 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
CT9	3%	8,01 ± 2,11	-	-	-	-
CT10	4%	17,14 ± 1,84	-	-	-	-
CT11	5%	24,00 ± 3,20	22,40 ± 4,84	21,48 ± 6,30	20,67 ± 5,43	20,97 ± 5,83
CT12	6%	25,04 ± 2,39	-	-	-	-

Trong hướng dẫn của COLIPA về đánh giá SPF *in vitro*, đĩa PMMA được làm nhám một mặt để nếu giảm thiểu sự tán xạ ánh sáng của đĩa PMMA. Tuy nhiên, do điều kiện thí nghiệm chưa cho phép, do đó đĩa PMMA sử dụng trong nghiên cứu chưa được làm nhám 1 mặt. Tuy nhiên kết quả thu được phản ánh khả năng cản tia UV của các mẫu kem chứa tỉ lệ titan dioxyd khác nhau.

Nhận thấy chỉ số SPF của CT11 sau 1 và 2 tháng có sự suy giảm. Nguyên nhân là do sau khi để một thời gian, các hạt titan dioxyd có xu hướng kết tụ lại với nhau dẫn đến khả năng phân bố trong kem kém đồng đều, khả năng che phủ giảm dẫn tới khả năng phân xạ lại tia UV cũng giảm, tỷ lệ tia UV bị truyền qua nhiều hơn từ đó dẫn đến chỉ số SPF có giảm đi. Tháng thứ 6 và tháng thứ 12 chỉ số SPF hầu như không giảm, chứng tỏ kem tương đối ổn định trong thời gian bảo quản sau đó. Trong giới hạn của nghiên cứu, mới chỉ bào chế kem titan dioxyd trong điều kiện phòng thí nghiệm, chưa có bước đồng nhất kem. Do đó kem titan dioxyd cần được tiếp tục nghiên cứu để đảm bảo độ ổn định trong thời gian bảo quản dài hơn.

Đánh giá khả năng gây kích ứng.

Kem được bào chế theo CT11 được đánh giá khả năng gây kích ứng trên da thỏ.

Từ kết quả thực nghiệm quan sát được, điểm ban đỏ và phù được tính trung bình giữa các lần quan sát và được thể hiện trong bảng sau.

Bảng 6. Điểm trung bình mức độ kích ứng da

Vị trí	Ban đỏ	Phù
Chứng	0	0
Vùng bôi mẫu	0	0

Kết quả ở bảng 6 cho thấy kem chứa 5% titan dioxyd không gây kích ứng, không xuất hiện ban đỏ và phù nề trên da thỏ. Theo hướng dẫn Asean guideline for safety evaluation of cosmetic products, tính an toàn của sản phẩm mỹ phẩm cần phải thực hiện lâm sàng trên da của người tình nguyện được thông qua Hội đồng đạo đức. Do vậy, kết quả đánh giá mức độ kích ứng trên da thỏ làm tiền đề để đánh giá độ an toàn trên lâm sàng ở người.

Kết Luận

Đã xây dựng được công thức kem titan dioxyd 5% không gây kích ứng trên da thỏ và

đánh giá được chỉ số SPF lớn hơn 20. Từ kết quả này, kem titan dioxyd bào chế được có tiềm năng ứng dụng làm chế phẩm mỹ phẩm có tác dụng chống nắng cho da.

Tài liệu tham khảo

- [1] K. Morabito, N.C. Shapley, et al. Review of sunscreen and the emergence of non-conventional absorbers and their applications in ultraviolet protection, *International journal of cosmetic science*. 33(5) (2011), 385-390.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2011.00654.x>.
- [2] Schalka Sergio, Reis Vitor Manoel Silva dos. Sun protection factor: meaning and controversies, *Anais brasileiros de dermatologia*. 86(3) (2011) 507-515.
- [3] Serpone Nick, Dondi Daniele, et al. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products, *Inorganica Chimica Acta*. 360(3) (2007) 794-802.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2005.12.057>.
- [4] COLIPA. Method for in vitro determination of uva protection, (2011), 17-19.
- [5] Couteau Céline, Faure Aurélie, et al. Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF in vitro, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 44(1) (2007) 270-273.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.01.052>.
- [6] ISO (2010), Biological evaluation of medical devices-Part 10: Tests for irritation and skin sensitization, 10.
- [7] OECD (2015), OECD Guideline for testing of chemicals: Acute Dermal Irritation/Corrosion, 404.