



# NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ THUỐC PHUN TẠO MÀNG PHIM CHỨA KETOCONAZOL 1%

## Preparation and evaluation of film-forming transdermal spray of ketoconazole 1%

Phạm Thị Hồng Hạnh<sup>a\*</sup>, Nguyễn Yên Hà, Huỳnh Văn Hoà  
*Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, Biên Hòa, Đồng Nai, Việt Nam*

**ABSTRACT.** Ketoconazole is an azol antifungal drug that is usually prepared in dosage form for external use. Film forming spray generated by using film forming polymers such as eudragit RLPO, eudragit L100, EC along with plasticizers such as PEG 400, propylene glycol, glycerol to regulate film properties; use a mixture of menthol and camphor (1: 1 ratios) to improve the skin's permeability. Films were evaluated for physicochemical parameters: sensory, film formation time, film properties, ability of release active substance,... Results show that with eudragit RLPO 5%, EC 1,5%, PEG 400 1%, 5% eutecti, film forming capable of releasing 64 % ketoconazole after 20 hours. The study concluded that film forming ketoconazole transdermal spray formulation penetrate to the deep layer of the skin and was feasible to treat fungal skin infections.

**TỪ KHOA:** Ketoconazol, màng phim, kháng nấm

**TÓM TẮT.** Ketoconazol là thuốc trị nấm nhóm azol thường được bào chế dưới dạng dùng ngoài da. Thuốc phun tạo màng phim được bào chế bằng cách sử dụng các tá dược tạo phim như eudragit RLPO, eudragit L100, EC; phối hợp thêm chất hoá dẻo như PEG 400, propylene glycol, glycerol để điều chỉnh thể chất màng phim; sử dụng hỗn hợp menthol và camphor (1 : 1) để cải thiện khả năng thấm thuốc qua da. Các chỉ tiêu đánh giá là: cảm quan, thời gian hình thành phim, tính chất màng phim, khả năng phóng thích hoạt chất,... Kết quả khảo sát cho thấy với tỷ lệ eudragit RLPO 5 %, EC 1,5 %, PEG 400 1 %, chất tăng thấm 5 %, tạo được màng phim có khả năng phóng thích 64 % hoạt chất sau 20 giờ. Nghiên cứu kết luận rằng thuốc phun tạo màng phim ketoconazol có khả năng phóng thích hoạt chất thấm qua da và khả thi để điều trị nhiễm nấm da.

**KEYWORDS:** Ketoconazole, film-forming, antifungal

### 1. GIỚI THIỆU

Việt Nam nằm trong vùng khí hậu nhiệt đới nóng ẩm, do đó nấm gây bệnh dễ có điều kiện phát triển và lây lan. Các tổ chức nấm phát triển chậm, tồn tại ở các mô khó thấm thuốc nên điều trị các bệnh do nấm gây ra thường lâu dài và khó hơn so với bệnh nhiễm khuẩn. Nhiễm nấm trong những năm gần đây đòi hỏi thời gian điều trị chuyên sâu và lâu dài hơn.

Ketoconazol là một hoạt chất kháng nấm tổng hợp, thuộc nhóm imidazol, có phổ rộng được sử dụng phổ biến để điều trị các bệnh nấm da.. Ketoconazol thân lipid (hệ số log P = 4,35), thuộc nhóm 2 trong hệ thống phân loại sinh dược học (BCS) có nghĩa là ketoconazol có độ tan trong nước kém và tính thấm tốt qua màng sinh học, thích hợp với dạng thuốc dùng ngoài. Ketoconazol ức chế hoạt tính CYP - P450, từ đó ức chế tổng hợp màng tế bào nấm. Với *Candida albicans*, các thuốc kháng nấm loại azol có thể ức chế dạng bào tử chồi biến đổi thành thể sợi có khả năng xâm nhập gây bệnh [[1]-[2]].

Ketoconazol đã được bào chế ở dạng bán rắn như gel, cream. Một nhược điểm lớn của dạng bào chế này là sự tuân thủ kém của bệnh nhân, dễ nhiễm chéo, dễ bị trôi mất đi trong quá trình vận động và sinh hoạt, và dạng bào chế này có thể quá nhạy cảm về thể chất.

Hệ thống tạo màng thuốc trên da (Film forming system - FFS) là một phương pháp mới, có thể được sử dụng như một phương pháp thay thế cho các dạng bào chế dùng ngoài da thông thường. Thuốc phun tạo màng phim trên da vẫn giữ được hiệu quả tương tự của hoạt chất với liều giảm đáng kể, thậm chí tránh được nhiều tác dụng phụ [[3]]. Các màng polyme thuốc đã tìm thấy ứng dụng tuyệt vời trong trị liệu tại chỗ, dễ dàng áp dụng và tránh những bất tiện gặp phải ở dạng thuốc uống (Mohamed et al., 2013) [[9]].

FFS được định nghĩa là dạng thuốc tạo ra màng phim tại chỗ sau khi bôi lên da hoặc bất kỳ bề mặt nào trên cơ thể. Những hệ thống này chứa thuốc và tá dược tạo phim, khi tiếp xúc với da, dung môi bay hơi để lại một lớp phim của hoạt chất cùng với tá dược. Màng phim này có độ bám dính tốt trên da, tránh bị mất thuốc khi vận động, sinh hoạt do đó làm tăng sự tuân thủ của bệnh nhân cũng như tăng hiệu quả điều trị của thuốc [[3]-[4]] (hình 1).

Thành phần của một FFS bao gồm: hoạt chất, polyme tạo phim, dung môi, tá dược hoá dẻo, tá dược tăng thấm (nếu cần). Hoạt chất phải có tính chất thích hợp như: tính thấm tốt, không gây kích ứng da, kích thước phân tử nhỏ hơn 500 dalton,... Các polyme là nền tảng để tạo thành màng phim với những đặc tính mong muốn. Dung môi được sử dụng giúp hòa tan hoạt chất cũng như có ảnh hưởng đến việc sử dụng thuốc. Chất hoá dẻo giúp màng phim mềm dẻo, linh hoạt hơn. Và để tăng cường thâm nhập hoạt chất qua da người ta thường kết hợp tá dược tăng thấm như tinh dầu, menthol, camphor,... Sự hình thành màng phim phụ thuộc vào tốc độ bay hơi, loại dung môi được sử dụng và nồng độ tá dược [[5]-[9]].

Thuốc phun tạo màng phim trên da là một trong những chế phẩm dùng ngoài phù hợp và dễ áp dụng nhất vì dạng thuốc này tạo ra hiệu quả kéo dài, sử dụng dễ dàng và thuận tiện [[3]].

Mục đích của nghiên cứu này là xây dựng, đánh giá thuốc phun tạo màng phim chứa ketoconazol bằng cách sử dụng ethyl cellulose (EC) và eudragit như một chất tạo màng phim

Received: May, 31st, 2019

Accepted: July, 24th, 2019

\*Corresponding Author

Email: phamhonghanh.969@gmail.com

cùng với các chất tăng cường thâm nhập là hỗn hợp eutecti camphor-menthol với tỷ lệ 1:1 [10].



Hình 1. Màng phim trên da [[3]]

## 2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Nguyên liệu

**Nguyên liệu:** Ketoconazol (KTZ) (Trung Quốc), eudragit RLPO (Trung Quốc), eudragit L100 (Trung Quốc), ethyl cellulose (EC) (Trung Quốc), ethanol (Việt Nam), isopropanol (IPA) (Trung Quốc), acetone (Việt Nam), camphor, menthol, PEG 400, glycerol, propylene glycol (Trung Quốc), glycerol (Trung Quốc), NaCl (Trung Quốc), natri laurylsulfat (SLS) (Trung Quốc), isopropyl myristat (Trung Quốc), methanol (Trung Quốc).

**Thử nghiệm vi sinh:** chủng nấm *Candida albicans* (Đại học Y dược Tp.HCM), môi trường PDA (Biokar).

### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1 Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng KTZ

Định lượng KTZ trong chế phẩm bằng phương pháp quang phổ UV - Vis ở bước sóng 243 nm, với dung môi hoà tan là methanol.

Định lượng KTZ trong thử nghiệm khuếch tán *in vitro* bằng phương pháp quang phổ UV - Vis ở bước sóng 223 nm, với dung môi hoà tan là dung dịch HCl 0,1N.

Thẩm định quy trình định lượng KTZ về các yêu cầu: tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng, độ lặp lại (Bảng 1).

#### 2.2.2 Xây dựng công thức bào chế

##### 2.2.2.1 Xây dựng công thức

Bảng 1. Giới hạn của các thông số thẩm định

Thông số	Giới hạn
Tính tương thích hệ thống	RSD ≤ 2 %
Tính tuyến tính	R <sup>2</sup> ≥ 0,999
Độ chính xác	RSD ≤ 2 %
Độ đúng	RSD ≤ 2 % Hàm lượng từ 98 – 102 %

Công thức thuốc phun tạo phim KTZ được khảo sát với công thức tương ứng với 5 lọ (50 ml) với những tá dược khảo sát như Bảng 2.

**Phương pháp bào chế:** điều chế dung dịch tá dược và dung dịch hoạt chất với một lượng dung môi vừa đủ; hoà tan dung dịch hoạt chất vào dung dịch tá dược, siêu âm; bổ sung dung môi vừa đủ thể tích.

Bảng 2. Tá dược khảo sát

Tá dược	Tá dược	Hàm lượng
	Eudragit RLPO	
Tá dược tạo phim	Eudragit L100	2 – 10%
	Ethyl cellulose	
	Hỗn hợp ethanol/acetone (8/2)	
Dung môi	Acetonitril	
	Hỗn hợp ethanol/IPA (2/1)	
	PEG 400	10 – 20 % (kl/kl tính theo polyme)
Tá dược hoá dẻo	Propylen glycol	
	Glycerol	
Tá dược tăng thẩm	Hỗn hợp eutecti (camphor/menthol : 1/1)	5 – 10 %

#### 2.2.2.2 Các phương pháp đánh giá

- Cảm quan:** quan sát dung dịch và màng phim.
- Thời gian hình thành phim:** phun thuốc lên da, đo thời gian phim khô hoàn toàn.
- Tính chất phim:** độ co giãn, độ mềm dẻo, độ bám dính.
- Thử nghiệm khuếch tán *in vitro*:**

Thử nghiệm này đánh giá khả năng phóng thích hoạt chất qua bằng tế bào Franz. Khoang nhận chứa 20 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,4 chứa 0,9 % NaCl và 1 % SLS, duy trì ở 37 °C, tốc độ khuấy 200 vòng/phút. Khoang cho chứa màng phim được hình thành từ 200 µL dung dịch thuốc, có diện tích 3,46 cm<sup>2</sup> (hình 2). Ở giữa là màng lọc nylon 0,22 µm bão hoà isopropyl myristat. Thử nghiệm được tiến hành trong 20 giờ và định lượng hoạt chất được phóng thích qua màng bằng phương pháp quang phổ UV – Vis (hình 2).

#### e) Thử nghiệm hoạt tính kháng nấm:

Thử nghiệm hoạt tính kháng nấm với chủng nấm *Candida albicans* bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch. 20 ml PDA cho mỗi đĩa petri. Nấm được trải đều trên mặt thạch bằng tăm bông đã tiệt trùng, đặt giấy đã tẩm chất thử trên đĩa thạch, ủ tủ ẩm ở 37 °C. Đọc kết quả sau 24 - 48 giờ.

Hoạt tính kháng nấm của chế phẩm được thể hiện bằng vòng ức chế sự phát triển của vi nấm, đường kính càng lớn chất thử có tác dụng càng mạnh.

#### 2.2.3 Xây dựng chỉ tiêu chất lượng cho chế phẩm

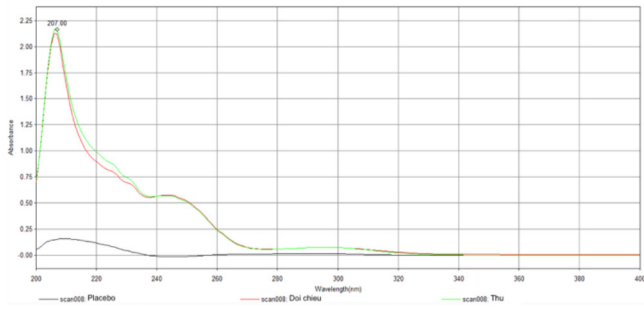
Dựa vào quá trình khảo sát công thức và tham khảo từ những tài liệu tham khảo, Dược điển Việt Nam V, xây dựng chỉ tiêu và mức chất lượng tương ứng cho chế phẩm.

## 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

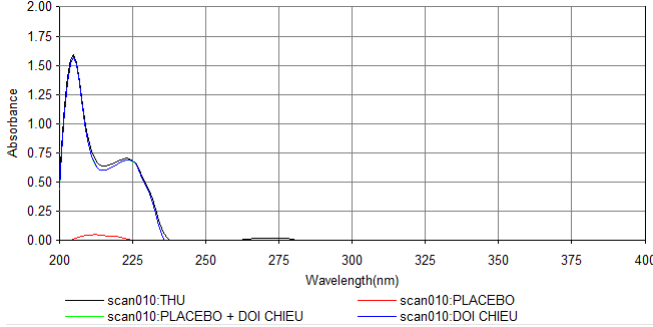
### 3.1 Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng KTZ trong chế phẩm và trong thử nghiệm khuếch tán *in vitro*

Quy trình định lượng KTZ trong chế phẩm đạt tính phù hợp hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng, độ lặp lại (Bảng 3).

Quy trình định lượng KTZ trong trong phép thử khuếch tán *in vitro* tính phù hợp hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng, độ lặp lại (Bảng 4).



**Hình 2.** Độ đặc hiệu quy trình định lượng KTZ trong chế phẩm



**Hình 3.** Độ đặc hiệu quy trình định lượng KTZ trong thử nghiệm khuếch tán in vitro

**Bảng 3.** Kết quả thẩm định quy trình định lượng KTZ trong chế phẩm

Thông số	Kết quả
Tính tương thích hệ thống	RSD : 0,1 %
Tính tuyến tính	Phương trình hồi quy: $\hat{y} = 0,0257x - 0,0072$ ; $R^2 = 0,9999$
Độ lặp lại	RSD : 0,42 %
Độ đúng	Hàm lượng từ 99,4 – 101,0% RSD : 0,55 %

### 3.2 Xây dựng công thức

Kết quả 15 công thức (CT) khảo sát tá dược được thể hiện trong các Bảng 1, 2 và 3. Công thức không đạt về cảm quan, tính chất màng phim sẽ được loại bỏ và không tiến hành các thử nghiệm sau đó.

#### 3.2.1 Khảo sát tá dược tạo phim

Khả năng hòa tan của polyme tạo màng trong dung môi sẽ ảnh hưởng đến cảm quan màng phim cũng như tính chất cơ học của màng. Eudragit RLPO hoà tan tốt trong các dung môi hữu cơ, do đó dung dịch thuốc trong, màng phim tạo thành trong suốt, đồng nhất, tuy nhiên phim yếu. Polyme Eudragit L100 hoà tan rất kém trong dung môi hữu cơ, màng phim hình thành tủa cặn trắng. Ở nồng độ 5 %, EC hoà tan không hoàn toàn trong dung môi hữu cơ, màng phim đục, dung dịch có độ nhớt cao hơn, màng phim khô lâu hơn. Từ kết quả CT1, CT2, CT3 lựa chọn polyme tạo phim là eudragit RLPO hoặc eudragit RLPO kết hợp với EC (Bảng 3).

#### 3.2.2 Khảo sát dung môi

Kết quả công thức 13, 14, 15 cho thấy hỗn hợp ethanol và IPA với tỷ lệ 2 : 1 hoà tan tốt hoạt chất và tá dược, đồng thời nằm trong giới hạn nồng độ cho phép đối với chế phẩm dùng ngoài da theo FDA.

#### 3.2.3 Khảo sát nồng độ chất hoá dẻo

Khi tăng nồng độ RLPO từ 5 % (CT5) lên 7,5 %, nhận thấy thể chất màng phim không thay đổi. Do đó, đề tài khảo sát nồng độ tá dược tạo phim.

Việc thêm chất hoá dẻo có ảnh hưởng đáng kể đến độ mềm dẻo cũng như độ linh hoạt của phim. Kết quả (bảng 3) cho thấy rằng, khi tăng nồng độ PEG 400 làm tăng khả năng co giãn, mềm dẻo, linh hoạt của phim, đồng thời cũng làm tăng thời gian phim khô hoàn toàn. Dựa vào kết quả CT7, CT8, CT9 nhận thấy lượng PEG 400 sử dụng phải tương ứng với lượng polyme sử dụng, khi sử dụng quá nhiều sẽ gây ra bám dính trên bề mặt (hình 2). Tỷ lệ thích hợp giữa eudragit RLPO và PEG 400 là 7,5 : 1 hoặc 10 : 2.

**Bảng 4.** Kết quả thẩm định quy trình định lượng KTZ trong thử nghiệm khuếch tán in vitro

Thông số	Kết quả
Tính tương thích hệ thống	RSD : 0,32 %
Tính tuyến tính	Phương trình hồi quy: $\hat{y} = 0,0516x - 0,032$ ; $R^2 = 0,9999$
Độ lặp lại	RSD: 2 %
Độ đúng	Hàm lượng từ 98,8 % - 101,3 % RSD : 0,73 %

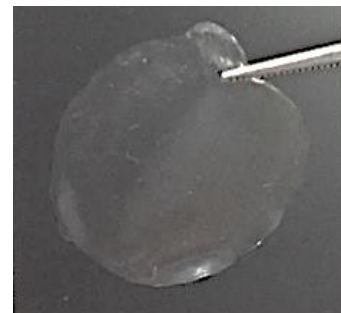
Từ tài liệu tham khảo [[3], [7]-[9]] đề tài tiếp tục khảo sát sự khác nhau giữa các tá dược hoá dẻo bao gồm: PEG 400, glycerol, propylen glycol. Kết quả (bảng 3) cho thấy PEG 400 thích hợp với eudragit RLPO hơn hai tá dược còn lại.

#### 3.2.4 Khảo sát nồng độ tá dược tạo phim và cải thiện khả năng phóng thích hoạt chất qua màng

Khi tăng nồng độ eudragit RLPO từ 7,5 % (CT7) lên 10 % (CT9), hàm lượng hoạt chất qua màng giảm, vậy hàm lượng eudragit RLPO cao làm cản trở sự phóng thích hoạt chất qua màng.

Hỗn hợp menthol/camphor làm tăng khả năng phóng thích hoạt chất qua màng, đồng thời cải thiện về độ mềm dẻo của màng phim.

Để cải thiện khả năng phóng thích hoạt chất qua màng đồng thời vẫn tạo được màng phim thích hợp, đề tài sử dụng kết hợp eudragit RLPO và EC để tạo phim.



**Hình 4.** Màng phim

CT13 cho thấy giảm nồng độ eudragit bằng cách kết hợp thêm EC, đồng thời tăng hỗn hợp eutectic lên 10 %, phần trăm hoạt chất qua màng đạt 76 %, tuy nhiên, nồng độ eutectic quá cao dẫn đến độ bám dính bề mặt cao, thời gian hình thành phim kéo dài và có cảm giác nóng khi phun thuốc lên da.

CT14: eudragit 5 % kết hợp EC 1 % thì hàm lượng hoạt chất qua màng là 65 % (cao hơn CT12: eudragit 7,5 %). CT15: eudragit 5 % kết hợp EC 1,5 % thì khả năng phóng thích hoạt chất qua màng so với CT14 khác nhau không có ý nghĩa thống kê (anova: pvalue < 0,05).

**Bảng 5.** Kết quả khảo sát tá dược tạo phim và dung môi

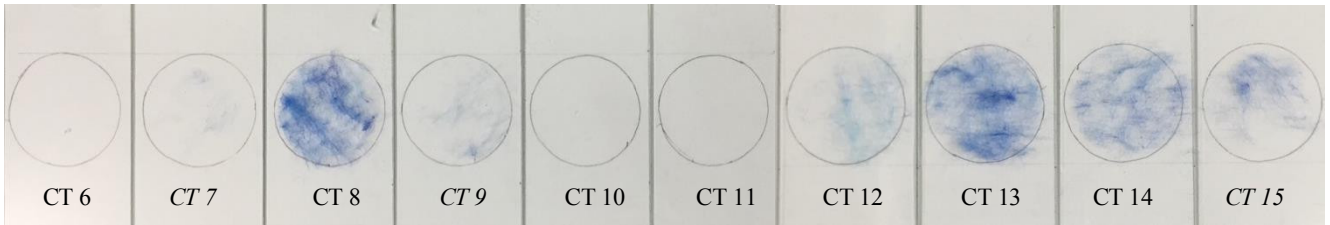
Thành phần	CT1	CT2	CT3	CT 4	CT 5
Ketoconazol	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Eudragit RLPO	5 %	-		5 %	5 %
Eudragit L100	-	5 %	-	-	-
Ethyl cellulose	-	-	5 %	5 %	-
PEG 400	0,50%	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Dung môi	Ethanol:acetone (8:2)	Ethanol:acetone (8:2)	Ethanol:acetone (8:2)	Acetonitril	Ethanol:IPA (2:1)
Cảm quan chế phẩm	Trong suốt	Đục	Đục	Trong suốt	Trong suốt
Cảm quan màng phim	Trong suốt, mịn	Cặn trắng	Hơi đục	Trong suốt, mịn	Trong suốt, mịn
Thời gian tạo phim	30 giây	30 giây	40 giây	30 giây	40 giây
Tính chất màng phim	Phim rất yếu Độ mềm dẻo kém, rất khô	--	--	Phim rất yếu Độ mềm dẻo kém, rất khô	Phim rất yếu Độ mềm dẻo kém, rất khô

**Bảng 6.** Kết quả khảo sát tá dược hoá dẻo

	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10	CT11
Ketoconazol	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Eudragit RLPO	7,5 %	7,5 %	7,5 %	10 %	10 %	10 %
PEG 400	0,5 %	1 %	2 %	2 %	Glycerol	Propylen glycol
Ethanol:IPA (2:1)	Vđ 100 %	Vđ 100 %	Vđ 100 %	Vđ 100 %	Vđ 100 %	Vđ 100 %
Cảm quan	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu
Thời gian tạo phim	30 giây	40 giây	60 giây	120 giây	150 giây	150 giây
Tính chất film	Phim yếu, dễ đứt. Phim hơi khô	Phim dai, co giãn tốt. Phim mềm	Phim dai, co giãn tốt. Phim mềm	Phim trong suốt, dai, mềm.	Phim rời rạc, dễ đứt. Phim rất khô, kém linh hoạt	Phim yếu, dễ đứt. Phim mềm
Độ bám dính	+	++	++++	++	+	+

**Bảng 7.** Kết quả khảo sát tá dược tạo phim và cải thiện khả năng phóng thích hoạt chất qua màng

	CT7	CT9	CT12	CT 13	CT 14	CT 15
Ketoconazol	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Eudragit RLPO	7,5 %	10 %	7,5 %	5 %	5 %	5 %
EC	-	-	-	1 %	1 %	1,5 %
PEG 400	1 %	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Eutectic	-	-	5 %	10 %	5 %	5 %
Ethanol:IPA (2:1)	Vđ 100 %	Vđ 100 %	Vđ 100 %	Vđ 100 %	Vđ 100 %	Vđ 100 %
Cảm quan	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong suốt, không màu	Dung dịch trong, màu hơi ngả vàng	Dung dịch trong, màu hơi ngả vàng	Dung dịch trong, màu ngả vàng
Thời gian hình thành film	40 giây	120 giây	130 giây	310 giây	150 giây	150 giây
Tính chất film	Phim trong suốt, dai, hơi khô.	Phim trong suốt, dai, mềm	Phim trong suốt, dai, mềm. Áp trên da dễ chịu	Phim trong suốt, dai, mềm. Áp trên da hơi nóng	Phim trong suốt, dai, mềm. Áp trên da dễ chịu	Phim trong suốt, dai, mềm. Áp trên da dễ chịu
Độ bám dính	++	++	++	++++	+++	+++
% hoạt chất qua màng sau 20h	49 %	41 %	55 %	76 %	65 %	64 %



**Hình 5.** Độ bám dính của các công thức khảo sát

### 3.3 Thử nghiệm hoạt tính kháng nấm

Kết quả thử nghiệm kháng nấm (bảng 6) cho thấy: tất cả các mẫu placebo đều có hoạt tính kháng nấm nhẹ (vòng kháng nấm có đường kính khoảng 10 mm). Không có sự khác nhau rõ rệt về khả năng kháng nấm khi tăng hàm lượng eutecti từ 5 % (CT14, CT15) lên 10 % (CT13). Khả năng khuếch tán trên thạch bị giảm khi tăng hàm lượng eutecti từ 5 % lên 10 %.

CT15 cho hoạt tính kháng nấm mạnh nhất, do đó lựa chọn CT15 là công thức cuối cùng. CT15 cho kết quả lặp lại ba lần với cỡ mẫu 50 ml (5 lọ thuốc) và đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng.

### 3.4 Xây dựng phương pháp bào chế và chỉ tiêu cơ sở cho chế phẩm

Từ quá trình khảo sát công thức, quy trình bào chế hoàn chỉnh được xây dựng như hình 7 và kết quả xây dựng chỉ tiêu chất lượng cho chế phẩm được trình bày trong bảng 9.

**Bảng 9.** Chỉ tiêu cơ sở và mức chất lượng tương ứng.

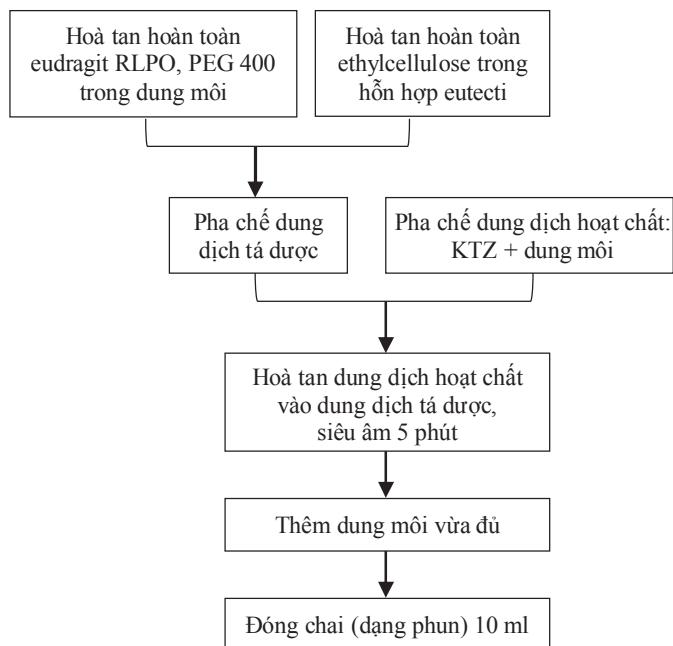
Chỉ tiêu	Mức chất lượng
Cảm quan màng phim	Màng phim trong suốt, mịn, sáng bóng
pH dung dịch	5,5 - 6,5 [10]
Giới hạn cho phép về thể tích	+ 10 %
Độ đồng đều phân liều	Không quá một giá trị vượt ngoài giới hạn 70 - 125 % và không có giá trị nào vượt ngoài 65 - 135 % so với giá trị trung bình của 10 lọ. Nếu có 2 hoặc 3 giá trị ngoài giới hạn 70 - 125 %, trong khoảng 65 - 135 %, lặp lại thử nghiệm với 20 lọ. Đạt nếu không có quá 3/30 lọ nằm ngoài giới hạn 75 - 125 % và không giá trị nào ngoài giới hạn 65 - 135 %.
Độ đồng đều khối lượng màng phim	Không quá 2/20 đơn vị có khối lượng lệch ra ngoài 5 % so với khối lượng trung bình và không có đơn vị nào có khối lượng lệch ra ngoài 10 % so với khối lượng trung bình
Độ đồng đều hàm lượng	Hàm lượng trung bình của 10 đơn vị phải nằm trong giới hạn từ 90 % đến 110 % hàm lượng ghi trên nhãn và hàm lượng của từng đơn vị phải nằm trong giới hạn từ 75 % đến 125 % của hàm lượng trung bình.
Độ trong và màu sắc	Chế phẩm phải trong suốt và không có các tiểu phân không tan khi kiểm tra bằng mắt thường ở điều kiện qui định.
Định tính	Phương pháp sắc ký lớp mỏng: vết chính trên mẫu thử phù hợp vết chính trên mẫu đối chiếu.
Định lượng	90,0% - 110,0% so với hàm lượng trong công thức.



**Hình 6.** Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng nấm.

**Bảng 8.** Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng nấm

Đường kính trung bình vòng kháng nấm		
	Chế phẩm	Placebo
CT 13	33,5 mm	10 mm
CT 14	34 mm	10 mm
CT 15	38 mm	10,5 mm



Hình 7. Các giai đoạn bào chế thuốc phun tạo màng phim chứa ketoconazol 1%



Hình 8. Thuốc phun tạo màng phim chứa ketoconazol 1%

#### 4. KẾT LUẬN

Đề tài đã xây dựng thành công quy trình định lượng ketoconazol trong chế phẩm và trong phép thử khuếch tán *in vitro*.

Quá trình khảo sát cho thấy hỗn hợp dung môi ethanol : IPA (2 : 1) có các tính chất phù hợp để điều chế hệ FFS. Chế phẩm tạo được màng film bền, dẻo dai và có khả năng bám dính trên da nhờ phối hợp 2 tá dược tạo phim là eudragit RLPO và EC (5 % và 1,5 %) với một lượng chất hóa dẻo PEG 400 tương ứng (1 %).

Khả năng phóng thích hoạt chất qua da được cải thiện nhờ hỗn hợp eutecti với hàm lượng 5 %. Theo nghiên cứu, dạng thuốc phun trên da cho khả năng kháng nấm tốt và là một dạng bào chế đầy hứa hẹn để điều trị nhiễm nấm.

#### 5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V tập 1*, Nhà Xuất Bản Y học, **2017**, 1519 chuyên luận, 537-540.
- [2] Bộ Y tế, *Dược thư quốc gia*, Nhà Xuất Bản Y học, **2018**, 1529, 861-865.
- [3] Kashmiri Kathe, Harsha Kathpalia. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2017**, 12, 487-497.
- [4] Frederiksen Kit, Guy Richard H., Petersson Karsten. The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical. *Expert Opin Drug Delivery*, **2016**, 13(3), 349-360.
- [5] Chvan Prakarsha, Bajaj Amrita, Parab Akkshata. Topical sprays: Novel drug delivery system. *International Journal of Pharma and Chemical Research*, **2016**, 102-111.
- [6] Rouven Heck, Sabrina Hermann, Dominique J. Lunter, Rolf Daniels. Film-forming formulations containing porous silica for the sustained delivery of actives to the skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biophar - Maceutics*, **2016**, 108, 1-8.
- [7] Ranade Sneha, Bajaj Amrita, et al. Fabrication of topical metered dose film forming sprays for pain management, *European of Pharmaceutical Sciences*, **2017**, 132-141.
- [8] Mori Nitin Merubhai, Patel Priya, et al., Fabrication and characterization of film-forming voriconazole transdermal spary for treatment of fungal infection. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, **2017**, 41-51.
- [9] Mohamed Salama, et al. Formulation and evaluation of ketoconazole polymeric films for topical application, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **2015**, 028- 032.
- [10] Šveikauskaitė Indrė, Briedis Vitalis. Effect of film-forming polymers on release of naftifine hydrochloride from nail lacquers. *International Journal of Polymer Science*, **2017**, 1-7.