



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**



2-0002814

(51)⁷ **A61K 31/216; A61K 9/00 (13) Y**

(21) 2-2018-00532

(22) 19/12/2018

(45) 25/02/2022 407

(43) 25/06/2020 387AHI

(73) Nguyễn Ngọc Chiến (VN)

P1003, B14, tập thể Kim Liên, quận Đống Đa, thành phố Hà Nội

(72) Nguyễn Ngọc Chiến (VN); Trần Ngọc Bảo (VN); Đào Anh Hoàng (VN).

(54) **PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM ĐỀ LÀM GIẢM LIPIT MÁU CÓ ĐỘ HÒA TAN
CỦA FENOFIBRAT TRONG NƯỚC ĐƯỢC TĂNG CƯỜNG**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm đề làm giảm lipit máu có độ hòa tan của fenofibrat trong nước được tăng cường chứa fenofibrat được hấp phụ trên bề mặt chất mang silic dioxit. Giải pháp hữu ích cũng đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích liên quan đến lĩnh vực bào chế dược phẩm, cụ thể là đề cập đến chế phẩm để làm giảm lipit máu có độ hòa tan của dược chất fenofibrat trong nước được tăng cường và phương pháp bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Fenofibrat là một dẫn chất thuộc nhóm axit fibric, được sử dụng từ những năm 1990 và đã được FDA chấp nhận dùng để điều trị chứng tăng lipit máu vào năm 1998. Fenofibrat hiện đang được bán trên thị trường ở các liều khác nhau (100 và 300mg, ví dụ Secalip®). Fenofibrat có nhiều ưu điểm hơn so với các dẫn chất cùng nhóm với tần suất và cường độ tác dụng phụ thấp, có thể phối hợp với các thuốc thuộc nhóm statin trong điều trị chứng tăng lipit. Hiện nay, fenofibrat là một trong các thuốc hạ lipit máu được kê đơn nhiều nhất. Tuy nhiên độ sinh khả dụng của fenofibrat thường rất thấp và không ổn định do độ hoà tan kém. Những tác dụng phụ hay gặp của fenofibrat tuy không nghiêm trọng nhưng gây khó chịu cho bệnh nhân với tần suất tương đối cao, có thể lên tới 5,5%. Đây cũng là nguyên nhân chủ yếu phải ngừng thuốc của bệnh nhân. Do đó, để cải thiện độ sinh khả dụng của fenofibrat cho các dạng bào chế, đặc biệt là các dạng bào chế dùng qua đường uống, thì cải thiện độ hòa tan của dược chất này là được ưu tiên lựa chọn nhất.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP-A-0330532 đã đề cập đến phương pháp cải thiện độ tan của fenofibrat bằng quá trình micron hóa đồng thời fenofibrat với chất hoạt động bề mặt, ví dụ natri lauryl sulfat. Quá trình micron hóa đồng thời fenofibrat với chất hoạt động bề mặt đã cải thiện sinh khả dụng của fenofibrat lớn hơn nhiều so với mức cải thiện thu được bằng cách thêm chất hoạt động bề mặt hoặc chỉ bằng cách micron hóa fenofibrat hoặc trộn kỹ fenofibrat với chất hoạt động bề mặt được micron hóa riêng rẽ. Phương pháp này tạo ra dược phẩm dạng liều mới, trong đó hoạt chất được micron hóa đồng thời cùng với chất hoạt động bề mặt rắn đã cải thiện được độ hòa tan của fenofibrat và do đó độ sinh khả dụng được cải thiện.

Tuy nhiên, trên thực tế mức độ hòa tan của fenofibrat thu được theo phương pháp này vẫn chưa đầy đủ và thực sự mỹ mãn.

Tài liệu “Aminoclay-lipid hybrid composite as a novel drug carrier of fenofibrate for the enhancement of drug release and oral absorption; International journal of nanomedicine, 2016” của Liang Yang và cộng sự đã đề cập đến việc sử dụng phức hợp lai kết hợp aminoclay và lipid làm chất mang fenofibrat để làm tăng việc giải phóng thuốc và hấp thụ thuốc qua đường uống. Phương pháp bào chế chế phẩm được thực hiện bằng cách phân tán magie phyllosilicon dioxit (một loại aminoclay) vào nước để thu được hỗn dịch aminoclay. Sau đó dầu kril, một loại dầu được chiết xuất từ các loài nhuyễn thể và fenofibrat được hòa tan trong rượu tertiary butyl, sau đó được trộn với hỗn dịch aminoclay trong điều kiện khuấy mạnh và làm lạnh nhanh ở nhiệt độ -80°C rồi đem đông khô để thu được chế phẩm. Tuy nhiên, phương pháp này khá phức tạp và hiệu quả của chế phẩm thu được cũng chưa được khẳng định so với các chế phẩm đã biết khác.

Tài liệu “Supercritical processed starch nanosponge as a carrier for enhancement of dissolution and pharmacological efficacy of fenofibrate, International journal of biological macromolecules, 2017”, của Jadhar NV và cộng sự đã đề cập đến việc tạo ra tinh bột biến tính siêu nhỏ với diện tích bề mặt lớn ($180\text{m}^2/\text{g}$) và kích thước lỗ xốp từ 40 – 200 nm để mang fenofibrat. Kết quả *in vitro* cho thấy chế phẩm này chứa fenofibrat được mang trên tinh bột cải thiện đáng kể độ hòa tan của fenofibrat so với chế phẩm đang có trên thị trường. Tuy nhiên, việc tạo ra tinh bột biến tính siêu nhỏ khá phức tạp, quá trình tạo tinh bột biến tính siêu nhỏ trải qua 5 giai đoạn: đun nóng hỗn dịch tinh bột tạo hydrogel, giữ đông hydrogel ở nhiệt độ nhỏ hơn 4°C để diễn ra quá trình biến tính, sau đó chiết bằng etanol ở 70°C trong 24 giờ trên thiết bị Soxhlet để tạo alcogel, sau đó làm khô alcogel bằng CO_2 siêu tới hạn, alcogel khô được nghiền mịn thu được tinh bột biến tính siêu nhỏ. Chất mang tinh bột biến tính này chứa được lượng ít fenofibrat (từ 13-16%). Do đó, đây là phương pháp khó ứng dụng trong sản xuất công nghiệp.

Công bố patent Mỹ số US7276249B2 đã đề cập đến chế phẩm chứa các hạt nano fenofibrat được cải thiện về đặc tính dược động học và làm giảm các biến thiên về thông số dược động học khi được uống trong tình trạng dạ dày được lấp đầy và khi

dạ dày được tháo rỗng, trong đó kích thước các hạt nano này nhỏ hơn 2000nm. Các hạt nano này được tạo thành bởi fenofibrat và ít nhất một chất ổn định bề mặt ngoại trừ phospholipit. Phương pháp tạo hạt nano theo sáng chế này khá phức tạp bao gồm các bước đồng nhất, ngưng tụ và nghiền năng lượng cao, do đó làm tăng giá thành của sản phẩm thu được.

Công bố patent Mỹ số US 6696084 B2 đã đề cập đến chế phẩm chứa fenofibrat được ổn định bởi phospholipit. Chế phẩm dạng bột này thu được bằng cách sấy phun để tạo hạt có kích thước nhỏ, được sử dụng để điều trị rối loạn lipid và lipoprotein máu. Chế phẩm này cải thiện được sự biến thiên sinh khả dụng của fenofibrat trên người khi được dùng qua đường miệng lúc dạ dày đầy hay rỗng. Tuy nhiên, tài liệu này không đề cập đến việc làm tăng độ hòa tan của fenofibrat cũng như tăng sinh khả dụng của chế phẩm thu được.

Do đó, vẫn có nhu cầu tìm kiếm chế phẩm có độ hòa tan của fenofibrat trong nước được tăng cường và phương pháp bào chế nhằm khắc phục được các nhược điểm của các giải pháp đã biết nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích nhằm đề xuất chế phẩm để làm giảm lipid máu chứa fenofibrat được hấp phụ trên bề mặt chất mang silic dioxit (silicon dioxide) có diện tích bề mặt là $200\text{m}^2/1\text{gam}$, trong đó fenofibrat có kích thước hạt nhỏ hơn 500nm và tỷ lệ khối lượng giữa fenofibrat và chất mang silic dioxit nằm trong khoảng từ 1:3 đến 2:3. Chế phẩm này có độ hòa tan của fenofibrat trong nước được tăng cường.

Giải pháp hữu ích cũng đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm nêu trên, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) hòa tan fenofibrat có kích thước hạt trong khoảng 20-180 micromet trong dung môi etanol 96° theo tỷ lệ từ 1-10% (theo trọng lượng/thể tích), dung dịch thu được được kết hợp với chất mang silic dioxit có diện tích bề mặt là $200\text{m}^2/1\text{ gam}$ theo tỷ lệ 1:3 đến 2:3 (theo khối lượng fenofibrat so với chất mang) bằng cách nghiền trộn liên tục với tốc độ rót dung dịch 1ml/phút, sau đó trộn thêm 5 phút để thu được dạng bột nhão, sau đó đem sấy khô ở nhiệt độ 50°C-60°C đến khi đạt độ ẩm <3% thu được dạng bột; và

b) đưa sản phẩm thu được vào bình sục CO₂ siêu tới hạn, sau đó bơm khí CO₂ siêu tới hạn vào trong bình tới áp suất 150 bar và điều chỉnh nhiệt độ của bình đến 45°C trong thời gian 5 phút, sau đó xả khí CO₂ để đưa về áp suất thường (1bar) thu được bột chứa fenofibrat có kích thước hạt nhỏ hơn 500nm được hấp phụ trên bề mặt chất mang silic dioxit.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 thể hiện độ hòa tan của chế phẩm theo giải pháp hữu ích so với chế phẩm đối chứng và bột fenofibrat nguyên liệu.

Hình 2 là hình ảnh chụp kính hiển vi điện tử bột chế phẩm chứa fenofibrat có kích thước khoảng 500nm.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Dược chất fenofibrat được sử dụng làm nguyên liệu trong giải pháp hữu ích này là loại có bán trên thị trường có kích thước trong khoảng từ 20-180 micromet.

Chất mang silic dioxit, còn gọi là hợp chất silicon dioxide, được sử dụng trong giải pháp hữu ích này có bán trên thị trường với tên thương mại Aerosil, có công thức $-(SO_2)_n-$, được sản xuất trên quy mô công nghiệp bằng cách nhiệt phân silicon tetrachlorua dưới ngọn lửa với sự có mặt của khí hydro và oxy. Silic dioxit được sử dụng là loại không có lỗ xốp do hãng Evonik- Đức cung cấp có diện tích bề mặt là 200m²/1 gam.

Thuật ngữ “độ hòa tan của fenofibrat trong nước được tăng cường” được dùng để chỉ mức độ hòa tan của fenofibrat trong nước đạt gần 100% trong một khoảng thời gian ngắn. Độ hòa tan của chế phẩm được thử theo phương pháp thường quy nêu trong dược điển Mỹ USP38 cụ thể sử dụng thiết bị cánh khuấy, môi trường thử là 900ml dung dịch natri lauryl sulfat có nồng độ 0,025 mol/lít. Độ hòa tan của fenofibrat là trên 80% sau 30 phút.

Chế phẩm để làm giảm lipit máu theo giải pháp hữu ích có độ hòa tan của fenofibrat trong nước được tăng cường, chứa fenofibrat được hấp phụ trên bề mặt chất mang là hợp chất silic dioxit, trong đó fenofibrat có kích thước nhỏ hơn 500nm và tỷ lệ giữa fenofibrat và chất mang silic dioxit nằm trong khoảng từ 1:3 đến 2:3 (theo tỉ lệ khối lượng/khối lượng).

Chế phẩm theo giải pháp hữu ích được bào chế theo phương pháp sau đây:

Dược chất fenofibrat có kích thước trong khoảng 20-180 μm được hòa tan vào trong dung môi etanol 96° theo tỷ lệ từ 1-10% (theo trọng lượng/thể tích). Dung dịch thu được được kết hợp với chất mang silic dioxit có diện tích bề mặt 200m²/1gam do hãng Evonik- Đức cung cấp, sao cho tỷ lệ khối lượng fenofibrat so với silic dioxit từ 1:3 đến 2:3. Việc phối trộn thực hiện trong thiết bị nhào trộn ẩm, bằng cách nghiền trộn liên tục và rót dung dịch fenofibrat với tốc độ rót dung dịch 1ml/phút, sau đó trộn thêm 5 phút để thu được dạng bột nhão, sau đó đem sấy khô ở nhiệt độ 50°C-60°C đến khi đạt độ ẩm <3% thu được dạng bột. Thiết bị nhào trộn ẩm là loại thiết bị phổ biến trong sản xuất dược phẩm được sử dụng trong phương pháp này.

Sản phẩm dạng bột thu được ở trên được đưa vào bình sục CO₂ siêu tới hạn của thiết bị có khả năng kiểm soát áp suất và nhiệt độ. Sau đó, bơm khí CO₂ siêu tới hạn vào trong bình tới áp suất 150 bar và điều chỉnh nhiệt độ của bình đến 45°C trong thời gian 5 phút, sau đó điều chỉnh van xả khí CO₂ để đưa bình trở về áp suất thường (1bar) thu được bột chứa fenofibrat có kích thước nhỏ hơn 500nm được hấp phụ trên bề mặt chất mang silic dioxit.

Chế phẩm thu được theo giải pháp hữu ích có độ hòa tan của fenofibrat trong nước được tăng cường, nhờ đó làm tăng khả năng hấp thu fenofibrat vào máu tương tự như chế phẩm đối chứng là viên Lipanthyl NT 145mg.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Bào chế chế phẩm chứa fenofibrat để làm giảm lipit máu

Hòa tan 2g fenofibrat có kích thước hạt trong khoảng 20-180 μm trong 20ml etanol 96° để thu được dung dịch 10% fenofibrat. Trộn đều từ từ dung dịch này với 3g silic dioxit có diện tích bề mặt là 200m²/1gam. Việc phối trộn được thực hiện trong thiết bị nhào trộn ẩm, bằng cách nghiền trộn liên tục và rót dung dịch fenofibrat với tốc độ rót dung dịch 1ml/phút. Sau khi phối hợp hết lượng dung dịch fenofibrat/etanol với chất mang silic dioxit, trộn tiếp trong thời gian 5 phút để thu được dạng bột nhão. Sấy bột nhão trong thiết bị sấy tĩnh ở nhiệt độ 50-60°C đến độ ẩm nhỏ hơn 3% để thu được sản phẩm dạng bột.

Sản phẩm dạng bột thu được được gói trong giấy lọc đường kích lỗ lọc 0,45 μm , sau đó được đưa vào bình sục CO₂ siêu tới hạn. Tiếp theo, cài đặt áp suất 150bar, nhiệt độ 45°C trên thiết bị, sau đó bơm CO₂ siêu tới hạn vào bình, duy trì trong thời gian 5 phút, sau đó xả khí CO₂ để đưa bình về điều kiện áp suất thường (1bar) thu được bột

chứa fenofibrat có kích thước hạt nhỏ hơn 500nm được hấp phụ trên bề mặt chất mang silic dioxit.

Ví dụ 2: Nghiên cứu độ hòa tan của chế phẩm chứa fenofibrat theo giải pháp hữu ích

Độ hòa tan của chế phẩm theo giải pháp hữu ích được thử nghiệm theo phương pháp nêu trong dược điển Mỹ (USP38): thiết bị thử cánh khuấy, với tốc độ khuấy 50 vòng/phút, môi trường hòa tan: 900ml dung dịch natri dodecyl sulfat 0,025 M (mol/lít). Lấy mẫu định lượng tại các thời điểm 0 phút, 5 phút, 10 phút, 20 phút, 30 phút, 40 phút, 50 phút, 60 phút để xác định lượng fenofibrat đã được hòa tan vào môi trường thử, từ đó tính được % fenofibrat đã được hòa tan theo thời gian. Tiến hành thí nghiệm với chế phẩm theo giải pháp hữu ích và mẫu nguyên liệu fenofibrat. Lập đồ thị % fenofibrat hòa tan theo thời gian (Hình 1). Kết quả cho thấy độ hòa tan trong nước của fenofibrat được tăng cường là 62,8%, 78,2%, 80,98%, 85,19%, 88,1%, 90,2%, 92,8%, 93% so với dạng nguyên liệu thô là 5,22%, 8,55%, 10,88%, 16,07%, 18,1%, 22,2%, 26,28% theo thời gian tại các thời điểm 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 phút.

Ví dụ 3: Nghiên cứu tác dụng hạ lipit máu của chế phẩm theo giải pháp hữu ích

Tác dụng hạ lipit máu của chế phẩm thu được theo giải pháp hữu ích được tiến hành trên mô hình gây tăng lipit máu cấp bằng tyloxapol (Triton WR-1339) (tham khảo thêm các tài liệu về mô hình gây tăng lipit cấp: Luiz Carlos Bertges (2010); *Hyperlipidemia induced by Triton WR-1339 (Tyloxapol) in Wistar rats*. Brazilian Journal of Medical Science and Health; và tài liệu của Viện Dược liệu-Bộ Y tế (2006) “*Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ Dược thảo*. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật“. Thử nghiệm cụ thể được tiến hành như sau:

Chuột nhắt (wistar abino) được cho nhịn đói 16 giờ trước khi gây tăng lipit máu bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi chuột một liều duy nhất tyloxapol 250 mg/kg thể trọng chuột. Sau khi tiêm tyloxapol, chuột được chia ngẫu nhiên thành ba nhóm, trong đó nhóm chuột đối chứng được cho uống nước cất, nhóm chuột thử nghiệm thứ nhất được cho uống chế phẩm theo giải pháp hữu ích với liều 34 mg/kg (tính theo fenofibrat) và nhóm chuột thử nghiệm thứ hai được cho uống chế phẩm đối chứng Lypanthyl NT 145mg với mức liều 34 mg/kg (tính theo fenofibrat). Mức liều 34mg/kg thể trọng chuột được tính toán dựa trên mức liều quy đổi tương đối giữa người và chuột. Đây là

cách quy đổi thông thường, có nêu trong các tài liệu nghiên cứu khoa học và hướng dẫn của FDA. Thời gian sử dụng thuốc gồm 3 lần bao gồm: lần 1: sau lần tiêm liều duy nhất tyloxapol vào buổi sáng 60 phút, lần 2: lúc 5 giờ chiều cùng ngày và lần 3: 24 giờ sau khi tiêm. Sau 1 giờ của lần uống cuối cùng, tiến hành lấy máu tĩnh mạch đuôi chuột (0,5 ml) để định lượng cholesterol toàn phần, LDL- cholesterol và HDL- cholesterol trong huyết tương.

Kết quả được thể hiện trong bảng sau:

Nhóm	Lô (n=10)	Cholesterol (mg/dl)	LDL- cholesterol (mg/dl)	HDL- cholesterol (mg/dl)
Tyloxapol (-)	Chứng sinh lý	91,60 ± 4,91	10,10 ± 0,67	39,50 ± 2,48
	Lô thử liều 34 mg/kg	61,90 ± 4,17*	9,30 ± 0,70*	39,18 ± 3,84
Tyloxapol (+)	Chứng bệnh lý	433,10 ± 26,01*	33,60 ± 2,17*	23,92 ± 1,23*
	Lô thử liều 34 mg/kg	312,10 ± 23,19 [#]	23,20 ± 1,37 [#]	36,42 ± 1,21 [#]
	Lipanthyl NT 145 liều 34 mg/kg	254,90 ± 20,95 [#]	19,20 ± 0,80 [#]	34,29 ± 1,77 [#]

(-): không tiêm tyloxapol; (+): có tiêm tyloxapol

*, \$, #: khác nhau có ý nghĩa thống kê, p < 0,05

Kết quả thử nghiệm cho thấy, chế phẩm theo giải pháp hữu ích có tác dụng hạ các chỉ số lipit máu: cholesterol, LDL- cholesterol, HDL- cholesterol tương tự chế phẩm đối chứng là Lipanthyl NT 145mg ở cùng mức liều fenofibrat trên mô hình thử nghiệm tác dụng hạ lipit máu trên chuột gây bởi tyloxapol.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Chế phẩm thu được theo giải pháp hữu ích chứa fenofibrat có kích thước hạt nhỏ hơn 500nm, được hấp phụ trên bề mặt chất mang silic dioxit có diện tích bề mặt là 200m²/1gam, làm tăng độ hòa tan của fenofibrat (đến 80% trong 30 phút, cao hơn gấp 3 lần so với nguyên liệu thô). Tác dụng làm giảm lipit của chế phẩm theo giải pháp hữu ích tương đương với chế phẩm Lipanthyl NT145mg ở cùng mức liều dùng trên động vật thí nghiệm. Chế phẩm thu được được bào chế theo phương pháp đơn giản, dễ

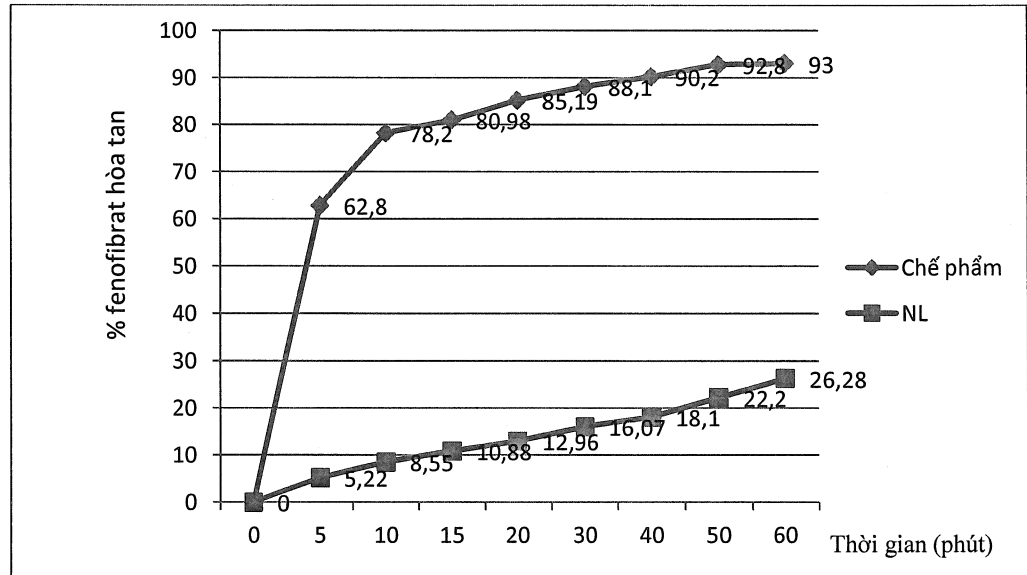
dạng áp dụng sản xuất công nghiệp, và có thể được bào chế thành các dạng viên nén, viên nang, và thuốc bột để sử dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

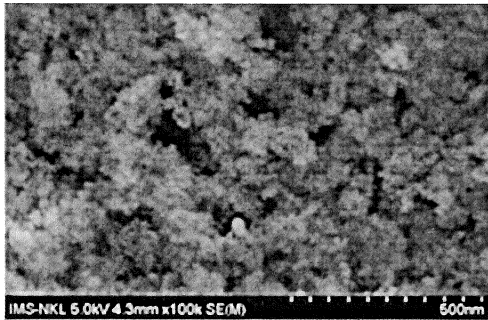
1. Phương pháp bào chế chế phẩm làm giảm lipid máu có độ hòa tan của fenofibrat trong nước được tăng cường chứa fenofibrat được hấp phụ trên bề mặt chất mang silic dioxit có diện tích bề mặt là $200\text{m}^2/\text{gam}$, trong đó fenofibrat có kích thước nhỏ hơn 500nm và tỷ lệ khối lượng giữa fenofibrat và chất mang silic dioxit là từ 1:3 đến 2:3, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) hòa tan fenofibrat có kích thước trong khoảng 20-180 micromet trong dung môi etanol 96° theo tỷ lệ từ 1-10% (theo trọng lượng/thể tích), dung dịch thu được được kết hợp với chất mang silic dioxit có diện tích bề mặt là $200\text{m}^2/\text{gam}$ theo tỷ lệ 1:3 đến 2:3 (theo khối lượng fenofibrat so với chất mang) bằng cách nghiền trộn liên tục với tốc độ rót dung dịch 1ml/phút, sau đó trộn thêm 5 phút để thu được dạng bột nhão, sau đó đem sấy khô ở nhiệt độ 50°C - 60°C đến khi đạt độ ẩm nhỏ hơn 3% thu được dạng bột; và

b) đưa sản phẩm thu được vào bình sục CO_2 siêu tới hạn, sau đó bơm khí CO_2 siêu tới hạn vào trong bình tới áp suất 150 bar và điều chỉnh nhiệt độ của bình đến 45°C trong thời gian 5 phút, sau đó xả khí CO_2 để đưa về áp suất thường (1bar) thu được bột chứa fenofibrat có kích thước hạt nhỏ hơn 500nm được hấp phụ trên bề mặt chất mang silic dioxit.



Hình 1. Đồ thị hòa tan fenofibrat theo thời gian của chế phẩm theo giải pháp hữu ích và nguyên liệu



Hình 2. Hình ảnh chụp bột chế phẩm của giải pháp hữu ích dưới kính hiển vi điện tử ở thang đo 500nm