

# XÂY DỰNG CÔNG THỨC, QUY TRÌNH BÀO CHẾ VÀ TIÊU CHUẨN CƠ SỞ KEM PICARIDIN 20% PHÒNG CHỐNG CÔN TRÙNG

Nguyễn Viết Quân<sup>1\*</sup>, Cao Thanh Hà<sup>1</sup>  
Lê Quốc Hùng<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Tuyền<sup>1</sup>, Trần Đức Bình<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu xây dựng công thức, quy trình bào chế và tiêu chuẩn cơ sở kem Picaridin 20% phòng chống côn trùng.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thiết kế công thức bào chế kem Picaridin 20% dạng nhũ tương dầu/nước. Xây dựng quy trình bào chế và thẩm định tiêu chuẩn cơ sở của kem Picaridin 20% theo các tiêu chí: cảm quan, độ đồng nhất, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng, phù hợp với quy định chung của Dược điển Việt Nam V đối với dạng bào chế kem dùng ngoài.

**Kết quả:** Xây dựng thành công công thức và quy trình bào chế kem Picaridin 20%, lựa chọn được tá dược HPMC K4M (chiếm tỉ lệ 0,8% pha nước), hỗn hợp tá dược nhũ hóa gồm Span60 và Tween80 với tỉ lệ 4:6. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở sản phẩm phù hợp với các tiêu chí quy định chung của Dược điển Việt Nam V, trong đó, định tính, định lượng Picaridin bằng phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao; đồng thời, thẩm định về độ đúng, độ lặp lại, độ đặc hiệu, độ chọn lọc và khoảng tuyến tính.

**Từ khóa:** Picaridin; Icaridin; tá dược bào chế kem; phòng chống côn trùng.

## ABSTRACT

**Objectives:** This study aimed to develop a pharmaceutical formulation, and manufacturing process of a 20% picaridin cream for topical insect repellent use and to establish and validate the corresponding in-house quality standards (TCCS).

**Subjects and methods:** An oil-in-water (O/W) emulsion cream formulation containing 20% picaridin was designed. The preparation process was optimized, and the in-house quality specifications were subsequently developed and validated.

**Results:** A stable formulation and validated manufacturing procedure for a 20% picaridin cream were successfully developed. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) K4M was used in aqueous phase at a concentration of 0.8%. The optimized emulsifying mixture was composed of Span 60 and Tween 80 in a 4:6 ratio. The in-house specification (TCCS) was established and included both qualitative and quantitative determination of picaridin using a validated high-performance liquid chromatography (HPLC) method, meeting criteria for accuracy, repeatability, specificity, selectivity, and linearity.

**Conclusion:** A stable 20% picaridin cream formulation (as a suitable insect repellent for military personnel) was successfully developed with required qualities outlined in the validated in-house standard.

**Từ khóa:** Picaridin; Icaridin; tá dược bào chế kem; phòng chống côn trùng.

**Keywords:** Picaridin; Icaridin; cream excipients; insect repellent.

Chịu trách nhiệm nội dung: Nguyễn Viết Quân, Email: quanduocsi@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/1/2025; mời phản biện khoa học: 02/2025; chấp nhận đăng: 21/5/2025.

<sup>1</sup>Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội.

<sup>2</sup>Phòng Quân y (Tổng cục Chính trị).

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phòng, chống các bệnh lây truyền do muỗi và côn trùng là yêu cầu cấp thiết, nhằm bảo đảm sức khỏe, khả năng sẵn sàng chiến đấu cho các đơn vị Quân đội. Những năm gần đây, trên thế giới, các chế phẩm phòng chống côn trùng từ Picaridin

đang được sử dụng rộng rãi do hiệu quả tác dụng và độ an toàn. Các nghiên cứu đã chứng minh Picaridin 20% mang lại mức độ bảo vệ vượt trội (lên đến 12 giờ) khi phòng chống được nhiều loại sinh vật gây hại, như bọ ve, muỗi, ruồi, bọ chét, động vật gặm nhấm..., đồng thời, bảo đảm an

toàn cho người sử dụng. Đặc biệt, hoạt chất này không gây ăn mòn, hư hỏng các vật liệu (như vải, nhựa, cao su, sơn phủ, da...) nên phù hợp để trang bị cho các hoạt động quân sự. Cho đến nay, Tổ chức Y tế thế giới (WHO), Trung tâm Kiểm soát dịch bệnh (CDC) Hoa Kỳ và Cơ quan Bảo vệ môi trường (EPA) Hoa Kỳ đã phê duyệt về hiệu quả, mức độ an toàn kem Picaridin 20%. Tuy nhiên, ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu công bố về tác dụng của Picaridin hoặc về công thức, quy trình bào chế chế phẩm chứa Picaridin, nên việc sản xuất chế phẩm này trong nước còn hạn chế.

Từ lí do trên, chúng tôi triển khai nghiên cứu này nhằm xây dựng công thức, quy trình bào chế và tiêu chuẩn cơ sở của kem Picaridin 20% phòng chống côn trùng.

## 2. NGUYÊN LIỆU, HÓA CHẤT, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Nguyên liệu, hóa chất, thiết bị nghiên cứu

- Nguyên liệu, hóa chất nghiên cứu: Picaridin 98,5%, Vaselin, Alcol cetylic, Tween80, Tween60, Span80, NaCMC, Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) K4M, HPMC E6, Glycerin, Ethanol, Methanol HPLC, Acetonitril HPLC, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Acid formic, nước cất...

- Thiết bị nghiên cứu: máy đồng hóa mẫu tốc độ cao HG-15A (Daihan, Hàn Quốc), máy bào chế đa năng KALWEKA (Ấn Độ), máy chiết rót có cánh khuấy tần nhiệt GJW6 (Trung Quốc), máy hàn đáy tuýp nhựa QDFW-125 (Trung Quốc); máy li tâm Hettich (Đức), hệ thống sắc kí lỏng hiệu năng cao Shimadzu (Nhật Bản), máy khuấy từ gia nhiệt, thiết bị lọc dung môi chân không, cân kĩ thuật, cân phân tích... đạt tiêu chuẩn trong bào chế, sản xuất, kiểm nghiệm và nghiên cứu thuốc, được kiểm soát theo yêu cầu của GLP.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Xây dựng công thức và quy trình bào chế: thiết kế công thức bào chế kem Picaridin 20% dạng nhũ tương dầu/nước gồm 2 pha (dược chất hòa tan trong pha dầu và phân tán trong pha nước nhờ tá dược nhũ hóa). Pha dầu chiếm tỉ lệ 35% (Picaridin, Vaselin, Alcol cetylic). Pha nước chiếm tỉ lệ 60% (Glycerin, NaCMC, HPMC, nước cất). Hỗn hợp tá dược nhũ hóa chiếm tỉ lệ 5% (Span, Tween). Sử dụng phương pháp trộn đều nhũ hóa khảo sát 2 thành phần ảnh hưởng tới quá trình bào chế và chất lượng, độ bền, độ ổn

định của kem là tá dược tạo gel, làm đầy (khảo sát lựa chọn loại HPMC và tỉ lệ phù hợp trong pha nước) và tá dược nhũ hóa thân nước.

- Tiêu chí đánh giá:

+ Cảm quan, độ đồng nhất theo chuyên luận Dược điển Việt Nam V.

+ Định lượng hoạt chất theo phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao (HPLC) đã xây dựng.

+ Đánh giá độ bền vững của mẫu thử bằng thử nghiệm khắc nghiệt (phương pháp li tâm ở nhiệt độ phòng thí nghiệm): cho 20g mẫu thử vào ống nghiệm; li tâm 6.000 vòng/phút, trong 5 phút; đánh giá sự thay đổi thể chất và phân lớp của mẫu.

+ Thử nghiệm cưỡng bức (tác động của nhiệt độ cao và nhiệt độ thấp): theo dõi biến đổi chất lượng kem trong 6 chu kì. Mỗi chu kì gồm 3 giai đoạn gia giảm nhiệt độ bảo quản (4°C trong 24 giờ; 50°C trong 24 giờ và nhiệt độ phòng trong 6 giờ). Sau mỗi chu kì, kiểm tra các chỉ tiêu chất lượng mẫu thử (sự thay đổi hình thức bên ngoài, sự tách lớp, định lượng hoạt chất). Mẫu kem công nhận đạt yêu cầu khi không có thay đổi nào về các chỉ tiêu chất lượng sau cả 6 chu kì.

+ Đánh giá độ ổn định của quy trình bào chế trên cơ sở kết quả kiểm tra các tiêu chí: cảm quan, độ đồng nhất, độ đồng đều khối lượng, độ bền vững, định tính, định lượng Picaridin.

- Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở theo các tiêu chí: cảm quan, độ đồng nhất, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng. Trong đó thẩm định phương pháp định lượng Picaridin bằng HPLC.

- Xử lí số liệu: bằng phương pháp thống kê, so sánh, sử dụng phần mềm Excel với các tham số giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế

- Lựa chọn chủng loại và tỉ lệ HPMC: cố định các thành phần Picaridin 20%, Vaselin 10%, Alcol cetylic 5%, Glycerin 12%, NaCMC 1,2%, Tween60 4%, Span60 1%, chỉ thay đổi chủng loại HPMC (K4M hoặc E6) và tỉ lệ pha (0,4%; 0,6%; 0,8%; 1%). Bào chế 8 công thức (từ 1-8, mỗi công thức 100g kem), lặp lại 3 lần. Kiểm tra các tiêu chí đã xác định, nếu mẫu thử không đạt ở 1 trong 3 tiêu chí (cảm quan, độ đồng nhất, độ bền vững) thì bỏ qua tiêu chí định lượng. Kết quả như sau (bảng 1):

**Bảng 1. Kết quả khảo sát các tiêu chí lựa chọn tá dược HPMC**

| Công thức (n = 3) | Loại HPMC | Tỉ lệ HPMC | Cảm quan  | Độ đồng nhất | Độ bền    | Định lượng |
|-------------------|-----------|------------|-----------|--------------|-----------|------------|
| 1                 | E6        | 0,4        | Không đạt | Không đạt    | Không đạt | -          |
| 2                 | E6        | 0,6        | Không đạt | Không đạt    | Không đạt | -          |

|   |     |     |           |           |           |       |
|---|-----|-----|-----------|-----------|-----------|-------|
| 3 | E6  | 0,8 | Đạt       | Đạt       | Không đạt | -     |
| 4 | E6  | 1,0 | Đạt       | Đạt       | Đạt       | 98,6% |
| 5 | K4M | 0,4 | Không đạt | Không đạt | Không đạt | -     |
| 6 | K4M | 0,6 | Đạt       | Đạt       | Không đạt | -     |
| 7 | K4M | 0,8 | Đạt       | Đạt       | Đạt       | 99,1% |
| 8 | K4M | 1,0 | Đạt       | Đạt       | Đạt       | 98,9% |

Bảng 1 cho thấy, tá dược HPMC có độ nhớt cao và khi sử dụng với tỉ lệ lớn thì kem có chất lượng tốt hơn. Phương pháp bào chế trộn đều nhũ hóa có tác động của nhiệt độ cao không ảnh hưởng đến hàm lượng hoạt chất trong chế phẩm. K4M có số tiêu chí đạt nhiều hơn, như vậy, chúng tôi lựa chọn tá dược HPMC K4M để bào chế.

Quan sát công thức 8, thấy thể chất kem đặc hơn, trong điều kiện thời tiết lạnh kết hợp với NaCMC dễ đông đặc, thiếu độ mềm mịn và khó lấy kem ra khỏi tuýp khi sử dụng. Do đó, chọn tỉ lệ như công thức 7 (0,48g tương đương 0,8% pha nước) để thực hiện các khảo sát tiếp theo.

- Kết quả lựa chọn chủng loại và tỉ lệ chất nhũ hóa: cố định các thành phần Picaridin 20%, Vaselin 10%, Alcol cetylic 5%, Glycerin 12%, NaCMC 1,2%, HPMC K4M 0,8%, chỉ thay đổi chủng loại Tween (60 hoặc 80) và tỉ lệ tá dược nhũ hóa (50%; 60%; 80%). Bào chế 6 công thức (từ công thức 9-14), mỗi công thức lặp lại 3 lần, kiểm tra các tiêu chí đã xác định, nếu mẫu thử không đạt ở 1 trong 3 tiêu chí (cảm quan, độ đồng nhất, độ bền vững) thì bỏ qua tiêu chí định lượng (kết quả ở bảng 2).

**Bảng 2. Kết quả khảo sát các tiêu chí lựa chọn tá dược nhũ hóa**

| Công thức (n = 3) | Loại chất nhũ hóa | Tỉ lệ chất nhũ hóa | Cảm quan  | Độ đồng nhất | Độ bền    | Định lượng |
|-------------------|-------------------|--------------------|-----------|--------------|-----------|------------|
| 9                 | Span60/Tween60    | 1:1                | Không đạt | Không đạt    | Không đạt | -          |
| 10                | Span60/Tween60    | 2:3                | Đạt       | Không đạt    | Không đạt | -          |
| 11                | Span60/Tween60    | 1:4                | Đạt       | Đạt          | Đạt       | 99,1%      |
| 12                | Span60/Tween80    | 1:1                | Đạt       | Đạt          | Không đạt | -          |
| 13                | Span60/Tween80    | 2:3                | Đạt       | Đạt          | Đạt       | 98,0%      |
| 14                | Span60/Tween80    | 1:4                | Không đạt | Đạt          | Đạt       | -          |

Công thức 11 và 13 đạt yêu cầu tất cả các tiêu chí, do đó, tiến hành đánh giá sâu hơn với cả 2 công thức này để lựa chọn.

- Thực hiện phương pháp thử nghiệm cường bức với 6 chu kì bảo quản (trình bày ở mục 2.2), làm đại diện mỗi công thức 01 mẫu để so sánh, đánh giá các tiêu chí: hình thức cảm quan, sự tách lớp và định lượng. Kết quả như sau:

**Bảng 3. Đánh giá thử nghiệm cường bức**

| Tiêu chí           | Công thức 13                    | Công thức 14              |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Thay đổi hình thức | Không                           | Không                     |
| Sự tách lớp        | Có                              | Không                     |
| Định lượng         | Đạt (chu kì 1, 2, 3)            | Đạt (chu kì 1-6)          |
| Ghi chú            | Chu kì 4 có hiện tượng tách lớp | Kết quả đạt ở cả 6 chu kì |

Với thử nghiệm cường bức, công thức 11 có hiện tượng tách lớp (tách pha) ở chu kì thứ 4. Các tiêu chí đánh giá công thức 13 đều đạt yêu cầu ở cả 6 chu kì. Như vậy, công thức 13, Tween80 với tỉ lệ 60% hỗn hợp nhũ hóa (3g) cho

khả năng nhũ hóa tốt hơn, duy trì độ ổn định và chất lượng kem ở nhiều điều kiện thử khác nhau. Do đó, quy trình bào chế theo công thức 13 được đề xuất như sau:

+ Pha nước: ngâm NaCMC, HPMC K4M trong nước trương nở thành gel, phối hợp Glycerin vào gel thành pha nước, đun cách thủy đến 70°C.

+ Pha dầu: cho Vaselin, Alcol cetylic, Tween80, Span60 vào cốc có mỏ, đun cách thủy đến 70°C, hòa tan Picaridin vào hỗn hợp trên thành pha dầu.

+ Phối hợp pha dầu vào pha nước ở nhiệt độ 65-70°C đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất là sản phẩm kem Picaridin.

+ Đánh giá độ ổn định của quy trình: bào chế 3 lô, mỗi lô khoảng 2.000g sản phẩm (tương ứng 100 tuýp), kiểm tra các tiêu chí cảm quan, độ đồng nhất, độ đồng đều khối lượng, độ bền vững, định tính, định lượng theo tiêu chuẩn cơ sở đã xây dựng.

Kết quả cho thấy, cả 3 lô đều đạt tất cả các chỉ tiêu, trong đó, chỉ tiêu định lượng đạt gần 100%

so với hàm lượng ghi trên nhãn (99,58%; 98,55% và 99,51%). Kết quả này cho thấy quy trình bào chế ổn định.

### 3.2. Kết quả xây dựng tiêu chuẩn cơ sở của sản phẩm

Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở của kem Picaridin 20% phù hợp với các tiêu chí quy định chung của Dược điển Việt Nam V đối với dạng bào chế kem dùng ngoài, gồm các chỉ tiêu về cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ đồng nhất, định tính, định lượng. Trong đó, chỉ tiêu định lượng xây dựng và thẩm định đầy đủ các thông số bằng phương pháp HPLC với các điều kiện sắc ký:

- Cột: pha đảo C18, dài 150 mm, đường kính 4,6 mm, kích thước hạt 5  $\mu$ m.
- Detector: DAD tại bước sóng 210 nm.
- Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.
- Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút.
- Nhiệt độ cột: nhiệt độ phòng thí nghiệm.
- Pha động: Methanol/Acid phosphoric tỉ lệ 0,1%:65/35 (TT/TT).
- Nồng độ pha mẫu chuẩn, mẫu thử: tương ứng với 0,2 mg Picaridin/ml pha động.

Kết quả thẩm định cho thấy, phương pháp có độ chọn lọc cao, có khoảng tuyến tính từ 5,5  $\mu$ g/ml đến 487  $\mu$ g/ml với  $R = 0,9999$ ; độ đúng từ 98,90-100,88%; độ lặp lại tốt với  $RSD = 0,46\%$ .

Bào chế 3 lô, mỗi lô 100 tuýp như trên, kiểm nghiệm các chỉ tiêu theo tiêu chuẩn đều phù hợp so với đề xuất. Vì vậy, đề xuất tiêu chuẩn cơ sở như sau:

- Cảm quan: kem đồng nhất, màu trắng, mùi thơm nhẹ, mềm mịn, sờ không có cảm giác gợn cộm, không chảy lỏng ở 37°C.
- Độ đồng đều khối lượng: đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (Phụ lục 11.3/DĐVN V).
- Độ đồng nhất: đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (Phụ lục 1.12/DĐVN V).
- Định tính: sử dụng phương pháp HPLC, chế phẩm phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của mẫu đối chiếu picaridin.
- Định lượng: phương pháp HPLC với các điều kiện sắc ký ở trên, hàm lượng hoạt chất Picaridin trong chế phẩm phải đạt từ 95-105% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

### 4. BÀN LUẬN

Từ cuối thế kỉ XIX, các nhà nghiên cứu nhận thấy vai trò của côn trùng trong việc lây truyền một số bệnh nguy hiểm, như sốt rét, sốt xuất

huyết, viêm não, Zika, sốt mò... Đây là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh và tử vong ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới. Tác hại của côn trùng truyền bệnh là rất rõ ràng. Tuy nhiên, việc kiểm soát chúng còn gặp rất nhiều khó khăn. Với các quốc gia khu vực nhiệt đới, việc phòng chống côn trùng là một trong những nội dung cần ưu tiên hàng đầu trong các hoạt động phòng, chống bệnh truyền nhiễm do côn trùng đóng vai trò là véc-tơ truyền bệnh.

Có thể chia các sản phẩm xua muỗi trên thế giới theo nguồn gốc tổng hợp và từ thiên nhiên. Đối với các chất nguồn gốc từ thiên nhiên có tác dụng xua muỗi bằng khói khi đốt hoặc treo trong nhà, như Sả, Đinh hương, Bạc hà, Phong lữ thảo... Một số loại tinh dầu, như Bạch đàn, Bạc hà, Đinh hương, Phong lữ thảo có tác dụng xua muỗi tốt, song thời gian tác dụng ngắn, do tính kém ổn định cao khi thoa lên da hay đốt trên nến. Citronella (3,7-dimethyloct-6-en-1-al) trong Sả chanh có tác dụng xua muỗi và được dùng khá phổ biến với nhiều dạng khác nhau (nến đốt, dầu, sữa bôi da...). Các sản phẩm này kém ổn định và chỉ có tác dụng khoảng 2 giờ. Các chất xua diệt côn trùng có nguồn gốc tổng hợp phổ biến là DMP, DEET, Picaridin, IR3535..., với nhiều ưu điểm nổi trội là thời gian tác dụng kéo dài. Những chất xua muỗi tổng hợp đầu tiên được sử dụng là các dialkyl phthalat (dibutyl và dimethyl phthalat - phát hiện năm 1929), sau đó là indalon (butyl 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-2H-pyran-6-carboxylat - năm 1937), Rutgers 612 (2-ethyl-1,3-hexanediol - năm 1939). Về sau, DEET phát triển và dần thay thế các chất xua diệt côn trùng trước đó. Sau thời gian dài sử dụng trên khắp thế giới, DEET ghi nhận có nhiều tác dụng phụ, độc tính đối với động thực vật và môi trường, đặc biệt, xuất hiện nhiều loài côn trùng kháng lại tác dụng của hoạt chất.

Picaridin là loại hóa chất phòng chống côn trùng được phát triển vào những năm 1990 ở châu Âu và phổ biến ở Hoa Kỳ khoảng 10 năm gần đây. Picaridin có hiệu quả tác dụng rộng hơn trên nhiều loài côn trùng và có một số đặc điểm ưu việt hơn DEET, như ít mùi hóa chất khó chịu, giảm cảm giác dính và nhờn, không gây hại cho quần áo và đồ nhựa, an toàn và ít tác dụng không mong muốn, không gây tác động xấu tới môi trường, động thực vật. Hiện nay, có nhiều sản phẩm chứa hoạt chất Picaridin lưu hành trên thị trường với chủng loại đa dạng (kem, gel, mỡ, dung dịch, hỗn dịch...) dùng bôi, phun, xịt lên các vùng da hở hoặc vào môi trường (đa số là các sản phẩm nhập ngoại). Ở Việt Nam, chưa có cá nhân, tổ chức nào công bố chính thức nghiên cứu về tác dụng của Picaridin, nên việc sản xuất, sử dụng chế phẩm này còn hạn chế. Trong khi đó, nhu cầu sử dụng của cộng đồng là rất lớn, đặc

biệt trong Quân đội. Do vậy, nghiên cứu xây dựng công thức, quy trình bào và tiêu chuẩn cơ sở của kem Picaridin 20% phòng chống côn trùng, sẵn sàng sản xuất để bộ đội sử dụng khi có yêu cầu là nhiệm vụ có ý nghĩa hết sức quan trọng.

## 5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công quy trình bào chế kem Picaridin 20%, với công thức bào chế gồm 9 thành phần (Picaridin, Vaseline, Alcol cetylic, Glycerin, NaCMC, HPMC K4M, Span60, Tween80, nước cất). Đồng thời, xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho sản phẩm về tiêu chí cảm quan, độ đồng nhất, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng. Xây dựng và thẩm định phương pháp định tính, định lượng kem Picaridin 20% bằng phương pháp HPLC.

Kết quả nghiên cứu có thể phát triển theo hướng nâng cấp quy trình bào chế ở quy mô lớn hơn; tiếp tục theo dõi độ ổn định của thuốc ở điều kiện dài hạn, làm cơ sở đề xuất hạn sử dụng của sản phẩm và thử nghiệm tác dụng của sản phẩm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2007), *Công nghệ bào chế dược phẩm*, Nhà xuất bản Giáo dục, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2018), *Dược điển Việt Nam V*.
3. Hoàng Ngọc Hùng, Vũ Chu Hùng (2006), *Tá dược và chất phụ gia dùng trong dược phẩm, mỹ phẩm và thực phẩm*, Nhà Xuất bản Y học.
4. Senior Entomologist Insecticides Branch Registration Division (2010), *Science Review of Human Study of Black Fly Repellent Performance*, United States Environmental Protection Agency (EPA), Washington DC.
5. Senior Entomologist Insecticides Branch Registration Division (2008), *Science Review of Human Study of Mosquito Repellent Performance*, United States Environmental Protection Agency (EPA), Washington DC.
6. Sangha G.K (2010), *Toxicology and safety evaluation of the new insect repellent Picaridin (Saltidin)*. In: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology; Academic Press: Cambridge, MA, USA.
7. Lucas R Melo de Andrade, Mariana Guilger-Casagrande, Tais Germano-Costa (2022), "Polymeric Nanorepellent Systems Containing Geraniol and Icaridin Aimed at Repelling *Aedes aegypti*", *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (15), 8317, Basel, Switzerland.
8. Jean-Luc Boevé, Frank Eertmans, Els Adriaens, Bart Rossel (2016), *"Field Method*

*for Testing Repellency of an Icaridin-Containing Skin Lotion against Vespine Wasps"*, *Insects*, 7 (2), 22, Basel, Switzerland.