

RESEARCH ON THE SKIN SENSITIVITY OF A SPRAY SOLUTION SUPPORTING THE TREATMENT OF SINUSITIS ON THE HEALTHY SKIN OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Nguyen Van Tuan*, Nguyen Thi Thu Huyen, Do Thi Dung,
Mai Cong Hung, Nguyen Van Mau, Duong Anh Tuyet, Pham Van Mung, Nguyen Ngoc Linh

Hai Duong Central College of Pharmacy - 324 Nguyen Luong Bang, Le Thanh Nghi Ward, Hai Phong, Vietnam

Received: 12/09/2025

Revised: 02/10/2025; Accepted: 09/10/2025

ABSTRACT

Objective: To evaluate the skin sensitization potential of a nasal spray solution for adjunctive treatment of rhinosinusitis, aiming to determine the degree of dermal reaction upon prolonged product exposure.

Methods: The study was conducted in accordance with the OECD Guideline for the Testing of Chemicals No. 406 - Skin Sensitization (17 July 1992). Skin sensitization was assessed in 210 guinea pigs by applying gauze pads impregnated with 1.5 g/kg of the nasal spray solution to intact dorsal skin. Each application was maintained for 6 hours, after which the gauze was removed and the area was cleansed. Sensitization indices were evaluated at 24 hours and 48 hours post-removal.

Results: The sensitization index was 0 according to the GHS 2021 classification, with no evidence of erythema or edema on intact guinea pig skin.

Conclusion: The nasal spray solution for adjunctive treatment of rhinosinusitis did not induce skin sensitization in the experimental guinea pig model.

Keywords: Nasal spray solution, rhinosinusitis, guinea pig, skin sensitization.

*Corresponding author

Email: nguyentuan0186@gmail.com **Phone:** (+84) 981870259 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD18.3464**

NGHIÊN CỨU TÍNH NHẠY CẢM DA CỦA DUNG DỊCH XỊT HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ VIÊM MŨI XOANG TRÊN DA LÀNH CỦA ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Nguyễn Văn Tuấn*, Nguyễn Thị Thu Huyền, Đỗ Thị Dung,
Mai Công Hưng, Nguyễn Văn Mẫu, Dương Ánh Tuyết, Phạm Văn Mừng, Nguyễn Ngọc Linh

Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương - 324 Nguyễn Lương Bằng, P. Lê Thanh Nghị, Tp. Hải Phòng, Việt Nam

Ngày nhận: 12/09/2025

Ngày sửa: 02/10/2025; Ngày đăng: 09/10/2025

ABSTRACT

Mục tiêu: Đánh giá tính nhạy cảm da của dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm mũi xoang nhằm xác định mức độ phản ứng của da khi cho tiếp xúc sản phẩm trong một thời gian dài.

Phương pháp nghiên cứu: Theo hướng dẫn của OECD về thử nghiệm hóa chất 406 - Nhạy cảm da (17/7/1992); đánh giá tính nhạy cảm da tiến hành đối với 210 chuột lang, đắp gạc tẩm 1,5 g/kg chuột/lần thử dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm mũi xoang lên vùng da lành của chuột lang; sau 6 giờ bóc bỏ gạc, làm sạch. Đánh giá chỉ số nhạy cảm sau 24 giờ, 48 giờ bóc bỏ gạc.

Kết quả: Chỉ số nhạy cảm bằng 0 theo GHS 2021 (không xuất hiện ban đỏ và không phù nề ở da lành chuột lang).

Kết luận: Dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm mũi xoang không gây nhạy cảm da trên chuột lang thí nghiệm.

Từ khóa: Dung dịch xịt mũi, viêm xoang, chuột lang, dị ứng da.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi xoang là bệnh lý viêm nhiễm đường hô hấp trên phổ biến, với tỷ lệ mắc khoảng 10-15% dân số toàn cầu, trong đó có 5-12% người trưởng thành bị ảnh hưởng bởi viêm mũi xoang mạn tính [1]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy xu hướng gia tăng tỷ lệ mắc viêm mũi xoang, đặc biệt ở khu vực đô thị do môi trường ô nhiễm, khí hậu ẩm và tình trạng dị ứng ngày càng phổ biến [2]. Bệnh không chỉ gây triệu chứng khó chịu, làm suy giảm chất lượng cuộc sống mà còn có thể dẫn đến biến chứng nguy hiểm nếu không được điều trị đúng cách [3].

Điều trị viêm mũi xoang hiện nay chủ yếu dựa vào thuốc kháng sinh, corticosteroid và thuốc co mạch. Tuy nhiên, việc sử dụng kéo dài thường tiềm ẩn nguy cơ kháng thuốc hoặc tác dụng phụ toàn thân [4]. Do đó, xu hướng phát triển các chế phẩm hỗ trợ có nguồn gốc dược liệu ngày càng được chú trọng. Đặc biệt, các chế phẩm dạng dung dịch xịt mũi được đánh giá cao nhờ khả năng phân bố trực tiếp lên niêm mạc mũi, giúp tăng hiệu quả và hạn chế tác động toàn thân [5].

Tính an toàn là tiêu chí quan trọng cần được xác minh trước khi lưu hành. Một trong những nguy cơ

thường gặp ở chế phẩm dùng ngoài là khả năng gây nhạy cảm hoặc kích ứng da. Vì vậy, nghiên cứu độc tính trên da là bước cần thiết trong giai đoạn tiền lâm sàng, góp phần bảo đảm tính an toàn và là cơ sở pháp lý cho quá trình phát triển sản phẩm [6-7].

Xuất phát từ yêu cầu này, nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tính nhạy cảm da của dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm mũi xoang trên da lành của động vật thực nghiệm, cung cấp bằng chứng khoa học về độ an toàn, đồng thời hỗ trợ cho việc hoàn thiện hồ sơ nghiên cứu và ứng dụng chế phẩm trong thực tiễn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu và đối tượng nghiên cứu

- Nguyên vật liệu: dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm mũi xoang (sản phẩm nghiên cứu của đề tài cấp tỉnh của Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương. Quy cách đóng gói: lọ xịt nhựa 20 ml).

- Động vật nghiên cứu: thử nghiệm trên chuột lang trắng. 210 con chuột lang trắng cả hai giống, khỏe mạnh, con cái không có chửa hoặc đang cho con

*Tác giả liên hệ

Email: nguyentuan0186@gmail.com Điện thoại: (+84) 981870259 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD18.3464>

bú; trọng lượng 280-320 g/con, trọng lượng của mỗi chuột không nằm ngoài khoảng $\pm 20\%$ trọng lượng trung bình. Chuột được nuôi trong điều kiện thí nghiệm ít nhất 5 ngày trước khi thử. Hàng ngày theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm.

- Thức ăn tổng hợp cho động vật thí nghiệm đạt tiêu chuẩn.

- Máy móc, thiết bị, dụng cụ: cân phân tích 10-4 A&D, GR200; cân kỹ thuật 10-2 A&D, EK410i; các dụng cụ khác (tong đơ điện, kéo, panh, thước, gạc y tế, băng dính y tế, bút đánh dấu).

2.2. Phương pháp nghiên cứu [6]

2.2.1. Chuẩn bị

- Mẫu thử: dùng nguyên mẫu.

- Mẫu chứng dương: 2,4-dinitrochlorobenzen được pha đến nồng độ thích hợp.

- 24 giờ trước khi tiến hành thử nghiệm, cạo sạch lông ở một bên sườn của chuột.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

* Thử nghiệm sơ bộ:

- Số lượng: 30 chuột lang.

- Dùng mẫu:

+ Mẫu chứng dương: 6 con chuột.

+ Mẫu chứng âm: 6 con chuột.

+ Mẫu thử: dùng nguyên mẫu với số lượng 6 con chuột/công thức.

- Liều lượng thử nghiệm: khởi đầu 1 g/kg chuột.

- Thời gian đắp: 6 giờ. Sau 6 giờ, gỡ bỏ băng dính và gạc, làm sạch mẫu thử bằng nước. Thao tác thực hiện nhẹ nhàng để tránh gây kích ứng trên da chuột.

* Thử nghiệm chính thức:

- Số nhóm thử nghiệm: 3 nhóm.

+ Nhóm thử: gồm 40 con chuột lang trắng. Chất tiếp xúc trong giai đoạn gây nhạy cảm là mẫu thử không pha loãng (dùng nguyên mẫu). Chất thử là mẫu thử không pha loãng lượng mẫu được xác định ở thử nghiệm ban đầu.

+ Nhóm chứng âm: gồm 30 con. Chất tiếp xúc trong giai đoạn gây nhạy cảm là nước cất.

+ Nhóm chứng dương: gồm 30 con. Chất tiếp xúc trong giai đoạn gây nhạy cảm là 2,4-dinitrochlorobenzen được pha đến nồng độ thích hợp đã xác định ở thử nghiệm ban đầu.

- Thời điểm tiếp xúc:

+ Gây nhạy cảm ngày 0, ngày 7 và ngày 14.

+ Thời gian tiếp xúc: 6 giờ.

2.2.3. Theo dõi, đánh giá

- Quan sát và ghi điểm phản ứng trên chỗ da đặt mẫu thử so với da không đặt mẫu thử ở các thời điểm 24 giờ và 48 giờ sau khi làm sạch mẫu thử.

- Điểm phản ứng trên mỗi chuột được tính bằng điểm trung bình tại các thời điểm 24 giờ và 48 giờ của hai chỉ tiêu ban đỏ và phù nề.

2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Đối chiếu điểm phản ứng với các mức độ quy định của GHS 2021 để xác định khả năng gây nhạy cảm trên da chuột lang của mẫu thử.

Bảng 1. Mức độ phản ứng ở da và điểm đánh giá

Phản ứng		Điểm
Sự tạo vảy và ban đỏ	Không ban đỏ	0
	Ban đỏ rất nhẹ (vừa đủ nhận thấy)	1
	Ban đỏ nhận thấy rõ	2
	Ban đỏ vừa phải đến nặng	3
	Ban đỏ nghiêm trọng (đỏ tấy) đến tạo thành vảy để ngăn ngừa sự tiến triển của ban đỏ	4
Gây phù nề	Không phù nề	0
	Phù nề rất nhẹ (vừa đủ nhận thấy)	1
	Phù nề nhận thấy rõ (viền phù nề phồng lên rõ)	2
	Phù nề vừa phải (da phồng lên khoảng 1 mm)	3
	Phù nề nghiêm trọng (da phồng lên trên 1 mm và có lan rộng ra vùng xung quanh)	4
	Tổng số điểm nhạy cảm tối đa có thể	8

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thử nghiệm ban đầu

Kết quả nghiên cứu tính nhạy cảm da trong thí nghiệm ban đầu trên chuột lang thí nghiệm thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm ban đầu xác định tính nhạy cảm da trên chuột lang

Phản ứng	T1					T2				
	Â	D	C1	C2	C3	Â	D	C1	C2	C3
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Ban đỏ	0	2	0	0	0	0	3	0	0	0
Phù nề	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ghi chú: Â: nhóm chứng âm; D: nhóm chứng dương; C1: sử dụng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang công thức 1; C2: sử dụng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang công thức 2; C3: sử dụng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang công thức 3; T1: thử ở nồng độ 1,0 g/kg chuột/lần thử, mẫu chứng dương sử dụng nồng độ 1%; T2: thử ở nồng độ 2,0 g/kg chuột/lần thử, mẫu chứng dương sử dụng nồng độ 2%.

Sau thử nghiệm ban đầu, xác định nồng độ thử của mẫu thử là 1,5 g/kg chuột/lần thử và nồng độ mẫu chứng dương sử dụng là nồng độ 2%.

3.2. Thử nghiệm chính thức

Bảng 3. Kết quả thử nghiệm chính thức xác định tính nhạy cảm da trên chuột lang

Phản ứng	Ngày 0					Ngày 7					Ngày 14				
	Â	D	C1	C2	C3	Â	D	C1	C2	C3	Â	D	C1	C2	C3
N	30	30	40	40	40	30	30	40	40	40	30	30	40	40	40
Ban đỏ	0	28	0	0	0	0	26	0	0	0	0	30	0	0	0
Phù nề	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ghi chú: Â: nhóm chứng âm; D: nhóm chứng dương; C1: sử dụng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang công thức 1; C2: sử dụng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang công thức 2; C3: sử dụng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang công thức 3.

- Tại thời điểm ngày đầu tiên gây nhạy cảm: sau khi dùng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang, chúng tôi quan sát thấy khi sử dụng cả 3 công thức không gây nhạy cảm trên da chuột lang (trung bình ban đỏ 0 điểm, trung bình phù nề 0 điểm theo GHS 2021). Tiếp tục quan sát tại thời điểm 24 giờ, 48 giờ sau khi làm sạch, quan sát cũng không gây nhạy cảm da trung bình ban đỏ là 0 điểm, trung bình phù nề là 0 điểm theo GHS 2021). Ở phần da dùng làm chứng âm sử dụng nước cất cùng thời điểm cũng không ghi nhận hiện tượng ban đỏ, phù nề. Riêng phần nhóm chứng dương sử dụng chất gây kích ứng nên quan sát thấy hiện tượng ban đỏ nhiều ở dưới 20 con thử nghiệm/nhóm, nhưng không thấy xuất hiện phù nề.

- Tại thời điểm gây nhạy cảm ở ngày thứ 7: da ở phần sử dụng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang tất cả các chuột và ở lô chứng âm (sử dụng nước cất) đều không có biểu hiện nhạy cảm nào (trung bình ban đỏ 0 điểm, trung bình phù nề 0 điểm theo GHS 021), lô chứng dương quan sát thấy hiện tượng ban đỏ ở dưới 20 con/nhóm thử nghiệm và trong đó không có con chuột nào có phù nề. Tiếp tục quan sát tại thời điểm 24 giờ, 48 giờ sau khi làm sạch mẫu thử, quan sát cũng không có hiện tượng nhạy cảm ở da (trung bình ban đỏ là 0 điểm, trung bình phù nề là 0 điểm theo GHS 2021).

- Tại thời điểm gây nhạy cảm ở ngày thứ 14, quan sát da ở phần sử dụng dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang tất cả các chuột và ở lô chứng âm (sử dụng nước cất) đều không có biểu hiện nhạy cảm da nào trung bình ban đỏ là 0 điểm, trung bình phù nề là 0 điểm theo GHS 2021), lô chứng dương quan sát thấy hiện tượng cả 30 con đều xuất hiện hiện tượng ban đỏ nhưng không có phù nề. Tiếp tục quan sát tại thời điểm 24 giờ, 48 giờ sau khi làm sạch, quan sát cũng không kích ứng (trung bình ban đỏ 0 điểm, trung bình phù nề 0 điểm theo GHS 2021).

- Sau 28 ngày thử sản phẩm, tất cả da chuột đều không có hiện tượng gây nhạy cảm ở lô thử 3 công thức.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm xoang không gây nhạy cảm da ở tất cả các thời điểm nghiên cứu.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm mũi xoang không gây phản ứng nhạy cảm trên da lành của động vật thực nghiệm trong toàn bộ thời gian theo dõi. Đây là một minh chứng quan

trọng cho thấy chế phẩm có độ an toàn cao, đáp ứng yêu cầu cơ bản về đánh giá độc tính ngoài da theo hướng dẫn của OECD [6]. Việc không xuất hiện các dấu hiệu bất thường như ban đỏ, phù nề hay thay đổi hành vi ăn uống, vận động càng củng cố thêm bằng chứng về tính dung nạp tốt của chế phẩm.

So sánh với các nghiên cứu trước đây, nhiều chế phẩm xịt mũi có nguồn gốc dược liệu đã được chứng minh là an toàn và ít gây tác dụng phụ trên niêm mạc và da. Nguyễn Thị Thu Hằng và cộng sự khi thử nghiệm chế phẩm xịt xoang dạng dung dịch xịt mũi được bào chế tại Công ty TNHH Pharco, sản phẩm đạt tiêu chuẩn cơ sở cũng ghi nhận tính an toàn cao, cải thiện các triệu chứng chính của viêm mũi xoang [8]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với xu hướng này, góp phần khẳng định tiềm năng ứng dụng các sản phẩm thảo dược trong điều trị hỗ trợ viêm mũi xoang.

Một điểm đáng chú ý là dung dịch xịt nghiên cứu hướng tới sử dụng lâu dài để hỗ trợ kiểm soát triệu chứng. Do đó, tính an toàn về nhạy cảm da là yếu tố tiên quyết, các phản ứng nhạy cảm da thường có thể dự báo khả năng gây kích ứng trên niêm mạc, đặc biệt là niêm mạc mũi vốn rất nhạy cảm [6]. Vì vậy, kết quả âm tính trong thử nghiệm nhạy cảm da là cơ sở quan trọng cho phép tiếp tục triển khai các nghiên cứu lâm sàng trên người.

Ngoài ra, kết quả nghiên cứu còn góp phần làm rõ tính ưu việt của chế phẩm xịt so với các dạng bào chế khác. Các dạng uống hoặc dạng nhỏ thường có nguy cơ gây tác dụng phụ toàn thân hoặc làm tăng gánh nặng chuyển hóa cho gan, thận [4]. Trong khi đó, dạng xịt tại chỗ không chỉ cho hiệu quả nhanh hơn mà còn hạn chế rủi ro toàn thân, đảm bảo độ an toàn tại chỗ.

Tuy nhiên, nghiên cứu cũng còn một số hạn chế. Thứ nhất, thử nghiệm mới dừng lại ở đánh giá nhạy cảm da trên động vật, chưa có dữ liệu trực tiếp trên người. Thứ hai, nghiên cứu chưa phân tích cơ chế phân tử liên quan đến phản ứng miễn dịch hoặc viêm da tiếp xúc, vốn có thể cung cấp thông tin sâu hơn về độ an toàn của chế phẩm [7]. Do đó, các nghiên cứu tiếp theo cần được mở rộng trên mô hình lâm sàng, đồng thời kết hợp đánh giá tác động dài hạn và các chỉ số miễn dịch để có kết luận toàn diện hơn.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm mũi xoang có độ an toàn, không gây nhạy cảm da trên động vật thực nghiệm. Điều này tạo nền tảng quan trọng cho các bước nghiên cứu tiếp theo, đồng thời góp phần khẳng định tiềm năng phát triển chế phẩm thảo dược trong điều trị hỗ trợ các bệnh lý viêm mũi xoang.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tiến hành đánh giá tính nhạy cảm da của dung dịch xịt hỗ trợ điều trị viêm mũi xoang trên da lành của động vật thực nghiệm. Kết quả cho thấy chế phẩm không gây phản ứng nhạy cảm trong suốt quá trình theo dõi, đồng thời không ghi nhận bất kỳ dấu hiệu bất lợi nào về hành vi, sinh lý của động vật. Điều này chứng tỏ dung dịch xịt có độ an toàn cao khi sử dụng ngoài da, đáp ứng yêu cầu của thử nghiệm tiền lâm sàng theo hướng dẫn của OECD.

Kết quả này góp phần bổ sung bằng chứng khoa học cho việc phát triển các chế phẩm xịt có nguồn gốc dược liệu trong điều trị hỗ trợ viêm mũi xoang, đặc biệt ở những bệnh nhân cần sử dụng lâu dài. Đồng thời, nghiên cứu cũng khẳng định tính ưu việt của dạng bào chế xịt tại chỗ, vừa nâng cao hiệu quả tác động trực tiếp lên niêm mạc, vừa hạn chế nguy cơ tác dụng phụ toàn thân.

Tuy nhiên, để có đánh giá toàn diện, cần tiếp tục triển khai các nghiên cứu trên lâm sàng với số lượng bệnh nhân lớn, đồng thời kết hợp phân tích tác động dài hạn và các chỉ số miễn dịch. Những kết quả này sẽ là cơ sở vững chắc cho việc hoàn thiện hồ sơ đăng ký, lưu hành và ứng dụng sản phẩm trong thực tiễn điều trị viêm mũi xoang.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả chân thành cảm ơn Sở Khoa học và Công nghệ thành phố Hải Phòng đã quan tâm, hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi về thủ tục, nguồn lực để triển khai đề tài.

Chúng tôi cũng xin cảm ơn Ban Giám hiệu Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương đã tạo điều kiện về cơ sở vật chất, phòng thí nghiệm, cũng như khuyến khích, động viên trong suốt quá trình nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Fokkens W.J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 2020, 58 (S29): 1-464.
- [2] Hoang Thi Lam, Nguyen Van Tuong et al. Allergic rhinitis in northern vietnam: increased risk of urban living according to a large population survey. *Clinical and Translational Allergy*, 2011, 1: 7.
- [3] Rosenfeld R.M et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152 (2S), S1-S39.
- [4] Claus Bachert, Peter W Hellings et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*, 2020, 75 (1): 148-

- 157.
- [5] Klimek L, Bousquet J, Price D et al. Safety evaluation of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) for allergic rhinitis. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15: 117-29.
- [6] OECD test No. 406. Skin Sensitisation. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, 1992.
- [7] Basketter D.A et al. Skin Sensitization Testing: The Ascendancy of Non-Animal Methods. *Cosmetics*, 2022, 9 (2): 38.
- [8] Nguyễn Thị Thu Hằng, Đào Thị Minh Châu. Đánh giá hiệu quả điều trị của chế phẩm “Xịt xoang” trên bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2023, 525 (1A), 48-52.

