



(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)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



2-0003606

(51) **A23L 33/10; A23L 33/17; A23L 33/105**
2021.01

(13) **Y**

(21) 2-2022-00440

(22) 19/10/2022

(45) 27/05/2024 434

(43) 26/12/2022 417A1

(76) 1. Nguyễn Đoàn Trang (VN)

C4 Bửu Long, phường 15, quận 10, thành phố Hồ Chí Minh

2. Lê Quang Huân (VN)

Phòng 2302, FLC Landmark Tower, Lê Đức Thọ, phường Mỹ Đình 2, quận Nam Từ Liêm, Hà Nội

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHẾ PHẨM HỖ TRỢ SỨC KHỎE XƯƠNG KHỚP

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm hỗ trợ sức khỏe xương khớp dạng viên nang chứa các thành phần hoạt chất nguồn gốc tự nhiên collagen bò, collagen typ II không biến tính, curcumin 95% được chiết từ củ nghệ, chondroitin sulfat, bromelain 2400 GDU, bột lecithin đậu nành. Chế phẩm được tạo ra theo quy trình này hoàn toàn tự nhiên có độ hòa tan cao do được nano hóa và được đóng gói trong vỏ nang bền trong môi trường axit mạnh nên các hoạt chất của chế phẩm được bảo vệ tốt ở dạ dày vùng có pH thấp và các hoạt chất chỉ được giải phóng ở ruột non vùng có pH trung tính hoặc kiềm thấp. Chế phẩm được tạo ra theo sáng chế có hiệu quả trong việc hỗ trợ cải thiện sức khỏe xương khớp, thúc đẩy độ bền và tính linh hoạt của các khớp, hỗ trợ giảm các tình trạng tổn thương khớp.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực y sinh học. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất chế phẩm hỗ trợ sức khoẻ xương khớp dạng viên nang từ các thành phần hoạt chất tự nhiên có hoạt tính sinh học cao, hỗ trợ và cải thiện các vấn đề xương khớp trên cơ sở sử dụng công nghệ sinh hóa và bào chế hiện đại để bảo vệ các thành phần của sản phẩm dưới tác động của các yếu tố bất lợi khi sử dụng theo đường uống.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thoái hóa khớp và viêm khớp là hai tình trạng thường gặp nhất của xương khớp. Thoái hóa khớp là tình trạng tổn thương phần sụn khớp và xương dưới sụn, kèm theo phản ứng viêm và giảm thiểu lượng dịch khớp. Thoái hóa khớp tiến triển chậm và hay gặp ở người trung niên, lớn tuổi (khoảng từ 50 trở đi). Đặc biệt, phụ nữ có tỷ lệ mắc bệnh này cao hơn nam giới do những thay đổi về nội tiết và quá trình sinh nở. Thoái hóa khớp không thể chữa trị khỏi hoàn toàn nhưng có thể làm chậm sự tiến triển của bệnh. Thoái hóa khớp (OA) là bệnh khớp thường gặp ở người lớn ở các nước phát triển, gây đau nhức cơ xương và tàn phế dẫn đến hạn chế các hoạt động hàng ngày, tâm trạng chán nản, giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe. Trong số các đặc điểm của bệnh này là tái tạo xương, hình thành chất tạo xương, mòn sụn khớp và mức độ viêm bao hoạt dịch khác nhau có thể ảnh hưởng đến bất kỳ khớp nào, đặc biệt là hông và đầu gối [Xem tài liệu: Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):483-9].

Viêm khớp: là căn bệnh về xương khớp phổ biến gặp ở mọi lứa tuổi. Độ tuổi từ 18 đến 44 tỉ lệ người mắc phải là 7,3%. Tuổi từ 45 đến 64 là 30,3%, trên 65 tuổi là 49,3%. Căn bệnh này chiếm 26% ở nữ giới và 19% ở nam giới mọi lứa tuổi. Những người thừa cân, béo phì sẽ nằm trong diện nguy cơ nhiều hơn.

Phản ứng viêm xảy ra chính là cơ chế tự vệ của cơ thể trước sự xâm nhập của các yếu tố bên ngoài như chấn thương hoặc từ bên trong như di truyền, nhiễm trùng, ... Và cũng chính vì thế nên khi nhắc đến viêm khớp hãy nghĩ ngay đến tình trạng sưng, viêm, nóng đỏ và đau ở một vị trí nào đó của khớp. Có rất nhiều dạng viêm khớp khác nhau,

tuy nhiên một số dạng thường thấy là: viêm khớp dạng thấp, viêm do thoái hóa, thấp khớp cấp, bệnh gout, viêm khớp nhiễm trùng. Đa số các bệnh viêm khớp đều khó điều trị dứt điểm. Bệnh dễ tái phát trở lại và tăng nặng hơn. Để lâu ngày có thể dẫn đến đau nhức, mất khả năng vận động hoặc thậm chí bị tàn phế nên cần cải thiện sớm.

Một số bệnh xương khớp nguy hiểm khác như:

Loãng xương là tình trạng giảm mật độ xương và hủy hoại cấu trúc xương đến mức có thể tăng nguy cơ gãy xương. Cấu trúc xương bị xóp dạng tổ ong và mỏng hơn xương bình thường dẫn đến giảm khả năng chịu lực và chống đỡ của xương. Nguyên nhân gây bệnh xương khớp loại này là do thay đổi nội tiết tố, tuổi tác, dùng thuốc... Đặc biệt ở phụ nữ, tốc độ mất xương giai đoạn mãn kinh từ 1 - 3% mỗi năm, kéo dài từ 5 - 10 năm sau khi mãn kinh.

Thoát vị đĩa đệm là do nhân nhầy đĩa đệm cột sống thoát ra khỏi vị trí bình thường. Nguyên nhân gây thoát vị đĩa đệm do các yếu tố như: di truyền, tư thế sai trong lao động, vận động, thoái hóa tự nhiên... Ngoài ra, bị tai nạn, chấn thương cột sống cũng gây thoát vị đĩa đệm.

Gai cột sống là một diễn tiến của căn bệnh thoái hóa cột sống xảy ra khi các gai xương hình thành tại khu vực giao nhau của các đốt cột sống. Các gai cột sống này là sự phát triển thêm ra của xương tại nơi đầu đốt sống, đĩa sụn, dây chằng quanh khớp do viêm khớp cột sống mạn tính, chấn thương hay sự tích tụ canxi ở các dây chằng, gân tiếp xúc với đốt sống gây ra.

Lupus ban đỏ hệ thống (gọi tắt là lupus) xảy ra khi hệ miễn dịch tấn công vào các mô lành mạnh của chính cơ thể bạn. Điều này dẫn đến tình trạng viêm mạn tính và gây tổn hại cho nhiều mô và nhiều hệ thống khác nhau của cơ thể như các khớp, da, thận, tim, phổi, các tế bào máu và não.

Ung thư xương là sự xuất hiện một khối u ác tính ở trong xương. Những khối u này thường phát triển rất mạnh và cạnh tranh với những mô xương lành, có thể đe dọa tới tính mạng của người bệnh.

Tỷ lệ người trẻ gặp vấn đề về xương khớp ngày càng tăng tại Việt Nam cũng như thế giới. Theo Trung tâm Kiểm soát dịch bệnh Mỹ, trung bình 4 người trưởng thành có 1 người bị viêm khớp và 60% người viêm khớp nằm trong độ tuổi 18-64. Về thoái hóa khớp, đánh giá vào năm 2020 từ 88 nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ thoái hóa khớp gối chiếm 16% ở người trên 15 tuổi và 22,9% ở người trên 40 tuổi. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh

xương khớp ở người trẻ đang khá cao. Theo thống kê của Hội Cơ xương khớp Việt Nam, khoảng 30% người trên 35 tuổi gặp triệu chứng của bệnh. Sau 5 năm mắc, 60% bệnh nhân mất chức năng lao động bình thường, 16% khác mất chức năng đi lại.

Có nhiều nguyên nhân khiến tình trạng bệnh xương khớp ngày càng trẻ hóa. Trong đó, nhiều người trẻ ít vận động, ngồi/nằm một chỗ dùng máy tính, điện thoại nhiều, tư thế làm việc đè ép lâu ngày khiến các khớp không được nuôi dưỡng đúng mức. Ngoài ra, nhiều người chuộng thức ăn nhanh, đồ ngọt, lạm dụng chất có cồn, thuốc lá, thuốc tây không có chỉ định của bác sĩ cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

Điều trị các bệnh xương khớp

Hầu hết các bệnh về xương khớp khó điều trị dứt điểm. Như bộ khung sườn của một cỗ máy, khi đã đến tuổi, xương khớp rất dễ hư hỏng từ vật vãnh đến nghiêm trọng. Chỉ có chăm chút, “bảo dưỡng” nó thường xuyên thì mới có thể duy trì nó hoạt động dài lâu, hạn chế hư hao.

Tùy vào mỗi loại bệnh xương khớp sẽ có các điều trị cụ thể để làm giảm triệu chứng và cải thiện bệnh. Tuy nhiên, các phương pháp điều trị bệnh xương khớp quanh đi quẩn lại thì chỉ nhằm vào mục đích giảm đau trong các đợt tiến triển.

Phục hồi chức năng vận động của khớp, hạn chế và ngăn ngừa biến dạng khớp; tránh các tác dụng không mong muốn của thuốc, lưu ý tương tác thuốc và các bệnh kết hợp ở người cao tuổi; đồng thời nâng cao cuộc sống cho người bệnh.

Điều trị bằng thuốc thường được sử dụng nhất bao gồm thuốc chống viêm, thuốc giảm đau, opioid yếu và corticosteroid. Thuốc giảm đau: Paracetamol, đôi khi cần chỉ định các thuốc giảm đau bậc 2 Paracetamol phối hợp với Tramadol. Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) như Etoricoxia, Celecoxib, Meloxicam, Diclofenac hay Piroxicam. Thuốc bôi ngoài da: Các loại gel như Voltaren, Emugel... có tác dụng giảm đau và rất ít tác dụng phụ. Corticosteroid: Không được dùng cho đường toàn thân (uống, tiêm bắp). Tiêm nội khớp sử dụng các thuốc như: hydrocortison axetat; Các chế phẩm chậm: Methylprednisolon, Betamethason dipropionat...; Axit hyaluronic (AH) dưới dạng hyaluronat. Thuốc điều trị triệu chứng tác dụng chậm (SYSADOA): Các loại thuốc thường được dùng là: Piascledin; Glucosamin sulfat, axit hyaluronic kết hợp Chondroitin sulfat; Thuốc ức chế Interleukin-1. Mặc dù có ý nghĩa trong việc giảm triệu chứng, việc sử dụng các yếu tố này không dự đoán được những thay đổi đối với sự tiến triển của bệnh viêm xương khớp, và cũng có thể gây ra những hạn chế do các tác dụng phụ không mong

muốn [Xem tài liệu: *Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. Int J Med Sci. 2009;6(6):312-21*]. Do đó, các loại thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (DMARD) hoặc thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm (SYSADOA) - chẳng hạn như glucosamin, chondroitin, diacerein và gần đây là collagen Typ I và II - đã được phát triển và ứng dụng trong điều trị. Ngoài phương pháp sử dụng thuốc để điều trị các vấn đề về khớp, sử dụng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân (PRP) (lấy máu tĩnh mạch, chống đông, ly tâm tách huyết tương sau đó bơm vào khớp gối) và cấy ghép tế bào gốc (tế bào gốc chiết xuất từ mô mỡ tự thân tế bào gốc từ nguồn gốc tủy xương tự thân) cũng là một trong số các phương pháp phổ biến hiện nay. Sử dụng các phương pháp điều trị hiện đại thường cho kết quả nhanh, tuy nhiên giá thành đắt và đôi khi có những tác dụng phụ không mong muốn.

Một số chiến lược không dùng thuốc được sử dụng để điều trị các vấn đề về xương khớp nhằm giảm tác động tiêu cực của nó lên hệ xương khớp là dựa vào tập thể dục, chế độ ăn giàu protein và giảm cân. Những cách tiếp cận như vậy đã cải thiện thành công chất lượng cuộc sống, tình trạng hạnh phúc và năng lực chức năng. Để cải thiện những vấn đề xương khớp và duy trì chức năng khớp trong thời gian dài, cần bổ sung vào khẩu phần hàng ngày các hoạt chất hỗ trợ, điều trị, cải thiện độ linh động vào dẻo dai của các khớp chẳng hạn như collagen, chondroitin sulfat v.v..

Trên cơ sở nghiên cứu y học cổ truyền và các nghiên cứu hiện đại về cơ chế tác động của các hoạt chất tự nhiên có tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn, là tăng khả năng bền vững, và linh động của các khớp, khả năng hỗ trợ điều trị bệnh xương khớp, các tác giả của sáng chế đã đưa ra giải pháp để tạo sản phẩm hỗ trợ xương khớp từ các thành phần chiết xuất thiên nhiên cũng như các hoạt chất đã được chỉ ra đem lại tác dụng hỗ trợ sức khoẻ xương khớp. Trên thị trường hiện nay có nhiều sản phẩm để hỗ trợ xương khớp như viên xương khớp Khương Thảo Đan, viên uống Triple Flex Nature Made, viên uống JEX MAX v.v.. Một trong điểm hạn chế của các sản phẩm nêu trên là tính ổn định của sản phẩm, hay nói đúng hơn là sự phân hủy của các hoạt chất trong điều kiện axit mạnh ở dạ dày (pH từ 1 đến 2,5) nên tính khả dụng và hiệu quả tác dụng của sản phẩm thấp khi sử dụng theo đường uống.

Do đó, vẫn có nhu cầu về sản phẩm chứa các chất bổ sung có hoạt tính sinh học, hỗ trợ cải thiện các vấn đề về xương khớp và có hiệu quả cao khi sử dụng theo đường uống.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục những hạn chế nêu trên, các tác giả sáng chế đã đưa ra giải pháp: (1) sử dụng kết hợp hoạt chất tự nhiên chiết xuất từ củ nghệ có tác dụng kháng viêm và các thành phần hoạt chất có tác động trực tiếp đến các tế bào sụn và cả phần xương dưới sụn, hỗ trợ cải thiện vận động và điều trị tổn thương ở các khớp như collagen typ II không biến tính, chondroitin sulfat; (2) hỗn hợp các hoạt chất hỗ trợ sức khoẻ xương khớp được nano hóa kích thước, đồng nhất hóa để tăng độ hòa tan, tăng hiệu quả tác dụng; (3) hỗn hợp các hoạt chất được bọc trong vỏ nang có thể chịu được độ pH thấp ở dạ dày, giúp hỗn hợp hoạt chất không bị phá hủy khi qua dạ dày, giúp đạt được hiệu quả cao khi sử dụng chế phẩm theo đường uống.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm hỗ trợ sức khoẻ xương khớp dạng viên nang bao gồm các bước:

- a) chuẩn bị nguyên liệu
- b) phối chế tạo bán thành phẩm
- c) đồng nhất hoá bán thành phẩm; và
- d) bao nang thu chế phẩm hỗ trợ sức khoẻ xương khớp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1. Thể hiện mô hình biểu diễn giá trị pH trên đường tiêu hóa.

Hình 2. Thể hiện kết quả đánh giá hiệu quả của chế phẩm lên sức khỏe ở người tham gia nghiên cứu. Nhóm 1: sử dụng chế phẩm, Nhóm 2: sử dụng giả dược

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây sáng chế được mô tả chi tiết với các phương án và các ví dụ thực hiện cụ thể, tuy nhiên các phương án và các ví dụ thực hiện cụ thể này chỉ nhằm làm rõ bản chất của sáng chế chứ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

Cơ sở để phát triển sáng chế dựa trên các loại thảo dược và các thành phần hoạt chất đã được nghiên cứu về tác dụng trong việc hỗ trợ cải thiện sức khoẻ xương khớp, thúc đẩy độ bền và tính linh hoạt của các khớp, hỗ trợ giảm các tình trạng tổn thương khớp. Các nghiên cứu về tỉ lệ của các thành phần hoạt chất và khả năng tương tác cộng hưởng của các hoạt chất để tăng hiệu quả của chế phẩm. Các kỹ thuật sàng lọc, phân tích và sàng lọc dược liệu là tiền đề nghiên cứu tạo nên sáng chế chứ không thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

Theo một phương án sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm hỗ trợ sức khỏe xương khớp dạng viên nang bao gồm các bước:

a) chuẩn bị nguyên liệu

chuẩn bị nguyên liệu là các hoạt chất và dược liệu bao gồm: collagen bò, collagen typ II không biến tính, curcumin 95% chiết xuất từ củ nghệ (*Curcuma longa* Roxb), chondroitin sulfat, bromelain 2400 GDU, bột lecithin đậu nành và tá dược.

Collagen bò là một loại protein tự nhiên có trong mô liên kết, xương, sụn và da của bò. Thông thường, các chất bổ sung collagen được bán trên thị trường có nguồn gốc từ da bò. Có nhiều loại collagen, mỗi loại bao gồm các axit amin khác nhau. Collagen từ bò tương tự như collagen trong cơ thể người. Ba loại collagen là typ I, typ II và typ III chiếm khoảng 90% tổng số collagen trong cơ thể con người. Các chất bổ sung collagen bò thường chứa collagen typ I và typ III. Các collagen typ I và typ III được tìm thấy cùng nhau trong cơ thể và phục vụ các chức năng tương tự nhau. Chúng đều giúp duy trì cấu trúc và sức khỏe của da, cơ, xương, dây chằng, gân, mạch máu và các cơ quan. Collagen typ II và I thường được tìm thấy trong sụn và góp phần quan trọng trong việc tăng cường sức khỏe sụn khớp. Collagen bò có 18 axit amin, trong đó bao gồm một số axit amin quan trọng và chiếm phần lớn là glycine, proline và hydroxyproline. Ba axit amin này có vai trò quan trọng đối với việc cấu trúc collagen, gân và dây chằng. Chúng cũng đã được chứng minh là hỗ trợ sức khỏe sụn khớp, chẳng hạn như giảm viêm và hỗ trợ tăng cường chức năng miễn dịch.

Collagen typ II không biến tính (UC-II) được sử dụng để củng cố xương, thúc đẩy sự phát triển của xương, tăng cường khả năng phục hồi vết thương, chữa lành và cung cấp chất bôi trơn cho khớp. UC-II cũng được sử dụng trong điều trị các chứng rối loạn xương khác nhau như viêm xương khớp. Thoái hóa khớp là tình trạng các khớp bị ảnh hưởng do sự phân hủy và phá vỡ các mô đệm xung quanh khớp. UC-II là một thành phần tự nhiên của da và xương sụn có tác dụng tăng cường sức mạnh của xương, cơ và khớp bằng cách giúp sản xuất sụn xương và cung cấp chất bôi trơn cho khớp và xương. Nó cũng giúp tăng cường sản xuất các tế bào xương, cơ và hỗ trợ tăng cường hệ thống cơ xương tự nhiên của cơ thể. UC-II giúp cải thiện khả năng vận động và chuyển động của khớp nói chung và thúc đẩy hoạt động bình thường và sức mạnh của các tế bào xương và cơ. Collagen là một thành phần quan trọng của sụn và xương và do đó rất cần thiết trong việc duy trì cấu trúc khớp. Nó giúp xây dựng khối lượng cơ và mang lại sức chịu đựng cho cơ

và xương. Nó cũng cung cấp chất bôi trơn cho các khớp và giảm bớt chuyển động, do đó làm giảm các triệu chứng như đau và cứng khớp. Hơn nữa, UC-II giúp hình thành các tế bào xương và da mới, khỏe mạnh. Do đó, UC-II rất hữu ích trong việc chữa lành các cơn đau cơ và khớp, ngoài ra còn được sử dụng trong các bệnh về xương như viêm xương khớp và cải thiện chất lượng tổng thể của da và cơ thể. Các nghiên cứu trước đây cho thấy UC-II làm giảm chứng què sau cơn đau nói chung, đau khi vận động chân tay và gắng sức ở những con chó bị khớp được cho uống liều 4 mg hoặc 40 mg UC-II mỗi ngày [Xem tài liệu: *D'Altilio M., Peal A., Alvey M., Simms C., Curtsinger A., Gupta R.C., Canerdy T.D., Goad J.T., Bagchi M., Bagchi D. therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. Toxicol. Mech. Methods. 2007;17:189–196; Prabhoo R., Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: A review. Int. J. Res. Orthop. 2018;4:684–689. doi: 10.18203/issn.2455-4510*]. Việc sử dụng UC-II đã được báo cáo là có hiệu quả hơn so với các chất bổ sung glucosamin và chondroitin sulfat được sử dụng thường xuyên nhất trong các nghiên cứu sức khỏe khớp được thực hiện trên người và động vật. UC-II có thể làm giảm phản ứng viêm của tế bào T và kích hoạt các tế bào điều hòa T thông qua cơ chế dung nạp qua đường miệng, cơ chế này cuối cùng có thể làm giảm tổn thương sụn. UC-II đã được đề xuất như một chất bổ sung an toàn và hiệu quả cho sức khỏe khớp cho cả người và động vật [Xem tài liệu: *Gencoglu H, Orhan C, Sahin E, Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in Joint Health and Disease: A Review on the Current Knowledge of Companion Animals. Animals (Basel). 2020 Apr 17;10(4):697*]. Người ta tin rằng uống collagen loại II không biến tính (UC-II) có thể cải thiện quá trình viêm mãn tính bằng cách có thể điều chỉnh miễn dịch thể thông qua cơ chế dung nạp đường uống. Các kết quả nghiên cứu đã kết luận rằng collagen UC-II không biến tính có khả năng ảnh hưởng tích cực đến chức năng của khớp gối, dẫn đến cải thiện độ uốn của đầu gối.

Cây nghệ (*Curcuma longa*) là thuộc họ gừng, có xuất xứ từ Đông Ấn. Ngày nay được trồng nhiều ở các nước Châu Á và Trung Mỹ. Nghệ là một thành phần phổ biến trong công thức chế biến nhiều món ăn - đặc biệt là món cà ri. Không những thế, loại gia vị này còn có lịch sử lâu đời trong y học cổ truyền. Nghiên cứu khoa học chỉ ra rằng nghệ có thể mang lại một số lợi ích cho sức khỏe. Trong củ nghệ có chứa nhiều hoạt chất có hoạt tính sinh học tốt chẳng hạn như curcumin với các tác dụng chữa bệnh viêm kết mạc, tiểu

đường, tăng bài tiết dịch mật tiêu hóa chất béo, bảo vệ gan. Đặc biệt, curcumin còn được biết đến với đặc tính chống viêm có lợi cho những người bị viêm khớp dạng thấp. Viêm khớp dạng thấp là một tình trạng tự miễn, nghĩa là hệ miễn dịch của cơ thể tấn công nhầm vào các mô khớp khỏe mạnh. Các cuộc tấn công này gây ra tình trạng viêm nhiễm, cuối cùng dẫn đến tổn thương xương và khớp ở các khu vực bị ảnh hưởng. Chính vì vậy, đặc tính chống viêm và chống oxy hóa tự nhiên của nghệ có khả năng mang lại lợi ích cho người bệnh viêm khớp dạng thấp. Theo nghiên cứu, curcumin có thể ngăn chặn một số enzym và cytokin gây viêm. Curcumin còn có lợi đối với các bệnh viêm nhiễm, trầm cảm và ung thư - những tình trạng phổ biến ở người bệnh viêm khớp dạng thấp. Trong giải pháp này, loại curcumin được sử dụng là curcumin 95% chiết xuất từ củ nghệ (*Curcuma longa* Roxb).

Chondroitin sulfat thuộc phân nhóm polysaccharit của glycosaminoglycan, là một trong những thành phần chính của sụn, tham gia cấu tạo proteoglycan – chất giúp cho sụn có các đặc tính cơ học và đàn hồi.

Chondroitin sulfat đóng vai trò như nguyên liệu chính trong quá trình tái tạo mô sụn khớp và xương. Nó tham gia vào cấu trúc màng tế bào, đồng thời có trong thành phần sợi chun tại các mạch máu lớn và chiếm tỷ lệ cao trong chất cơ bản ở mô sụn và xương. Chondroitin sulfat không chỉ đảm bảo độ chắc mà còn tạo tính đàn hồi cho sụn xương. Tác dụng điều trị tình trạng viêm khớp của chondroitin sulfat là do khả năng kháng viêm, kích thích sự tổng hợp endogen proteoglycan, axit hyaluronic và làm giảm hoạt động dị hóa của tế bào chondrocyt, ức chế một số enzym phân giải protein (colagenaza, elastaza, proteoglycanaza, phospholipaza A2, N-acetylglucosaminidaza,...) và ức chế sự hình thành các chất khác gây tổn thương sụn. Giảm tình trạng cứng khớp cũng là một trong những lợi ích của chondroitin sulfat bởi hoạt chất này có thể giúp tăng cường sản xuất dịch khớp, từ đó giữ cho khớp được linh hoạt, đồng thời kiểm soát được các phản ứng viêm cơ. Điều này là cần thiết đối với những người thường xuyên vận động và gặp phải tình trạng căng thẳng khớp khi tập luyện.

Bromelain là một loại enzym có trong trái dứa. Bromelain được sử dụng để giảm sưng (viêm), đặc biệt là cho mũi và xoang sau phẫu thuật hoặc chấn thương. Nó cũng được sử dụng để trị bệnh sốt cỏ khô “hay fever”, điều trị bệnh bao gồm sưng và loét (viêm loét đại tràng), loại bỏ mô chết và tổn thương sau khi bị bỏng, ngăn ngừa tích dịch trong phổi (phù phổi), thư giãn cơ, kích thích co thắt cơ, làm chậm đông máu, cải thiện sự hấp

thụ thuốc kháng sinh, ngăn ngừa ung thư và giúp cơ thể loại bỏ chất béo. Bromelain cũng được sử dụng để ngăn ngừa đau nhức cơ bắp sau khi tập thể dục cường độ cao. Việc sử dụng chất này đã được nghiên cứu và bằng chứng cho thấy bromelain hiệu quả trong việc phòng ngừa đau nhức cơ. Bổ sung bromelain được cho là điều trị một số tình trạng sức khỏe, đặc biệt là những người liên quan đến viêm mãn tính, chẳng hạn như dị ứng, viêm xương khớp, viêm xoang và viêm loét đại tràng [Xem tài liệu: *Brochard, S., Pontin, J., Bernay, B. et al. The benefit of combining curcumin, bromelain and harpagophytum to reduce inflammation in osteoarthritic synovial cells. BMC Complement Med Ther* 21, 261 (2021)]. Bromelain cũng được cho là kích thích tiêu hóa và cải thiện sức khỏe của tim, cũng như bảo vệ chống lại một số dạng ung thư.

Lecithin có bản chất là một loại phospholipit, thành phần có trong mỗi tế bào của cơ thể con người. Lecithin tham gia cấu tạo lớp màng tế bào và cấu trúc của vỏ bao quanh não và trong hệ thống thần kinh chính vì thế nó có vai trò rất quan trọng. Nhìn vào công thức hóa học của lecithin cho thấy tuy lecithin là chất béo tuy nhiên thành phần cấu tạo lên phân tử lecithin lại có thể hòa tan trong nước. Điều này giúp lecithin khi vào ruột sẽ nhũ tương hóa các loại vitamin không hòa tan trong nước như vitamin nhóm A, D, E, K từ đó tạo điều kiện cho cơ thể hấp thu các chất này. Bên cạnh đó, lecithin còn nhũ tương hóa cả cholesterol và chất béo trong máu từ đó giúp duy trì cholesterol trong máu ở một mức bình thường. Ở gan lecithin là chất kích thích sinh trưởng và giải độc tố rất tốt cho gan. Lecithin đậu nành còn là giải pháp chống lại lão hóa với nhiều công dụng nổi trội. Trong đậu nành có chứa nhiều Isoflavon, một hợp chất tương tự như Estrogen có tác dụng giữ gìn sắc đẹp và sinh lý nữ. Lecithin giúp não bộ và hệ thần kinh được khỏe mạnh hơn, giảm cholesterol, giúp giảm các bệnh trên tim mạch, bổ cho gan vì có khả năng giải độc tố cho gan, tạo điều kiện hấp thu các vitamin tan trong dầu như vitamin A, D, E, K. Lecithin đậu nành được sử dụng trong sáng chế này có thể là Alcolec F-100.

b) phối chế bán thành phẩm bao gồm các thành phần bao gồm collagen bò, collagen typ II không biến tính, curcumin 95% chiết xuất từ củ nghệ (*Curcuma longa* Roxb), chondroitin sulfat, bromelain 2400 GDU, bột lecithin đậu nành và tá dược ở bước a) được phối trộn với nhau theo tỷ lệ % khối lượng khô sau:

collagen bò	30-42
collagen typ II không biến tính	6-8
curcumin 95% chiết xuất từ củ nghệ (<i>Curcuma longa</i> Roxb)	5-10

chondroitin sulfat	17-21
bromelain 2400 GDU	9-12,5
bột lecithin đậu nành	3-4,5
tá dược	2-5

sau khi phối trộn các thành phần bằng phương pháp thông thường, thu được hỗn hợp bán thành phẩm dạng bột màu nâu sáng, mùi thơm, vị đắng.

c) đồng nhất hoá bán thành phẩm

Để tăng tính khả dụng sinh học và hiệu quả khi sử dụng thành phẩm, thực hiện đồng nhất hóa bán thành phẩm bằng cách nano hóa. Cụ thể là hỗn hợp bán thành phẩm thu được từ bước b) được đưa vào máy nghiền bi với tỷ lệ bán thành phẩm:bi inox là từ 1:15 đến 1:20 (khối lượng:khối lượng), nghiền mịn trong thiết bị nghiền với tốc độ vòng quay được duy trì ở 200 vòng/phút, thời gian nghiền bi là 10-15 giờ để thu được bột mịn bán thành phẩm với hạt có kích thước nanomet.

d) bao nang thu chế phẩm hỗ trợ sức khoẻ xương khớp

Do đặc tính của các chế phẩm dùng qua đường uống là cần đi qua dạ dày, là nơi có điều kiện pH thấp (pH ở dạ dày trong khoảng 1-2,5) trước khi đi tới ruột non, là nơi hấp thu các hoạt chất và có điều kiện pH trung tính từ 6,5-7,5 (xem Hình 1). Vì rào cản lớn trong việc sử dụng thuốc và chế phẩm qua đường miệng đối với nhiều phân tử nhạy cảm, chẳng hạn như nucleotit, peptit, các hoạt chất sinh học không bền dưới tác động của axit mạnh, các sản phẩm dược phẩm sinh học sống và vacxin, là bảo vệ thực thể hoạt động khỏi sự phân hủy axit và enzym trong đường tiêu hóa. Vỏ viên nang cứng tác dụng giải phóng chậm là hữu ích khi sử dụng đường uống đối với các hoạt chất có hoạt tính sinh học không bền với axit và/hoặc bị phân hủy bằng enzym trong môi trường dạ dày. Bột mịn bán thành phẩm thu được từ bước (c) được đóng vào vỏ nang đặc biệt có khả năng bền ở điều kiện axit mạnh của dạ dày để có thể bảo vệ các hoạt chất và vỏ nang chỉ bị phân giải để giải phóng các hoạt chất ở điều kiện pH trung tính hoặc kiềm yếu ở ruột non nhằm mục đích bảo đảm hiệu quả tác dụng của các hoạt chất trong chế phẩm tạo ra. Thực hiện bao nang bột mịn bán thành phẩm bằng cách đóng bột mịn bán thành phẩm vào vỏ nang rắn ổn định trong môi trường axit, trong đó vỏ nang này được chế tạo bằng cách:

- hòa tan zein trong dung môi etanol 80% trong 30 phút để thu dung dịch zein có hàm lượng 35%;

- để lắng dung dịch zein 35% ở nhiệt độ phòng (27 ± 2 °C) trong 3 giờ và sau đó chất không hòa tan được tách bằng ly tâm tốc độ 6000 vòng/phút trong 30 phút, thu dịch ly tâm; và

- bổ sung copolyme L100–55 vào phần dịch ly tâm theo tỷ lệ dịch ly tâm:L100-55 là 4:1 (thể tích:thể tích). Pha loãng dịch ly tâm với 10% thể tích dung dịch PEG1000, sau đó rót vào 2 khuôn phù hợp với thân vỏ và nắp vỏ, sau khoảng 30 phút thu vỏ nang rắn.

Sau khi thực hiện bao nang, thu được chế phẩm hỗ trợ điều chỉnh rối loạn nội tiết tố nữ dạng viên nang.

L100-55 là copolyme thu được từ axit metacrylic và etyl axetat (1:1) và là copolyme được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực hóa học.

Zein có tác dụng chính làm màng và L100–55 được sử dụng làm polyme thứ hai để điều chỉnh quá trình giải phóng thuốc. Quá trình gel hóa và tạo màng của dung dịch phủ được thực hiện bằng cách bay hơi dung môi ở nhiệt độ môi trường. Việc giải phóng thuốc từ viên nang phụ thuộc vào độ dày và độ bền cơ học của vỏ nang, chính là việc điều chỉnh tỷ lệ của zein và chất đồng trùng hợp axit metacrylic.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Sản xuất chế phẩm hỗ trợ sức khỏe xương khớp

Cân mỗi thành phần dược liệu dạng bột khô bao gồm collagen bò, collagen typ II không biến tính, curcumin 95% chiết xuất từ củ nghệ (*Curcuma longa* Roxb), chondroitin sulfat, bromelain 2400 GDU, Alcolec F-100 (bột lecithin đậu nành) để trộn cùng tá dược bao gồm đường, magie stearat và aerosil (tỷ lệ 3:1:1 theo khối lượng) và trộn với nhau theo thành phần bao gồm:

collagen bò	420g
collagen typ II không biến tính	80g
curcumin 95% chiết xuất từ củ nghệ (<i>Curcuma longa</i> Roxb)	100g
chondroitin sulfat	210g
bromelain 2400 GDU	125g
bột lecithin đậu nành (Alcolec F-100)	45g
tá dược	20g

Hỗn hợp được trộn đều thu được 1kg bán thành phẩm dạng bột màu nâu sáng. Bán thành phẩm thu được được đưa vào máy nghiền bi với tỷ lệ bán thành phẩm:bi inox là

1:20 theo trọng lượng, tốc độ nghiền 250 vòng/phút, thời gian 35 giờ, thu bột mịn bán thành phẩm có kích thước nanomet.

Hòa zein trong dung môi etanol 80% trong 30 phút để thu dung dịch zein có hàm lượng 35%. Để lắng dung dịch zein 35% ở nhiệt độ phòng ($27 \pm 2^\circ\text{C}$) trong 3 giờ và sau đó chất không hòa tan được tách bằng ly tâm tốc độ 6000 vòng/phút trong 30 phút, thu dịch ly tâm; Bổ sung copolyme L100–55 vào phần dịch ly tâm theo tỷ lệ 4 phần dịch ly tâm:1 phần L100-55 (thể tích:thể tích). Pha loãng dịch ly tâm nhận được với dung dịch PEG 10% theo tỉ lệ 5:1 (thể tích:thể tích), sau đó rót vào 2 khuôn phù hợp với thân vỏ và nắp vỏ, sau khoảng 30 phút thu vỏ nang rắn PEG1000 có khả năng bền trong môi trường axit của dạ dày và chỉ hòa tan để giải phóng hoạt chất ở ruột non, vùng có pH trung tính.

Thực hiện bao nang bằng cách cho bột cao bán thành phẩm kích thước nanomet đã thu được vào vỏ nang rắn, trong đó mỗi viên nang chứa 500 mg bột cao bán thành phẩm kích thước nanomet, thu được chế phẩm hỗ trợ sức khỏe xương khớp dạng viên nang có khả năng ổn định trong điều kiện pH axit mạnh.

Ví dụ 2. Đánh giá tác dụng chống viêm khớp dạng thấp của chế phẩm

Viên nang được sử dụng là chế phẩm hỗ trợ sức khỏe xương khớp dạng viên nang thu được từ Ví dụ 1.

Thử nghiệm tác dụng hỗ trợ sức khỏe xương khớp của chế phẩm được thực hiện qua việc đánh giá tác dụng chống viêm khớp do được chất gây ra trên chuột.

Chuột được gây viêm khớp bằng cách tiêm vào chân chuột carrageenin và tá được Freund's toàn phần (Freund's complete adjuvant - FCA). Các nhóm thí nghiệm bao gồm nhóm không sử dụng chế phẩm (nhóm tá được), nhóm sử dụng thuốc chống viêm Indometacin theo liều 30 mg/kg (nhóm Indometacin) và nhóm sử dụng viên nang theo liều 200 mg/kg (nhóm sử dụng viên nang). Xác định kích thước sưng (phù) chân chuột tại các thời điểm 3, 6 và 9 giờ.

Bảng 1: Tác dụng chống viêm khớp do được chất gây ra

Nhóm	Liều (mg/kg)	Sưng chân (mm)		
		3 h	6 h	9 h
Tá được	-	4,62 $\pm$ 0,56	5,62 $\pm$ 0,65	4,85 $\pm$ 0,83
Indometacin	30	3,56 $\pm$ 0,47	3,38 $\pm$ 0,67	2,83 $\pm$ 0,76
Sử dụng viên nang	200	3,42 $\pm$ 0,72	3,12 $\pm$ 0,78	2,31 $\pm$ 0,68

Chế phẩm theo sáng chế cho thấy hiệu quả rõ ràng trong việc hỗ trợ làm giảm viêm khớp do được chất gây ra. Chế phẩm làm giảm phù chân chuột do được chất (carrageenin-FCA) gây ra, và hoạt động này trở nên rõ ràng vào 9 giờ sau khi dùng chế phẩm (Bảng 1, hình 2).

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Quy trình sản xuất chế phẩm hỗ trợ sức khoẻ xương khớp theo sáng chế được phát triển trên cơ sở nghiên cứu hiện đại về cơ chế tác động của các hoạt chất tự nhiên có tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn, làm tăng khả năng bền vững, và linh động của các khớp, khả năng hỗ trợ điều trị bệnh xương khớp. Các hoạt chất được đóng gói trong vỏ nang có khả năng chịu được axit nên chúng được bảo vệ tốt trong điều kiện pH thấp ở dạ dày và được hấp thụ tốt ở ruột non nhằm bảo đảm hiệu quả tác dụng và tăng tính sinh khả dụng của chế phẩm tạo ra. Chế phẩm được có tác dụng tăng sức khoẻ, thúc đẩy độ bền và tính linh hoạt của các khớp, hỗ trợ chức năng khớp khoẻ mạnh, chế phẩm được tạo ra từ các hoạt chất có nguồn gốc tự nhiên nên an toàn, không gây độc do đó có tiềm năng ứng dụng và mở hướng tiếp cận có luận cứ khoa học đối với y học cổ truyền.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất chế phẩm hỗ trợ sức khoẻ xương khớp dạng viên nang bao gồm các bước:

a) chuẩn bị nguyên liệu

chuẩn bị nguyên liệu là các hoạt chất và dược liệu bao gồm: collagen bò, collagen typ II không biến tính, curcumin 95% chiết xuất từ củ nghệ (*Curcuma longa* Roxb), chondroitin sulfat, bromelain 2400 GDU, bột lecithin đậu nành và tá dược;

b) phối chế tạo bán thành phẩm bằng cách phối trộn các thành phần nguyên liệu thu được ở bước a) theo tỷ lệ % khối lượng khô sau:

collagen bò	30-42
collagen typ II không biến tính	6-8
curcumin 95% chiết xuất từ củ nghệ (<i>Curcuma longa</i> Roxb)	5-10
chondroitin sulfat	17-21
bromelain 2400 GDU	9-12,5
bột lecithin đậu nành	3-4,5
tá dược	2-5

c) đồng nhất hoá bán thành phẩm bằng cách nghiền mịn bán thành phẩm thu được ở bước b) vào máy nghiền bi với tỷ lệ bán thành phẩm:bi inox là từ 1:15 đến 1:20 (khối lượng:khối lượng), tốc độ vòng quay của thiết bị nghiền bi được duy trì ở 200 vòng/phút, thời gian nghiền bi là 10-15 giờ để thu được bột mịn bán thành phẩm với hạt có kích thước nanomet;

d) bao nang thu chế phẩm hỗ trợ sức khoẻ xương khớp bằng cách đóng gói bột mịn bán thành phẩm thu được ở bước (c) vào vỏ nang rắn có khả năng bền trong môi trường axit mạnh và chỉ được giải phóng ở điều kiện pH trung tính hoặc kiềm yếu, trong đó vỏ nang này được chế tạo bằng cách:

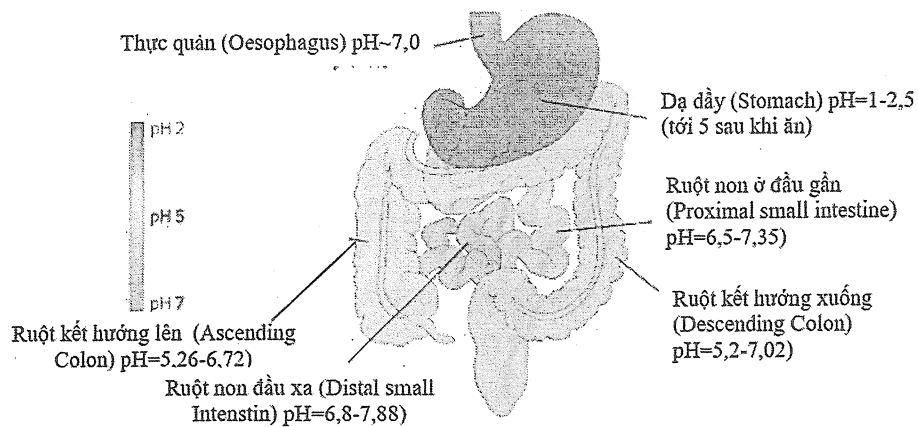
- hòa tan zein trong dung dịch etanol 80% kèm khuấy trong 30 phút để thu dung dịch zein có hàm lượng 35%;

- để lắng dung dịch zein 35% ở nhiệt độ phòng ($27 \pm 2^\circ\text{C}$) trong 3 giờ và sau đó chất không hòa tan được tách bằng ly tâm tốc độ 6000 vòng/phút trong 30 phút, thu dịch ly tâm; và

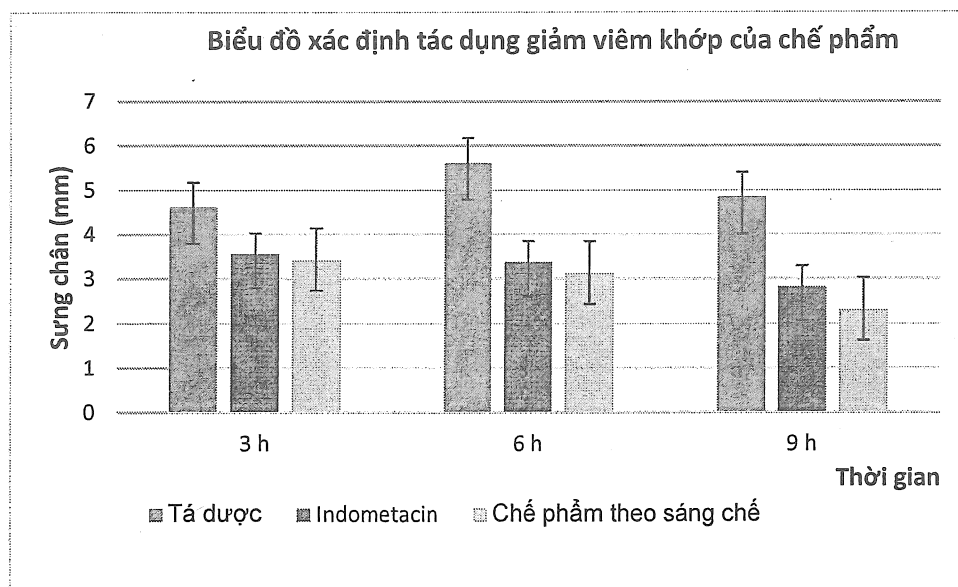
- bổ sung copolyme L100-55 vào phần dịch ly tâm theo tỷ lệ khối lượng dịch ly tâm:L100-55 là 4:1 (thể tích:thể tích), pha loãng dịch ly tâm với 10% thể tích PEG1000,

sau đó rót vào 2 khuôn phù hợp với thân vỏ và nắp vỏ, sau thời gian nhất định, khoảng 30 phút thu vỏ nang rắn;

sau quá trình bao nang thu được chế phẩm hỗ trợ sức khoẻ xương khớp dạng viên nang.



HÌNH 1



HÌNH 2