



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

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

(11)



1-0036646

(51)^{2020.01} A61K 31/216; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2021-00042

(22) 06/01/2021

(45) 25/08/2023 425

(43) 25/03/2021 396

(73) Trường Đại học Dược Hà Nội (VN)

13-15 Lê Thánh Tông, Phan Chu Trinh, Hoàn Kiếm, Hà Nội

(72) Nguyễn Ngọc Chiến (VN); Đào Anh Hoàng (VN); Lê Thị Thanh (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ PHỨC HỢP FENOFIBRAT KÍCH THƯỚC
NANOMET TĂNG SINH KHẢ DỤNG IN VIVO VÀ VIÊN NÉN CHỨA PHỨC
HỢP FENOFIBRAT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế phức hợp có kích thước nanomet chứa được chất fenofibrat để làm tăng sinh khả dụng đường uống của fenofibrat mục đích để tạo chế phẩm thuốc chứa fenofibrat điều trị tăng mỡ máu có liều sử dụng thấp. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến viên nén chứa phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến lĩnh vực bào chế dược phẩm, cụ thể là đề cập đến phương pháp bào chế phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet giúp tăng sinh khả dụng *in vivo* đường uống của fenofibrat và chế phẩm chứa phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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 lipid máu vào năm 1998. 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 lipid. Hiện nay, fenofibrat là một trong các thuốc hạ lipid máu được kê đơn nhiều nhất. Tuy nhiên 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 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. Khi sinh khả dụng của thuốc được cải thiện thì liều sử dụng thuốc có thể giảm đi mà vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị, đồng thời giảm tác dụng phụ. Từ khi được cấp phép lưu hành đến nay, các thuốc fenofibrat được chấp thuận ở các hàm lượng 300mg và 100mg; 200mg và 67mg; 160mg và 54mg; 145mg và 48mg; 130mg và 43mg; 90mg và 30mg (các hàm lượng lớn hơn theo cặp là dùng cho người lớn). Mặc dù giảm liều sử dụng nhưng thuốc vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị tốt, ít tác dụng phụ là do đã được áp dụng các biện pháp là tăng sinh khả dụng bằng cách bào chế fenofibrat có kích thước nhỏ cỡ micromet, nanomet hoặc hệ phân tán rắn với chất mang khác nhau. Các kết quả này đã được công bố bằng sáng chế như US9314447B2 (chế phẩm Antara 90mg và 30mg), US9173847B2, US8481078B2, US8124125B2, US7658944B2 (chế phẩm Fenoglide 120mg và 40mg), US7863331B2, US7101574B1 (chế phẩm Antara 130mg và 43mg),

US7320802B2, US7276249B2 (chế phẩm Tricor 145mg và 48mg), US 6696084B2 (chế phẩm Triglide 160mg và 54mg).

Bằng sáng chế Mỹ số US9314447B2 đề cập đến chế phẩm viên nang cứng chứa fenofibrat kích thước nanomet và micromet bào chế bằng phương pháp nghiền bi với chất diện hoạt và polyme làm tăng sinh khả dụng của fenofibrat đường uống, sinh khả dụng ở trạng thái no và đói không có sự khác biệt, liều sử dụng là 90mg.

Bằng sáng chế Mỹ US7320802B2, US7276249B2 đề cập đến chế phẩm viên nén chứa fenofibrat kích thước nanomet và micromet bào chế bằng phương pháp nghiền bi cùng với tá dược chất diện hoạt và polyme làm tăng sinh khả dụng của fenofibrat đường uống, sinh khả dụng ở trạng thái no và đói không có sự khác biệt, liều sử dụng là 145mg.

Bằng sáng chế 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 làm tăng sinh khả dụng đường uống của fenofibrat và 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, liều có tác dụng 160mg.

Bằng sáng chế Mỹ số US9173847B2, US8481078B2, US8124125B2, US7658944B2 đề cập đến chế phẩm được bào chế từ hệ phân tán rắn fenofibrat với polyetylen glycol và poloxamer, hệ có kích thước micromet làm tăng sinh khả dụng đường uống của fenofibrat và 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, liều sử dụng 120mg.

Bằng sáng chế Mỹ số US 8663693B2 đề cập đến phương pháp bào chế phức hợp có kích thước nanomet chứa fenofibrat và vitamin E TPGS có kích thước từ 100-900nm, kích thước nanomet này được tạo ra bằng phương pháp đồng nhất áp lực cao. Chế phẩm này định hướng sử dụng đường tiêm.

Bằng sáng chế Mỹ số US 9949933B2 đề cập đến viên nén chứa fenofibrat có kích thước micromet (1-15 μ m), được bào chế với các tá dược chất diện hoạt, chất ổn định. Chế phẩm này có sinh khả dụng tương đương với chế phẩm viên nang Antara 130mg.

Các công bố trên đều đề cập đến 2 phương pháp bào chế là làm nhỏ kích thước bằng phương pháp nghiền bi và tạo hệ phân tán rắn với lipitphospholipit hoặc polyetylen glycol và poloxamer để làm tăng độ hòa tan dẫn đến tăng sinh khả dụng *in vivo*.

Ngoài ra, bằng sáng chế Mỹ số US9849184B2 đề cập đến chế phẩm viên nang chứa fenofibrat được cải thiện độ hòa tan. Các bước bào chế gồm: đun chảy hỗn hợp fenofibrat với chất diện hoạt và sáp; sau đó đồng nhất nóng bằng thiết bị khuấy ở tốc độ cao 21.500 vòng/phút trong dung dịch chứa chất diện hoạt, làm lạnh ở 15°C, kích thước của tiểu phân tạo ra từ 10-400 micromet. Độ hòa tan của viên nang đạt từ 60-70% sau 30 phút thử trong môi trường thử chưa nêu rõ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa fenofibrat để điều trị tăng lipit máu có liều sử dụng thấp hơn hoặc bằng 145mg, đạt được bằng cách bào chế phức hợp (fenofibrat - glyxeryl dibehenat - gelot 64) có kích thước nanomet với tỉ lệ (6÷8:2:1) bằng phương pháp đồng nhất nóng trên thiết bị siêu âm, sử dụng chất ổn định hydroxy propyl metyl xenluloza E15, sacaroza và manitol.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế phức hợp nano fenofibrat và chế phẩm viên nén chứa phức hợp này, các bước như sau:

Bước 1: tạo phức hợp fenofibrat với glyxeryl dibehenat và gelot 64

Tạo phức hợp này bằng phương pháp đun chảy ở nhiệt độ >80°C.

Bước 2: tạo hệ phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet

Bổ sung nước tinh khiết ở nhiệt độ >80°C vào bình chứa phức hợp fenofibrat ở bước 1. Đồng nhất bằng thiết bị đồng nhất hóa siêu âm đến kích thước nanomet. Bổ sung dung dịch chứa chất ổn định hydroxyl propyl metyl xenluloza, sacaroza, manitol. Sau đó làm lạnh nhanh bằng nước đá hoặc dung môi làm lạnh.

Bước 3: làm khô hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet

Làm khô bằng phương pháp tạo hạt tầng sôi, sử dụng chất độn là hỗn hợp lactoza-avicel (tỉ lệ lactoza trong hỗn hợp chất độn từ 0-100%), có kích thước < 250µm. Hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet được phun vào hỗn hợp chất độn trong buồng sấy có thổi khí nóng (nhiệt độ 50-70°C) liên tục đến khô. Hàm lượng fenofibrat trong hỗn hợp bột thu được từ 25-33%.

Bước 4: bào chế viên nén chứa phức hợp fenofibrat kích thước nanomet

Bào chế viên nén chứa phức hợp fenofibrat kích thước nanomet bằng phương pháp dập thẳng, sử dụng tá dược siêu rã crospovidon (từ 0-5% khối lượng viên) và hỗn hợp tá dược độn lactoza, avicel, tá dược trơn magie stearat. Khối lượng trung bình viên từ 600-700mg, hàm lượng fenofibrat 145mg hoặc 120mg. Viên nén có độ hòa tan trong môi trường là dung dịch natri lauryl sulfat 0,36% và pH 1,2 sau 30 phút đạt trên 85%.

Phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet được nhắc đến trong sáng chế được hiểu là các hạt rắn ở nhiệt độ thường có kích thước nanomet được tạo thành từ 3 thành phần là fenofibrat, glyxeryl dibehenat và golet 64. Chúng có nhiệt độ nóng chảy gần bằng nhau, do đó sau khi được đun chảy thành dung dịch đồng nhất, làm lạnh thành các hạt có kích thước nanomet. Bản chất những hạt này là hỗn hợp hay hệ phân tán rắn của 3 thành phần trên.

Các thử nghiệm thử độ hòa tan được nhắc đến trong sáng chế được thực hiện theo phương pháp cánh khuấy, dược điển Mỹ USP-41, tốc độ cánh khuấy 50 vòng/phút, nhiệt độ môi trường thử $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Viên đối chiếu Lipanthyl 145mg dùng trong các ví dụ 2 và ví dụ 4 là chế phẩm chứa fenofibrat được sản xuất theo sáng chế Mỹ US7320802B2, US7276249B2 của chủ đơn Abbott Laboratories.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1. Đồ thị hòa tan của viên thử (viên bào chế được, 145mg) và viên đối chiếu (Lipanthyl 145mg) ở môi trường dung dịch natrilauryl sulfat 0,72%, pH 1,2.

Hình 2. Đồ thị biểu diễn nồng độ thuốc trong máu theo thời gian, mẫu thử và mẫu đối chiếu ở điều kiện no.

Hình 3. Đồ thị biểu diễn nồng độ thuốc trong máu theo thời gian, mẫu thử và mẫu đối chiếu ở điều kiện đói.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế phức hợp fenofibrat kích thước nanomet và chế phẩm viên nén chứa phức hợp này, các bước như sau:

Bước 1: tạo phức hợp fenofibrat với glyxeryl dibehenat và gelot 64

Tạo phức hợp này bằng phương pháp đun chảy ở nhiệt độ $>80^{\circ}\text{C}$.

Tỉ lệ các thành phần trong phức hợp: fenofibrat - glyxeryl dibehenat – gelot 64 trong khoảng từ 6 đến 8:2:1.

Bước 2: tạo hệ phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet

Bổ sung nước tinh khiết ở nhiệt độ $>80^{\circ}\text{C}$ vào bình chứa phức hợp fenofibrat ở bước 1. Đồng nhất bằng thiết bị đồng nhất hóa siêu âm đến kích thước nanomet. Bổ sung dung dịch chứa chất ổn định hydroxyl propyl methyl xenluloza, sacaroza, manitol. Tỷ lệ khối lượng hydroxyl propyl methyl xenluloza so với khối lượng phức hợp $< 5\%$, tỷ lệ khối lượng manitol hoặc sacaroza so với khối lượng phức hợp $< 50\%$. Sau đó làm lạnh nhanh bằng nước đá hoặc dung môi làm lạnh thu được hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat. Phức hợp có kích thước trung bình ($Z_{\text{trung bình}}$) $< 400\text{nm}$, độ hòa tan của fenofibrat khi thử lượng hỗn dịch tương ứng chứa 145mg fenofibrat trong 900ml môi trường dung dịch natri lauryl sulfat 0,36% pH 1,2 sau 5 phút đạt $>85\%$

Bước 3: làm khô hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet

Làm khô bằng phương pháp tạo hạt tầng sôi, sử dụng chất độn là hỗn hợp lactoza-avicol (tỉ lệ lactoza trong hỗn hợp chất độn từ 0-100%), có kích thước $< 250\mu\text{m}$. Hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet được phun vào hỗn hợp chất độn trong buồng sấy có thổi khí nóng (nhiệt độ $50-70^{\circ}\text{C}$) liên tục đến khô. Hàm lượng fenofibrat trong hỗn hợp rắn thu được từ 25-33%. Độ hòa tan của fenofibrat trong hỗn hợp bột thu được khi thử một lượng mẫu tương ứng chứa 145mg fenofibrat trong 900ml môi trường dung dịch natri lauryl sulfat 0,36% pH 1,2 sau 5 phút đạt $>85\%$.

Bước 4: bào chế viên nén chứa phức hợp fenofibrat kích thước nanomet

Bào chế viên nén chứa phức hợp fenofibrat kích thước nano bằng phương pháp dập thẳng, sử dụng tá dược siêu rã crospovidon (tỷ lệ 0-5% so với khối lượng viên) và hỗn hợp tá dược độn lactoza, avicol, tá dược trơn magie stearat. Khối lượng trung bình viên từ 600-700mg, hàm lượng fenofibrat từ 145mg hoặc 120mg. Viên nén có độ hòa tan trong môi trường dung dịch natri lauryl sulfat 0,36% pH 1,2 sau 30 phút đạt $>85\%$.

Điểm mới của sáng chế

Điểm mới của sáng chế là ở bước đồng nhất nóng bằng siêu âm và tỉ lệ các thành phần trong phức hợp fenofibrat với tá dược glyxeryl dibehenat và gelot 64. Trong khoảng tỷ lệ khảo sát cho kích thước tiểu phân ổn định và độ hòa tan và sinh khả dụng *in vivo* được nâng cao.

Điểm sáng tạo của sáng chế

Mặc dù đã có bằng sáng chế Mỹ số US9849184B2 đề cập phương pháp bào chế gần tương tự như phương pháp mô tả trong sáng chế, tuy nhiên kết quả chỉ thu được phức hợp có kích thước micromet và không nêu được vượt trội về khả năng tăng sinh khả dụng *in vivo*. Điểm sáng tạo của sáng chế là đã lựa chọn các thành phần có nhiệt độ nóng chảy và một số tính chất riêng phù hợp với fenofibrat, và xác định được tỉ lệ phối hợp 3 thành phần từ 6 đến 8:2:1; đồng thời với quá trình đồng nhất hóa nóng ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của phức hợp, để dễ dàng tạo ra kích thước nanomet. Quá trình làm lạnh mẫu nhanh bổ sung chất ổn định polyme, đường và duy trì ở nhiệt độ $<4^{\circ}\text{C}$ giúp hệ ổn định kích thước. Toàn bộ quy trình thực hiện trong thời gian ngắn, trên các thiết bị sẵn có, đáp ứng được yêu cầu trong sản xuất dược phẩm.

Khả năng công nghiệp hóa

- Về nguyên liệu: dược chất fenofibrat và các tá dược sử dụng trong sáng chế là sẵn có trên thị trường, có xuất xứ đa dạng.
- Về quy trình: các thao tác thực hiện trong bước 1, 3, 4 là thường quy trong sản xuất dược phẩm, bước 2 là điểm mới, sáng tạo của quy trình tuy nhiên thực hiện cũng khá đơn giản và tốn ít thời gian.
- Về thiết bị: các thiết bị sử dụng trong bước 1,3,4 đã phổ biến trong các nhà máy GMP sản xuất dược phẩm. Với thiết bị đồng nhất siêu âm hiện đã có thiết bị quy mô công nghiệp, đáp ứng điều kiện sản xuất dược phẩm, có xuất xứ đa dạng, công suất lớn, có thể chạy liên tục 24 giờ, công suất siêu âm khoảng vài trăm lit/giờ.
- Về khả năng thương mại hóa: hiện nay thuốc gốc fenofibrat hàm lượng 145mg (chứa fenofibrat kích thước nanomet) được bán với giá khoảng 11.000 đồng/viên. Vì vậy, đây là cơ hội lớn để cạnh tranh đối với thuốc sản xuất trong nước, có hiệu quả điều trị tương đương.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Bào chế phức hợp chứa fenofibrat có kích thước nanomet

Thành phần	Khối lượng (g)
Phức hợp fenofibrat	110
HPMC E15	5
Manitol	50
Nước	1000

Đun chảy hỗn hợp fenofibrat - glyxeryl dibehenat - gelot 64 (80g : 20g: 10g) trong bình inox 316 ở nhiệt độ 90⁰C, khuấy cho hỗn hợp đồng nhất, trong suốt. Sau đó thêm khoảng 900ml nước tinh khiết ở 90⁰C. Đồng nhất hóa trên thiết bị đồng nhất siêu âm Vibracell công suất 500W, tần số 20kHz, trong thời gian 10 phút. Sau đó bổ sung dung dịch 100ml còn lại chứa 5g HPMC E15 và 50 g manitol. Làm lạnh nhanh trong bể lạnh tuần hoàn ở 0⁰C, trong thời gian 30 phút, thu được hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat.

Hỗn dịch thu được đem đo kích thước tiểu phân trên thiết bị đo Nano zetasizer 90ZS, thu được kết quả $Z_{\text{trung bình}}$ 350nm. Độ hòa tan của fenofibrat khi thử lượng hỗn dịch chứa tương đương 145mg fenofibrat trong 900ml môi trường dung dịch natrilauryl sulfat 0,36% pH 1,2 sau 5 phút đạt >85%.

Ví dụ 2: Đánh giá sinh khả dụng *in vivo* trên chuột cống trắng ở 2 điều kiện no-đói của hỗn dịch nano thu được ở ví dụ 1 (mẫu thử), so sánh với chế phẩm Lipanthyl 145mg (mẫu đối chiếu), ở cùng mức liều 20mg/kg thể trọng chuột.

Tiến hành:

Mẫu đối chiếu được phân tán trong nước thành hỗn dịch, có nồng độ fenofibrat tương tự hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat bào chế được.

Chuột cống trắng: khối lượng 250-300g

Liều thử: cho chuột uống liều 20mg/kg bằng cách bơm dịch thuốc vào dạ dày bằng kim đầu tù.

Điều kiện no: 12 con được cho nhịn đói qua đêm, uống nước tự do, 1h trước khi thử được ăn, uống tự do. Chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm 6 con, uống thuốc thử và thuốc đối chiếu. Lấy mẫu máu tĩnh mạch đuôi theo tại các thời điểm 0,00; 0,25; 0,50; 1,00; 1,50; 2,00; 3,00; 4,00; 6,00; 8,00; 12,00; 24,00h. Định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Điều kiện đói: 12 con được cho nhịn đói qua đêm, uống nước tự do. Chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm 6 con, uống thuốc thử và thuốc đối chiếu. Lấy mẫu máu tĩnh mạch đuôi theo tại các thời điểm 0,00; 0,25; 0,50; 1,00; 1,50; 2,00; 3,00; 4,00; 6,00; 8,00; 12,00; 24,00h. Định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Tính toán các giá trị thông số dược động học.

Kết quả thu được như sau:

Các thông số dược động học trên chuột cống của mẫu bào chế được và thuốc đối chứng Lipanthyl 145mg.

	Cmax (µg/mL)	AUClast (µg.giờ/mL)	AUCinf (µg.giờ/mL)	Tmax (giờ)
Mẫu đối chiếu-no	44,256± 16,8	387,704±156,874	402,526±164,703	2,917±1,021
Mẫu đối chiếu-đối	33,773± 8,544	303,216± 56,913	311,327± 55,694	3,583±1,497
Mẫu thử- no	57,468± 19,26	539,674± 170,904	556,136± 176,376	2,167± 0,408
Mẫu thử-đối	49,689± 8,230	407,432± 98,507	426,704± 107,25	2,25± 1,037

Thông số	Điều kiện	Giá trị mẫu đối chiếu	Giá trị mẫu thử	Tỷ lệ % (thử/đối chiếu)	90% khoảng tin cậy (mức thấp)	90% khoảng tin cậy (mức cao)
Ln(AUC _{inf_obs})	Đối	307,11	414,69	135,03	106,28	171,55
Ln(AUC _{inf_obs})	No	376,59	527,04	139,95	93,20	210,15
Ln(AUClast)	Đối	298,67	396,72	132,83	104,64	168,62
Ln(AUClast)	No	363,13	511,49	140,85	93,97	211,13
Ln(Cmax)	Đối	32,83	49,15	149,73	119,08	188,27
Ln(Cmax)	No	41,80	54,71	130,87	90,05	190,19

Nhận xét: sinh khả dụng (AUC), của mẫu thử được so với mẫu thuốc đối chiếu Lipanthyl 145mg ở trạng thái no và đói đều cao hơn tương ứng là 1,39 và 1,35 lần.

Ví dụ 3: Làm khô hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat

Công thức tạo hạt tầng sôi

Thành phần	Khối lượng (g)
Hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat kích thước nanomet	1875
Lactoza	150

Tạo hạt trên thiết bị tạo hạt tầng sôi Mini glatt, công suất 300g/mẻ, nhiệt độ khí vào 60°C, áp lực khí phun 1,2bar, lưu lượng khí vào 20m³/h. Hiệu suất quá trình tạo hạt đạt 97%.

Ví dụ 4: Bào chế viên nén chứa phức hợp fenofibrat kích thước nanomet và đánh giá độ hòa tan của chế phẩm.

Bào chế viên nén chứa 145mg fenofibrat ở quy mô 1000 viên.

Thành phẩm	Khối lượng (mg)	Khối lượng cho 1000 viên (g)
Bột khô chứa phức hợp fenofibrat kích thước nanomet, (hàm lượng fenofibrat 30%)	483,3	483,3
Crospovidon XL10	32,5	32,5
Avicel	130,95	130,95
Magie stearat	3,25	3,25

Bào chế bằng phương pháp dập thẳng, khối lượng trung bình viên 650mg, độ cứng 8-9kp, độ rã 6-8 phút. Độ hòa tan trong môi trường dung dịch natri lauryl sulfat 0,72% pH 1,2; 4,5 và 6,8 sau 5, 10, 15, 20, 30 phút lần lượt là 41,15%; 78,18%; 89,64%; 95,39%; 99,5%; 43,08%; 78,97%; 91,43%; 99,7%; 102,0%; và 45,02%; 79,97%; 93,20%; 100%, 100%;

Độ hòa tan trong môi trường dung dịch natri lauryl sulfat 0,36% pH 1,2 sau 30 phút đạt 87,5%.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Sáng chế đưa ra được phương pháp bào chế phức hợp có kích thước nano chứa được chất fenofibrat và chế phẩm viên nén chứa phức hợp này có sinh khả dụng được nâng cao, làm giảm liều sử dụng fenofibrat trong điều trị tăng mỡ máu. Đây là những tiến bộ khoa học trong lĩnh vực y dược được sáng tạo và thực hiện hoàn toàn bởi người Việt Nam, tạo ra sản phẩm có chất lượng tương đương với thuốc của các hãng dược phẩm nổi tiếng. Do đó, khi được áp dụng thực tiễn sẽ đem lại cả lợi ích về kinh tế, và hiệu quả điều trị cho bệnh nhân, phần nào làm giảm gánh nặng cho bảo hiểm y tế khi phải chi trả giá cao cho các thuốc gốc.

Sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án cụ thể như đã nêu ở trên và những biến đổi thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế. Sáng chế chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ liên quan.

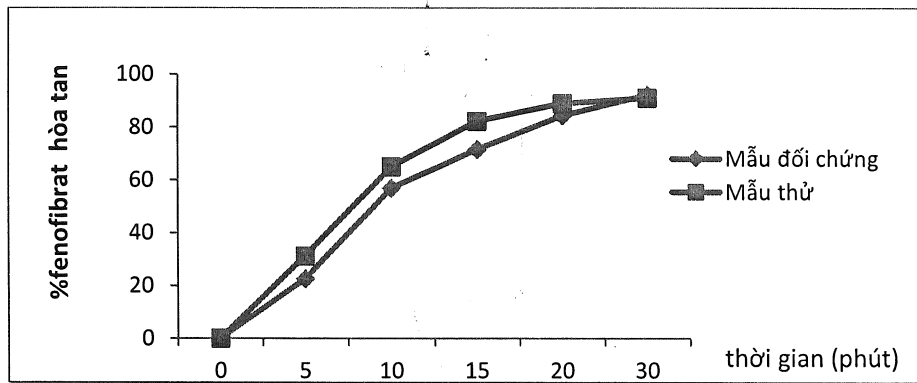
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp bào chế phức hợp chứa fenofibrat có kích thước nanomet bao gồm các bước sau:

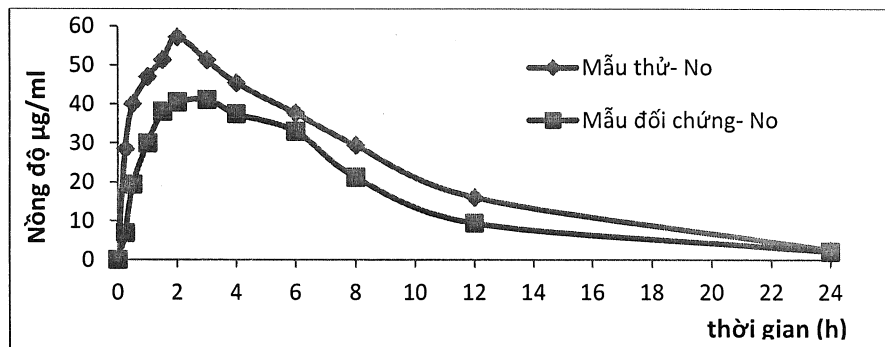
a) tạo phức hợp fenofibrat với các tá dược glyxeryl dibehenat và gelot 64, trong đó tỷ lệ các thành phần là 6 đến 8: 2:1;

b) đồng nhất hóa nóng bằng siêu âm và làm lạnh ổn định hệ nano ở nhiệt độ $<4^{\circ}\text{C}$, hệ có đặc tính sau: kích thước trung bình $< 400\text{nm}$, độ hòa tan của 145mg fenofibrat sau khi đồng nhất hóa, thử trong 900ml môi trường dung dịch natri lauryl sulfat 0,36% pH 1,2 sau 5 phút đạt $>85\%$.

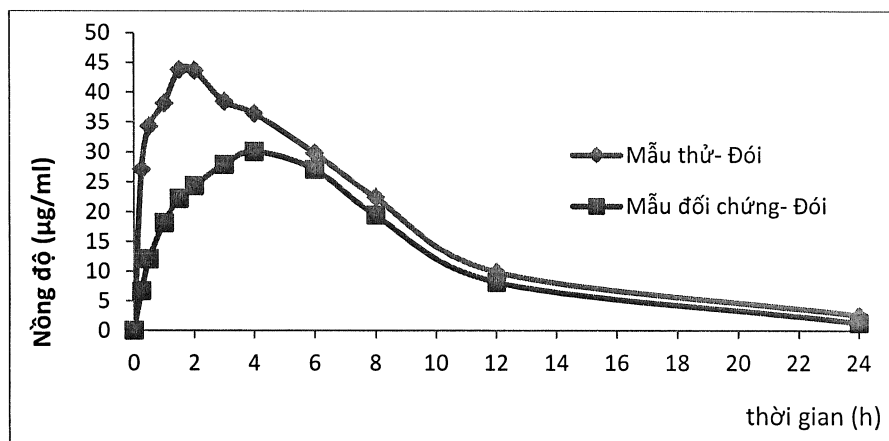
2. Viên nén thu được bằng cách làm khô hỗn dịch chứa phức hợp fenofibrat có kích thước nanomet thu được bởi phương pháp theo điểm 1 sau đó được tạo viên nén bằng cách dập thẳng với các tá dược crospovidon, avicel, lactoza, magie stearat, trong đó bước làm khô được thực hiện bằng phương pháp làm khô bằng tạo hạt tầng sôi với hỗn hợp tá dược lactoza, avicel, với tỉ lệ lactoza trong hỗn hợp tá dược nằm trong khoảng từ 0 đến 100%, có kích thước $<250\mu\text{m}$, thu được hỗn hợp bột có kích thước $<500\mu\text{m}$, hàm lượng fenofibrat đạt từ 25-33%, độ hòa tan của fenofibrat khi thử lượng bột tương đương 145mg trong 900ml môi trường dung dịch natri lauryl sulfat 0,36% pH 1,2 sau 5 phút đạt $>85\%$, khác biệt ở chỗ, viên nén này chứa phức hợp fenofibrat thu được bởi phương pháp theo điểm 1, có hàm lượng fenofibrat 145mg hoặc 120mg, có độ hòa tan trong môi trường dung dịch natri lauryl sulfat 0,36% pH 1,2 sau 30 phút đạt $>85\%$



Hình 1.



Hình 2.



Hình 3.