

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ SINH KHẢ DỤNG CỦA VIÊN NÉN CHỨA TIỂU PHÂN NANO FENOFIBRAT

Đào Anh Hoàng^{1,2}, Doãn Thị Hồng Nhung², Nguyễn Thị Ánh²,
Ngô Đức Liêm³, Lê Thị Giang², Lê Thiện Giáp², Nguyễn Ngọc Chiến^{2*}

¹Viện Dược liệu

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương

(*Email: chiennn@hup.edu.vn)

Ngày nhận: 06/6/2023

Ngày phản biện: 14/7/2023

Ngày duyệt đăng: 26/9/2023

TÓM TẮT

Fenofibrat là thuốc có dạng bào chế công nghệ cao, chứa các tiểu phân nano fenofibrat. Ưu điểm của thuốc là có sinh khả dụng cao và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nghiên cứu thực hiện nhằm mục tiêu bào chế và đánh giá được tiểu phân nano fenofibrat bằng phương pháp nghiền bi, bào chế viên nén và đánh giá sinh khả dụng của viên nén chứa tiểu phân nano fenofibrat. Nghiên cứu đã xây dựng được công thức hỗn dịch nghiền bi bao gồm fenofibrat 1,5 g, HPC 0,05 g, HPMC E6 0,025 g, nước 5 g. Dịch sau nghiền có kích thước <500 nm, tỉ lệ dược chất được nano hóa 70%. Nghiên cứu đã rắn hóa dịch nghiền và xây dựng được công thức viên nén chứa 145 mg fenofibrat, viên nén có độ hòa tan tương đương thuốc gốc. So sánh sinh khả dụng của viên nén nghiên cứu được và thuốc đối chiếu Lipanthyl 145 mg được thực hiện trên chó theo nguyên tắc chéo đôi, 2 liều 2 thuốc 2 giai đoạn 2 trình tự. Kết quả AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$), T_{max} (h) của thuốc thử và thuốc chứng lần lượt là (45,473; 5,899; 2,625) và (46,019; 5,814; 2,583). Kết quả này cho thấy việc bào chế thuốc fenofibrat dạng nano tương đương với thuốc gốc có tính khả thi.

Từ khóa: Lipanthyl 145, nano fenofibrat, nghiền bi, sinh khả dụng

Trích dẫn: Đào Anh Hoàng, Doãn Thị Hồng Nhung, Nguyễn Thị Ánh, Ngô Đức Liêm, Lê Thị Giang, Lê Thiện Giáp và Nguyễn Ngọc Chiến, 2023. Nghiên cứu bào chế và đánh giá sinh khả dụng của viên nén chứa tiểu phân nano fenofibrat. Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế Trường Đại học Tây Đô. 18: 183-200

*GS. TS. Nguyễn Ngọc Chiến - Viện trưởng Viện Công nghệ Dược phẩm Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Fenofibrat (FB) là thuốc được sử dụng trong điều trị tăng lipid máu của các typ IIa, IIb, III, IV và V ở bệnh nhân không đáp ứng thỏa đáng với chế độ ăn. Liều sử dụng ở người lớn là 300 mg/ngày, liều ban đầu thường là 200 mg/ngày (uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần), dạng vi hạt sử dụng liều 67 mg mỗi lần, ba lần mỗi ngày (Bộ Y tế, 2018). Fenofibrat là dược chất có độ hòa tan kém, tính thấm tốt, do đó để tăng sinh khả dụng cần làm tăng tốc độ hòa tan của fenofibrat (Williams et al., 2013). Một số phương pháp đã được áp dụng để tăng sinh khả dụng đường uống fenofibrat như bào chế hệ phân tán rắn, hệ tự vi nhũ hóa, bào chế siêu vi hạt micro, nano lipid, liposom, cubosom, nano tinh thể (Zuo et al., 2013; Tran et al., 2014; Yang et al., 2014; Han et al., 2015; O'Shea et al., 2015; Bouledjoudj et al., 2015; Cao et al., 2016; Dengning et al., 2016; Wei et al., 2017; Ibrahim et al., 2018; Alshamman et al., 2018; Ahn et al., 2019; Li et al., 2019; Nguyen et al., 2019). Các phương pháp bào chế này giúp giảm được liều sử dụng, làm mất sự ảnh hưởng của trạng thái no - đói đến sinh khả dụng của fenofibrat. Hiện nay, trên thế giới đã lưu hành các thuốc fenofibrat có liều sử dụng 160 mg, 145 mg, 120 mg, 90 mg fenofibrat 1 lần mỗi ngày. Ở Việt Nam đã có thuốc fenofibrat 145 mg, chứa hoạt chất fenofibrat ở dạng tiểu phân nano, có tên thương mại là Lypanthyl 145, thuốc này có số đăng ký lưu hành từ 2018. Theo các công bố sáng chế, thuốc fenofibrat hàm lượng 145 mg, 90 mg sử dụng kỹ thuật tạo hạt

nano tinh thể để tăng sinh khả dụng, giảm liều sử dụng, làm mất sự ảnh hưởng của trạng thái no - đói (Ryde et al., 2007); (Kallem et al., 2016). Mặt khác, theo thông tư 07/2022 của Bộ Y tế, fenofibrat là thuốc bắt buộc phải thử tương đương sinh học trước khi đăng ký lưu hành ở Việt Nam (Bộ Y tế, 2022). Đồng thời, việc nghiên cứu, áp dụng công nghệ cao trong sản xuất thuốc là chủ trương của Nhà nước để phát triển công nghiệp dược đến năm 2030 tầm nhìn đến năm 2045 (Thủ tướng chính phủ, 2021). Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu bào chế và đánh giá được tiểu phân nano fenofibrat bằng phương pháp nghiền bi; bào chế viên nén và đánh giá sinh khả dụng của viên nén chứa tiểu phân nano fenofibrat, là cơ sở khoa học quan trọng để từng bước làm chủ công nghệ công cao trong sản xuất thuốc, có thể chủ động sản xuất thuốc generic có dạng bào chế công nghệ cao.

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu

Fenofibrat (FB) hàm lượng 99,8% (Zhejiang Excel, Trung Quốc), chất chuẩn fenofibrat, hàm lượng 99,3%, chất chuẩn artovastatin Ca, hàm lượng 94,0%, chất chuẩn acid fenofibric, hàm lượng 99,7% (Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương), các hóa chất methanol (MeOH), kali dihydrophosphat (KH_2PO_4), acid phosphoric đặc (H_3PO_4), natri lauryl sulfat (NaSL) (Merck- Đức); các tá dược mannitol, succarose (Xilong scientific, Trung Quốc), natri

croscarmellose (Amster microcell, Ấn Độ) lactose (DFE pharma, Ấn Độ), hydroxymethyl propyl cellulose E6 (HMPC E6) (Colorcon, Đức), hydroxyl propyl cellulose (HPC), hydroxyl ethyl cellulose (HEC) (Ashland, Mỹ) và các tá dược khác. Thuốc đối chiếu Lypanthyl 145 mg (Abbott), số lô 02976, hạn dùng 29/09/2022.

2.2. Thiết bị

Máy nghiền bi Restch MM200 (Đức), máy dập viên quay tròn SHAKTI (Ấn Độ), Máy đo độ trơn chảy của hạt Erweka, GTL (Đức), Máy thử hòa tan Pharmatest (Đức), Máy đo quang phổ UV – VIS OPTIMA SP – 3000 (Nhật), Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC SHIMADZU (Nhật), Máy li tâm lạnh siêu tốc Hermle Z326K (Đức), Máy đo thể zeta và xác định phân bố kích thước tiểu phân Zetasizer NanoZS90 Malvern (Anh), máy tạo hạt tầng sôi Mini Glatt (Đức).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Bào chế tiểu phân nano fenofibrat bằng phương pháp nghiền bi

Phối hợp 1,5 g dược chất với dung dịch chất ổn định (5 ml), nghiền ướt bằng thiết bị nghiền bi Restch MM200 với các thông số sau: thời gian: 2 giờ, tần số: 30 Hz, bi Zicornium 0,65 mm. Khảo sát loại tá dược ổn định, tỉ lệ tá dược ổn định, đánh giá kích thước nano và tỉ lệ dược chất fenofibrat sau ly tâm để lựa chọn công thức.

2.3.2. Phương pháp đánh giá chất lượng của hệ tiểu phân nano fenofibrat

Đánh giá kích thước (KTTP) và phân bố kích thước tiểu phân (PDI): sử dụng máy quang phổ photon ánh sáng Zetasizer Nano ZS90. Đánh giá tỉ lệ dược chất (TLDC) được nghiên cứu đến trạng thái nano trong hỗn dịch chứa tiểu phân nano fenofibrat: được đánh giá bằng cách sử dụng máy li tâm với lực ly tâm 100 và 1000 (rcf). Sau đó phần dịch phía trên được định lượng, TLDC tính bằng tỉ lệ FB trong dịch sau li tâm/ FB trong dịch trước li tâm.

2.3.3. Phương pháp định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC (Convention United States Pharmacopeial, 2017).

Pha động: Acetonitril – nước acid hóa pH 2,5 (70: 30).

Dung dịch chuẩn gốc: pha dung dịch fenofibrat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,5 mg/ml. *Dung dịch chuẩn:* pha dung dịch fenofibrat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml. *Dung dịch thử gốc:* cân chính xác một lượng cốm tương ứng với 50 mg fenofibrat vào bình định mức 100 ml, thêm 30 ml nước axit hóa, lắc để phân tán đều. Thêm khoảng 50 ml acetonitril, lắc siêu âm 10 phút để hòa tan. Thêm acetonitril vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc.

Dung dịch thử: pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký: sử dụng cột sắc ký là Cột RP18, 250 x 4,6 mm, 5 µm, nhiệt độ cột 35 °C detector UV ở bước sóng

286 nm. Tốc độ dòng: 1,2 mL/phút. Thể tích tiêm: 10 µl.

Tính hàm lượng fenofibrat trong cốm dựa vào diện tích pic thu được từ dung

* Công thức tính toán:

$$\text{Hàm lượng} = \frac{St \times Mc \times HLc \times Dt}{Sc \times Dc \times Mt} \times 100\%$$

Trong đó:

- St, Sc: diện tích pic từng dung dịch thử & fenofibrat chuẩn;

dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{21}ClO_4$ của fenofibrat chuẩn.

- Mc, Mt: lượng cân fenofibrat chuẩn & mẫu thử (g);

- HLc: hàm lượng của chuẩn (%);

- Dt, Dc: độ pha loãng thử và chuẩn;

2.3.4. Phương pháp tạo hạt tầng sôi

Hỗn dịch chứa tiểu phân nano FB được bổ sung đường sucrose, sau đó được phun lên tá dược lactose, sử dụng máy bao tầng sôi Mini Glatt: cho nhân trơ vào trong máy, sấy đến khi đạt nhiệt độ khoảng 10 phút, tiến hành bồi dần theo thông số bồi thích hợp (nhiệt độ đầu vào: 50 °C, nhiệt độ cốm: 35-37 °C, lưu lượng khí đầu vào: 15 – 20 m³/giờ, áp suất súng phun: 1 bar, đường kính vòi phun: 0,3 mm, tốc độ phun dịch: 60 ml/giờ, thời gian rũ: 5 s/lần). Sau khi tạo hạt, sấy cốm thêm 10 phút để cốm về nhiệt độ thường.

Chụp ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM)

Để đánh giá kích thước tiểu phân nano fenofibrat trong hỗn dịch nghiền và cốm fenofibrat. Tiến hành: với mẫu cốm fenofibrat phân tán mẫu phân tích vào nước, lắc vortex 15 phút rồi ly tâm ở 100 rcf trong 10 phút; với mẫu hỗn dịch nghiền, ly tâm ở 100 rcf trong 10 phút, nhỏ 1 giọt dịch phía trên lên lớp lưới đồng 200 mesh. Sau đó để khô ở nhiệt

độ phòng rồi tiến hành chụp, sử dụng kính hiển vi điện tử truyền qua.

2.3.5. Phương pháp đánh giá sinh khả dụng trên chó

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu chéo, đơn liều, 2 thuốc, 2 giai đoạn, 2 trình tự. Uống thuốc sau khi nhịn ăn ít nhất 10 giờ. Thời gian nghỉ giữa 2 giai đoạn ít nhất 05 ngày. Nghiên cứu thực hiện trên 12 chó khỏe mạnh, giống chó ta, khối lượng 10-12 kg. Thử nghiệm được hội đồng đạo đức của Học viện quân y chấp thuận, số chấp nhận 016A/21 ngày 24/01/2021.

Thuốc nghiên cứu

Thuốc thử (T): viên nén fenofibrat 145 mg, sản phẩm của đề tài

Thuốc đối chứng (R): viên nén Lipanthyl 145 mg, sản xuất bởi: Fournier laboratories, số lô 2976; NSX 29/09/19; HSD 29/09/22.

Phương pháp và quy trình thực hiện

Phác đồ thử: chéo đôi, đơn liều, ngẫu nhiên 2 giai đoạn, 1 viên x 145 mg thuốc

thử hoặc thuốc Chứng theo bảng ngẫu nhiên với 100 mL nước ấm.

Lấy mẫu máu: lấy 1 mẫu điểm 0 giờ (trong vòng 0,5 giờ trước khi uống

0 0,5 1 1,5 2 3 4

Tổng cộng, mỗi chó lấy 30 mẫu máu cho cả 2 giai đoạn, mỗi giai đoạn cách nhau 7 ngày.

Lấy máu (2-3 ml) vào các ống đã có sẵn chất chống đông heparin, ly tâm và tách lớp huyết tương, bảo quản huyết tương ở nhiệt độ -35°C cho đến khi phân tích.

Phương pháp định lượng nồng độ acid fenofibric trong huyết tương.

Quy trình xử lý mẫu: mẫu huyết tương để rã đông ở nhiệt độ phòng. Hút 200 μL huyết tương, thêm 20 μL dung dịch chuẩn nội canxi artovastatin. Thêm 600 μL acetonitril, lắc xoáy 10 giây. Ly tâm 10000 vòng/ phút trong 5 phút. Hút lớp dịch trong phía trên. Tiêm sắc ký. Điều kiện phân tích: Cột sắc ký: C18; 250 x 4,6 mm; 5 μm , nhiệt độ cột 40°C ; pha động MeOH - dung dịch H_3PO_4 0,05 M (69: 31); tốc độ dòng 1,25 mL/phút; thể tích tiêm 50 μL ; detector 288 nm.

Chuẩn bị mẫu

Cách chuẩn bị các dung dịch chuẩn gốc và dung dịch chuẩn làm việc trong dung môi.

- Dung dịch chuẩn gốc để pha đường chuẩn (CCA): hòa tan chất chuẩn acid

thuốc) và các thời điểm sau khi uống thuốc như sau (giờ):

5 6 7 8 10 12 24 36

fenofibric (AFENO) trong MeOH để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ AFENO chính xác khoảng 250 $\mu\text{g/mL}$.

- Dung dịch chuẩn gốc để pha mẫu kiểm tra (QCA): hòa tan chất chuẩn acid fenofibric trong MeOH để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ AFENO chính xác khoảng 250 $\mu\text{g/mL}$.

- Dung dịch chuẩn nội (IS): hòa tan chất chuẩn calci atovastatin trong MeOH để thu được dung dịch chuẩn nội gốc có nồng độ chính xác khoảng 250 $\mu\text{g/mL}$.

Đánh giá kết quả: phân tích thống kê xác định các thông số dược động học C_{max} , AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, T_{max} . So sánh các giá trị C_{max} , AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$ bằng phương pháp khoảng tin cậy 90%, so sánh T_{max} bằng phương pháp thống kê phi tham số.

3. KẾT QUẢ

3.1. Xây dựng công thức bào chế tiểu phân nano fenofibrat bằng phương pháp nghiền bi

3.1.1. Khảo sát ảnh hưởng của các chất ổn định

Tiến hành bào chế với 6 loại polyme là HPMC E6, HPC, HEC, gôm arabic, gôm carrageenan, PVP K30.

Bảng 1. Ảnh hưởng của loại polyme đến đặc tính tiểu phân FB

	NB1	NB2	NB3	NB4	NB5	NB6
FB (g)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Gôm arabic (w/v)	2%	-	-	-	-	-
Gôm carrageenan (w/v)	-	2%	-	-	-	-
HPMC E6 (w/v)	-	-	2%	-	-	-
HPC (w/v)	-	-	-	2%	-	-
PVP K30 (w/v)	-	-	-	-	2%	-
HEC (w/v)	-	-	-	-	-	2%
TLDC nano sau li tâm 100rcf	Không thu	Không thu	33,84	50,61	Không thu	50,21
TLDC nano sau li tâm 1000rcf	được hệ nano	được hệ nano	6,09	15,02	được hệ nano	8,25

Khi sử dụng gôm arabic, gôm carrageenan và PVP K30 làm chất ổn định cho hỗn dịch nano, hỗn dịch sau khi li tâm không thu được hệ tiểu phân nano; HPMC E6, HEC, HPC thu được hệ nano sau khi nghiền. Cả ba chất trên đều thân nước, có khả năng cải thiện tính thấm của dược chất, tạo được dung dịch có độ nhớt cao thuận lợi cho quá trình nghiền ướt và giảm sự kết tụ của dược chất. Thực tế, đã có nhiều nghiên cứu sử dụng các dẫn chất của cellulose làm các polyme tăng độ ổn định nhằm duy trì trạng thái vật lý cho FB. Kết quả thực nghiệm cho thấy công thức NB4 sử dụng HPC làm chất ổn định, hàm lượng dược chất được nghiền đến trạng thái nano là cao nhất. Nguyên nhân có thể do HPC có khả năng thấm ướt tốt hơn các polyme còn lại do có sức căng bề mặt thấp. Vì vậy, chọn HPC là chất ổn định cho những khảo sát tiếp theo.

3.1.2. Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ HPC

Khi tăng nồng độ dung dịch HPC từ 1 đến 3%, hàm lượng dược chất được nghiền đến trạng thái nano có xu hướng giảm dần. Điều này có thể giải thích do khi tăng nồng độ HPC, độ nhớt của hệ tăng cản trở quá trình ma sát giữa bi nghiền với dược chất và làm giảm hiệu quả của quá trình nghiền. Tuy nhiên, khi nồng độ dung dịch HPC dưới 1%, khối bột trở lên khó thấm ướt dung dịch chất ổn định và ảnh hưởng đến quá trình nghiền. Trong các công thức khảo sát, công thức NB10 với nồng độ HPC là 1% có hàm lượng dược chất được nghiền đến trạng thái nano là cao nhất. Vì vậy, chọn nồng độ dung dịch HPC là 1% cho các khảo sát tiếp theo.

Bảng 2. Ảnh hưởng của nồng độ HPC đến hệ nano fenofibrat

	NB7	NB4	NB8
FB (g)	1,5	1,5	1,5
HPC (w/v)	1%	2%	3%
TLDC nano sau li tâm 100 rcf	56,73	50,61	42,93
TLDC nano sau li tâm 1000 rcf	15,77	15,02	14,72
Kích thước tiểu phân (nm)	422	454	503

3.1.3. Khảo sát ảnh hưởng của một số chất diện hoạt

Việc kết hợp HPC với các chất diện hoạt như NaLS, poloxamer 188, tween 80, lecithin không đem lại hiệu quả cao hơn so với việc chỉ dùng chất ổn định HPC. Kết quả thực nghiệm cho thấy mẫu nghiền bi kết hợp HPC với các

chất ổn định trên nhanh chóng bị sa lắng sau 2 giờ quan sát. Với chất ổn định HMPC E6, hàm lượng được chất được nghiền đến trạng thái nano của hệ đã được cải thiện đáng kể. Vì vậy, chọn HPMC E6 kết hợp với HPC cho các khảo sát tiếp theo.

Bảng 3. Ảnh hưởng của chất diện hoạt đến hệ nano fenofibrat

	NB9	NB10	NB11	NB12	NB13
FB (g)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
HPC (w/v)	1%	1%	1%	1%	1%
NaLS (w/v)	1%	-	-	-	-
Poloxamer 188 (w/v)	-	1%	-	-	-
Tween 80 (w/v)	-	-	1%	-	-
Lecithin (w/v)	-	-	-	1%	-
HPMC E6(w/v)	-	-	-	-	1%
HLDC nano sau li tâm 100 rcf	24,20	30,51	19,34	18,25	69,41
HLDC nano sau li tâm 1000 rcf	0,91	4,08	1,04	1,12	15,43
Kích thước tiểu phân (nm)	448	577	547	677	408

Ảnh hưởng của nồng độ HPMC E6 đến hệ nano fenofibrat

Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của nồng độ HPMC E6 đến đặc tính của hệ tiểu phân nano với các nồng độ 0,5%, 1%, 1,5%. Kết quả thu được như Bảng 4. Thực nghiệm cho thấy khi tăng dần nồng độ HPMC E6 từ 0,5% đến 1,5%,

hàm lượng được chất được nghiền đến trạng thái nano không khác biệt nhiều, trong đó NB16 (0,5% HPMC E6) có KTTTP với PDI sau khi li tâm tốt hơn. Vì vậy, chọn công thức NB14 để tạo dịch nghiền nano để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 4. Ảnh hưởng của nồng độ HPMC E6 đến hệ nano fenofibrat

	NB14	NB13	NB15
FB (g)	1,5	1,5	1,5
HPC (w/v)	1%	1%	1%
HPMC E6 (w/v)	0,5%	1%	1,5%
TLDC nano sau li tâm 100 rcf	69,35	69,41	69,22
TLDC nano sau li tâm 1000 rcf	16,32	15,43	14,74
Kích thước tiểu phân (nm)	387	408	426
PDI	0,12	0,24	0,11

3.2. Đánh giá quá trình rắn hóa hệ nano fenofibrat

Tiến hành phun hỗn dịch chứa tiểu phân nano FB có công thức trong bảng

5. Kết quả đánh giá cốt tạo thành được trình bày trong bảng 6, bảng 7, bảng 8, bảng 9, bảng 10.

Bảng 5. Công thức bào chế cốt fenofibrat

	Thành phần	Khối lượng (g)
Hỗn dịch nghiền	Fenofibrat	18
	HPC	0,6
	HPMC E6	0,3
	Nước	60
Thêm sau nghiền	Manitol	18
	Natri lauryl sulfat	0.25
Tá dược tạo hạt	Lactose	30

Bảng 6. Phân bố kích thước của cốt

	Dưới 125 μm	125-180 μm	180-250 μm	Trên 250 μm
Lactose	78,73%	20,28%	0,99%	0,00%
Cốt fenofibrat	54,65%	20,09%	21,85%	3,42%

Bảng 7. Tốc độ trơn chảy của cốt

m (g)	19,83	39,68	58,13	79,98
t (s)	1,9	3,8	5,6	7,7
Tốc độ trơn chảy	10,44	10,44	10,38	10,39

Bảng 8. Định lượng cốt fenofibrat

Lần	1	2	3	4	5	6	TB	RSD
Hàm lượng dược chất (%)	23,93	24,28	24,28	23,49	23,70	23,60	23,88	0,34

Nhận xét: cốm trơn chảy, chịu nén tốt, hàm lượng dược chất đồng đều, thích hợp với mục tiêu dập thành viên nén chứa cốm fenofibrat. Đánh giá độ hòa tan trong môi trường natri lauryl

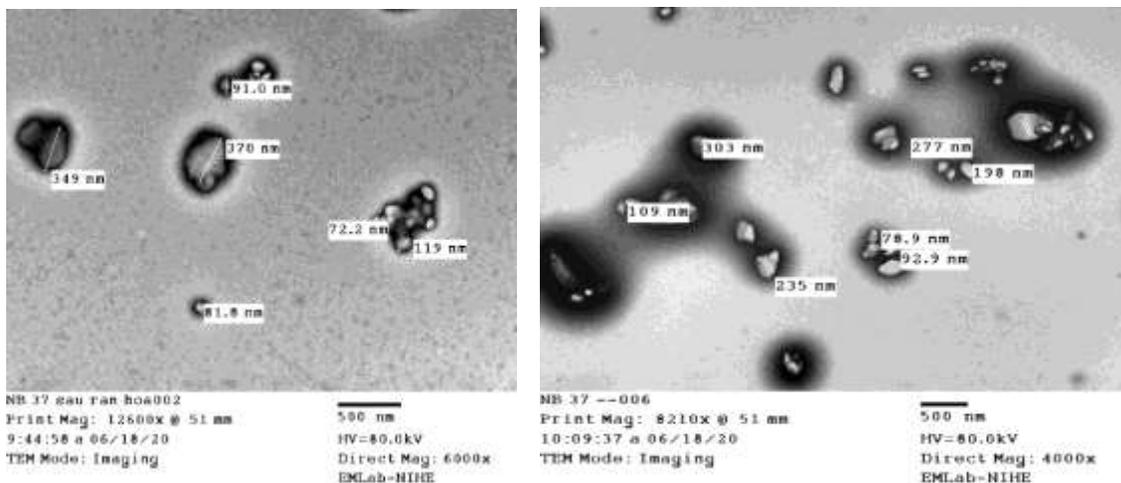
sulfat 0,36% và 0,72%. Tiến hành thử độ hòa tan của pellet trong môi trường NaLS 0,36% và 0,72%. Kết quả trình bày ở Bảng 9.

Bảng 9. Độ hòa tan của cốm và Lipanthyl 145 tại thời điểm 30 phút trong môi trường NaLS 0,3% và 0,72%

	MT NaLS 0,36%	MT NaLS0,72%
Cốm fenofibrat	63,88±1,85	99,23±1,52
Lipanthyl 145	62,15±0,11	98,59±0,12

Sau 30 phút, pellet bào chế được có độ hòa tan tương đương viên Lipanthyl 145 trong các môi trường NaLS 0,36% và 0,72%.

Đánh giá kích thước tiểu phân nano fenofibrat trong hỗn dịch nghiền và trong cốm fenofibrat.



Hình 1. Ảnh chụp TEM của tiểu phân nano fenofibrat trong hỗn dịch nghiền và sau rắn hóa

Kết quả chụp TEM cho thấy trong hỗn dịch nghiền và cốm sau rắn hóa sau khi phân tán lại trong nước và li tâm ở 100 rcf có tồn tại tiểu phân nano fenofibrat.

3.3. Kết quả bào chế và đánh giá viên nén fenofibrat

Có định khối lượng viên là 750 mg, tỷ lệ tá dược trơn magnesi stearat là 0,5%, aerosil là 1%, tiến hành khảo sát tá dược rã và tá dược đệm để bào chế viên nén chứa pellet fenofibrat như sau:

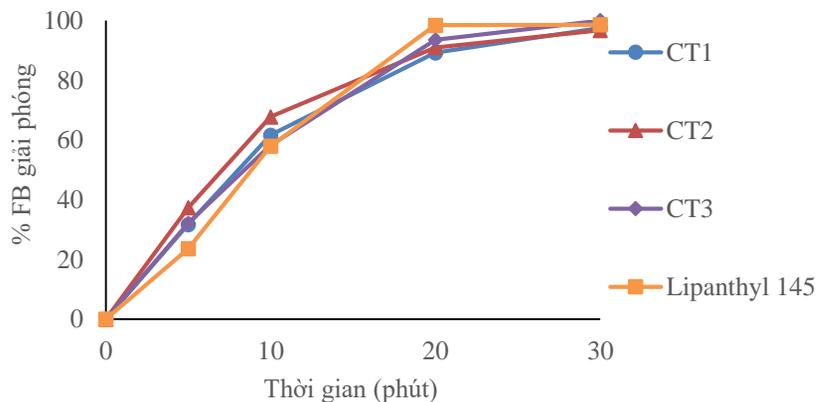
3.3.1. Khảo sát tá dược rã

Nhằm tăng độ hòa tan và khả năng rã, tiến hành khảo sát ảnh hưởng của 3 loại tá dược rã là DST, natri croscarmellose, crospovidon. Cố định tá dược độn là lactose, tỷ lệ tá dược rã là 5%, bào chế

viên nén theo công thức trong bảng 10. Đánh giá độ hòa tan, so sánh với viên chứng Lipanthyl 145 mg. Kết quả được trình bày ở Bảng 10 và Hình 1.

Bảng 10. Khảo sát tá dược rã

	CT1	CT2	CT3
Cốm (tương đương 145 mg FB) (mg)	607,20	607,20	607,20
DST (mg)	37,50	-	-
Natri croscarmellose (mg)	-	37,50	-
Crospovidon XL10 (mg)	-	-	37,50
Lactose (mg)	94,05	94,05	94,05
Độ cứng (kP)	5,60	6,80	6,90
Thời gian rã (phút)	9,00	5,00	5,00
f ₂	59,28	51,50	64,81



Hình 2. Ảnh hưởng của loại tá dược rã đến tốc độ hòa tan của viên nén FB

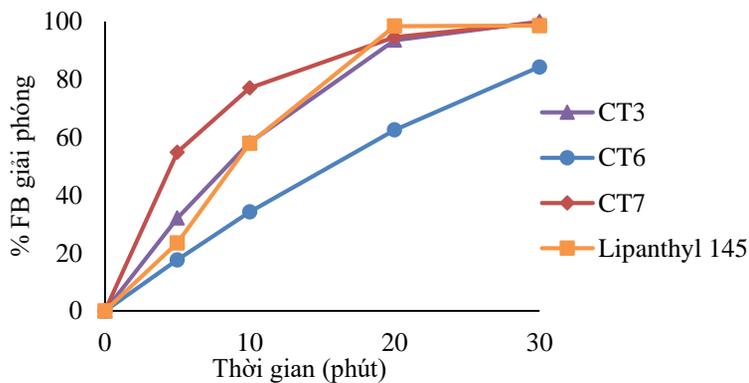
Cả 3 CT đều giải phóng trên 80% sau 20 phút và đều đạt f₂ so với viên đối chiếu, CT3 sử dụng crospovidon XL10 có f₂ cao hơn nên lựa chọn crospovidon XL10 để khảo sát tiếp.

3.3.2. Khảo sát tỷ lệ tá dược rã

Tiến hành khảo sát % crospovidon XL10 với các tỷ lệ 3%, 5%, 7%. Thử hòa tan. Kết quả được trình bày trong Bảng 11 và Hình 3.

Bảng 11. Khảo sát % crosprovidon XL10

	CT3	CT6	CT7
Cốm (tương đương 145 mg FB) (mg)	607,20	607,20	607,20
Crosprovidon XL10 (mg)	37,50	22,50	52,50
% Crosprovidon XL 10	5%	3%	7%
Lactose (mg)	94,05	109,05	79,05
Độ cứng (kP)	6,90	7,00	6,50
Thời gian rã (phút)	4,00	5,00	3,00
f_2	64,81	27,62	44,35



Hình 3. Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược rã đến tốc độ hòa tan của viên nén FB

Từ kết quả ta thấy, lượng tá dược rã sử dụng có ảnh hưởng rõ rệt đến phần trăm FB giải phóng từ viên nén. Cụ thể, khi lượng crosprovidon XL10 tăng dần từ 3% lên 7%, tốc độ hòa tan FB ra môi trường tăng lên. Đặc biệt, với lượng crosprovidon XL10 là 7% so với khối lượng viên, viên nén rã nhanh và mức độ giải phóng dược chất là 80% sau 10 phút. Điều này được giải thích do crosprovidon XL10 là một tá dược siêu rã mạnh theo cơ chế trương nở, khi sử dụng càng nhiều tá dược này, viên rã càng nhanh và qua đó làm tăng tốc độ giải phóng dược chất.

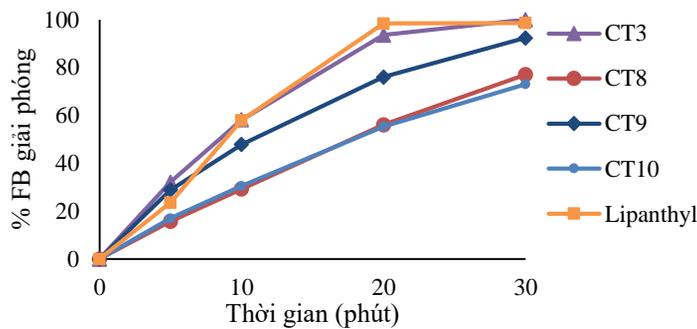
Nhận thấy, khi sử dụng lượng crosprovidon XL10 là 5% so với khối lượng viên, đồ thị giải phóng của viên bào chế được gần tương tự so với đồ thị giải phóng của viên đối chiếu ($f_2 = 64,81$). Do vậy, lựa chọn lượng crosprovidon XL10 là 5% cho các khảo sát tiếp theo.

3.3.3. Khảo sát loại tá dược độn

Nhằm đảm bảo khối lượng, tăng khả năng trơn chảy, chịu nén, tiến hành khảo sát các loại tá dược độn. Thử hòa tan. Kết quả được trình bày trong Bảng 12 và Hình 4.

Bảng 12. Khảo sát loại tá dược độn

	CT3	CT8	CT9	CT10
Cốm (tương đương 145 mg FB) (mg)	607,20	607,20	607,20	607,20
Crospovidon XL10 (mg)	37,50	37,50	37,50	37,50
Lactose (mg)	94,05	-	-	-
Avicel	-	94,05	-	-
Tinh bột	-	-	94,05	-
Starch 1500	-	-	-	94,05
Độ cứng (kP)	6,90	7,30	6,50	5,80
Thời gian rã (phút)	4,00	4,00	3,00	14,00
f2	64,81	27,62	44,35	27,07



Hình 4. Ảnh hưởng của tá dược độn đến tốc độ hòa tan của viên nén FB

Nhận xét: loại tá dược độn ảnh hưởng đến phần trăm giải phóng FB từ viên nén. Khi sử dụng tá dược độn là Avicel, tinh bột và Starch 1500, nhận thấy tốc độ giải phóng FB từ viên ra môi trường chậm hơn so công thức sử dụng tá dược độn là lactose. Điều này có thể lí giải do các tá dược Avicel, tinh bột và Starch 1500 tuy có hệ vi mao quản giúp thấm môi trường hòa tan và giải phóng dược chất nhưng đây là các tá dược không tan, do đó cản trở quá trình hòa tan các dược chất sơ nước. Thực tế với các dược chất sơ nước,

tá dược độn được khuyến dùng thường là các tá dược tan được. Lactose là tá dược độn tan được, sau khi tan vào môi trường hòa tan sẽ để lại các kênh giải phóng dược chất.

Từ kết quả, nhận thấy CT3 sử dụng tá dược độn là lactose có tốc độ hòa tan nhanh nhất, đồ thị giải phóng gần sát với viên đối chiếu nhất. Do đó, lactose được lựa chọn làm tá dược độn. Bào chế viên nén theo công thức xây dựng được để tiến hành đánh giá sinh khả dụng.

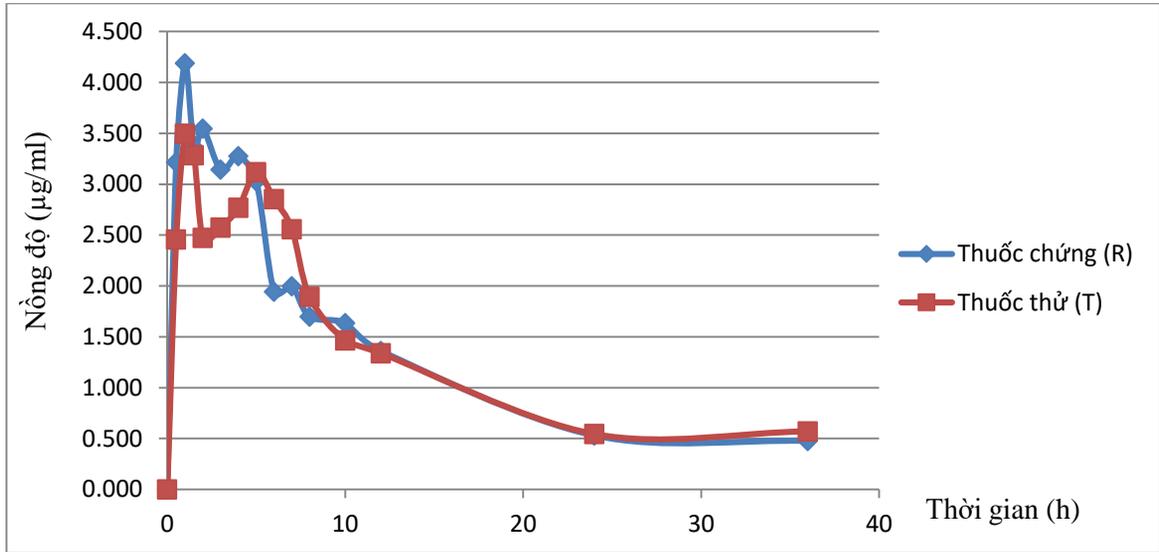
3.4. Đánh giá sinh khả dụng trên chó của thuốc thử và thuốc chứng

Bảng 13. Kết quả nồng độ thuốc trong máu theo thời gian của chó uống thuốc chứng

Trình tự	Mã	0	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24	36
RT	D01	0,000	2,822	8,144	6,371	5,976	6,050	10,333	6,748	3,868	5,007	4,475	5,343	3,495	0,842	0,741
TR	D02	0,000	3,745	3,576	1,982	1,697	3,060	3,593	2,358	1,020	0,418	0,469	0,352	0,566	0,248	0,474
RT	D03	0,000	11,110	13,120	8,555	6,120	4,082	3,117	5,217	2,487	5,100	4,298	4,089	4,109	1,058	0,350
TR	D04	0,000	13,951	8,953	6,486	6,963	2,655	1,667	3,743	2,615	1,951	1,593	1,628	1,094	0,313	0,888
TR	D05	0,000	0,467	1,370	1,232	1,193	1,115	0,776	1,699	1,259	1,580	0,940	0,735	0,531	0,209	0,092
TR	D06	0,000	0,245	0,384	0,422	1,244	1,137	1,657	3,870	3,458	2,834	2,573	2,308	2,294	0,749	0,330
RT	D07	0,000	2,589	3,402	3,236	3,733	4,427	4,706	2,995	2,246	1,458	1,202	0,885	0,810	0,054	0,061
RT	D08	0,000	0,986	2,434	2,017	2,091	2,629	1,390	1,152	0,727	0,701	0,771	0,500	0,464	0,256	0,323
RT	D09	0,000	0,305	0,583	0,927	1,215	1,028	0,921	0,538	0,547	0,487	0,403	0,351	0,369	0,354	0,268
TR	D10	0,000	0,378	1,421	3,772	4,384	3,441	3,490	2,792	2,266	2,046	1,960	1,849	1,491	1,830	1,901
RT	D11	0,000	1,986	6,062	2,667	3,973	4,051	3,828	2,624	1,415	1,196	0,855	0,799	0,553	0,230	0,151
TR	D12	0,000	0,000	0,812	2,667	3,973	4,051	3,828	2,624	1,415	1,196	0,855	0,799	0,553	0,230	0,151
	TB	0,000	3,215	4,188	3,361	3,547	3,144	3,276	3,030	1,943	1,998	1,699	1,637	1,361	0,531	0,477
	SD	0,000	4,554	4,047	2,518	2,070	1,533	2,580	1,710	1,055	1,584	1,401	1,585	1,271	0,510	0,514
	RSD	NA	142%	97%	75%	58%	49%	79%	56%	54%	79%	82%	97%	93%	96%	108%

Bảng 14. Kết quả nồng độ thuốc trong máu theo thời gian của chó uống thuốc thử

Trình tự	Mã	0	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24	36
RT	D01	0,000	0,403	4,445	6,156	7,387	5,338	3,888	4,738	5,553	4,321	3,997	3,061	2,985	0,670	1,880
TR	D02	0,000	3,114	5,143	3,323	2,396	2,512	1,535	1,265	0,969	0,531	0,489	0,637	1,467	0,117	0,155
RT	D03	0,000	10,504	9,600	5,919	5,623	5,646	3,096	5,897	5,747	5,506	4,517	3,704	2,064	0,763	0,625
TR	D04	0,000	0,090	0,404	1,706	1,203	3,100	6,904	4,586	3,352	2,743	1,621	0,924	0,917	0,119	0,151
TR	D05	0,000	0,748	1,662	1,077	1,706	1,793	1,513	1,045	0,886	0,705	0,407	0,326	0,214	0,164	0,149
TR	D06	0,000	0,359	1,330	1,456	0,583	0,639	2,290	4,226	3,631	3,470	2,060	1,666	1,298	0,794	0,340
RT	D07	0,000	0,000	0,239	0,426	0,460	1,346	4,010	4,993	4,547	4,553	3,798	2,648	1,898	0,009	0,235
RT	D08	0,000	0,563	0,798	2,371	1,283	0,994	1,090	0,645	0,604	1,093	0,842	0,447	0,557	0,568	0,583
RT	D09	0,000	1,046	1,163	0,864	1,552	0,965	0,471	0,420	0,512	0,386	0,311	0,491	0,345	0,609	0,439
TR	D10	0,000	0,000	0,283	0,579	0,878	1,218	3,489	5,884	5,345	4,940	4,002	2,771	2,691	1,224	0,568
RT	D11	0,000	7,802	13,162	8,679	3,497	5,829	3,377	2,911	2,321	1,872	0,206	0,370	1,152	1,375	1,648
TR	D12	0,000	4,862	3,744	6,873	3,111	1,505	1,571	0,810	0,763	0,593	0,472	0,538	0,489	0,130	0,090
	TB	0,000	2,458	3,498	3,286	2,473	2,574	2,770	3,118	2,852	2,559	1,894	1,465	1,340	0,545	0,572
	SD	0,000	3,495	4,108	2,861	2,136	1,951	1,752	2,161	2,093	1,932	1,709	1,244	0,914	0,452	0,589
	RSD	NA	142%	117%	87%	86%	76%	63%	69%	73%	75%	90%	85%	68%	83%	103%



Hình 5. Nồng độ thuốc trong máu theo thời gian

Bảng 15. Kết quả tóm tắt các thông số dược động học trung bình

Thông số	Đơn vị	Thuốc	Trung bình	SD	CV (%)	Min	Median	Max
AUC _{INF_obs}	h*µg/mL	R	63,656	53,157	83,506	19,775	36,658	204,760
AUC _{INF_obs}	h*µg/mL	T	75,573	57,210	75,701	23,845	52,565	217,992
AUC _{clast}	h*µg/mL	R	46,019	30,067	65,338	15,085	32,686	101,571
AUC _{clast}	h*µg/mL	T	45,473	26,075	57,341	14,588	39,533	87,221
C _{max}	µg/mL	R	5,814	4,293	73,842	1,215	4,218	13,951
C _{max}	µg/mL	T	5,899	3,445	58,391	1,552	5,514	13,162
T _{max}	h	R	2,583	1,663	64,369	0,500	2,500	5,000
T _{max}	h	T	2,625	1,707	65,039	0,500	2,000	5,000

Bảng 16. So sánh tương đương sinh học trung bình

Thông số	T/R (%)	CI_90_Lower	CI_90_Upper	Power_TOST	Power_80_20
Ln(C _{max})	108,66	87,44	135,03	0,06	0,52
Ln(AUC _{clast})	101,23	87,62	116,95	0,66	0,83
Ln(AUC _{INF_obs})	119,42	88,24	161,63	0	0,33

Bảng 17. Kết quả so sánh phi tham số T_{max}

Test	T_stat	L_stat	p_Value
Trình tự	33,50		0,37
Thuốc	38,50		0,94
Giai đoạn	34,00		0,42
Thuốc & Phần dư		0,80	0,67

p -value của test thống kê đối với yếu tố thuốc $> 0,05$ vì thế T_{max} của thuốc thử và thuốc chứng khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

4. THẢO LUẬN

Viên nén fenofibrat 145 mg bào chế được có các thông số sinh khả dụng *in vitro* tương đương viên đối chiếu Lipanthyl 145 mg. Nghiên cứu sử dụng giá trị hàm lượng dược chất sau khi li tâm ở 100 ref và 1000 ref để so sánh mức hàm lượng fenofibrat ở dạng kích thước nhỏ so sánh trực tiếp với viên đối chiếu có giá trị so sánh tốt trong quá trình nghiên cứu công thức nghiên. So sánh độ hòa tan ở môi trường có nồng độ NaLS 0,36% (bằng 1/2 so với nồng độ NaSL của môi trường thử hòa tan trong chuyên luận viên nén fenofibrat, Dược điển Mỹ) của viên thử và viên đối chiếu là thông số có ý nghĩa quan trọng, phản ảnh được sự tương đồng về tốc độ giải phóng, hòa tan nhanh của chế phẩm.

Các kết quả đánh giá tương đương sinh học như 90% khoảng tin cậy của tỉ lệ $\ln(C_{max})$, $\ln(AUC_{last})$, $\ln(AUC_{INF_obs})$ giữa nhóm Thử/ nhóm Chứng cho thấy nhóm Thử có xu hướng tương đương với thuốc Chứng. Tuy nhiên do cỡ mẫu nhỏ và thực hiện trên động vật nên dao động cá thể lớn nên chưa thể kết luận được. Thí nghiệm này thực hiện trên động vật nhưng được thiết kế theo mô hình đánh giá tương

đương sinh học của fenofibrat ở trạng theo dõi, theo hướng dẫn của FDA, kết quả thu được rất khả quan, là cơ sở khoa học để tiếp tục thực hiện đánh giá tương đương sinh học trên người tình nguyện.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được công thức và bào chế hệ tiêu phân nano fenofibrat bằng phương pháp nghiền bi, rắn hóa và bào chế được viên nén chứa tiêu phân nanofenofibrat có hàm lượng 145 mg/viên. Viên bào chế được đánh giá sinh khả dụng trên chó và so sánh với thuốc đối chứng Lypanthyl 145 mg, kết quả cho thấy các thông số dược động học AUC_{last} , C_{max} , T_{max} không có sự khác nhau giữa thuốc thử và thuốc chứng.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được thực hiện từ nguồn kinh phí của quỹ Nafosted thông qua đề tài “Nghiên cứu bào chế và sinh khả dụng của viên nén chứa tiêu phân nano fenofibrat đạt tiêu chuẩn hàm lượng và độ hòa tan theo dược điển Mỹ” mã số 01/2018/TN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alshamsan, A., Kazi, M., Badran, M.M., Alanazi, F.K., 2018. “Role of alternative lipid excipients in the design of self-nano emulsifying formulations for fenofibrate: characterization, *in vitro*

dispersion, digestion and ex vivo gut permeation studies”. *Frontiers in Pharmacology*. 9:12-19.

2. Abir Bouledjoudj, Yasmine Masmoudia, Michiel Van Speybroeckb, Laurent Schuellerb, Elisabeth Badensa, 2015. “Impregnation of Fenofibrate on mesoporous silica using supercritical carbon dioxide”, *International Journal of Pharmaceutics*, 499:1–9.

3. Baoyan Zuo, Yinghua Sun, Hui Li, Xiaohong Liu, Yinglei Zhai, Jin Sun, Zhonggui He, 2013. “Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of fenofibrate nanocrystals”, *International Journal of Pharmaceutics*, 455: 267–275.

4. Bộ Y tế, 2018. *Dược thư Quốc gia Việt Nam 2018*, NXB Y học, tr.454-455.

5. Bộ Y tế, 2022. Thông tư số 07/2022 ngày 5 tháng 9 năm 2022 về “Quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam”, truy cập ngày 1/6/2023. Địa chỉ: <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Thong-tu-07-2022-TT-BYT-thuoc-phai-thu-tuong-duong-sinh-hoc-dang-ky-luu-hanh-Viet-Nam-528387.aspx>.

6. Cao Y., et al., 2016. “Fenofibrate nanoliposome: Preparation and its inhibitory effects on nonalcoholic fatty liver disease in mice”, *Nanomedicine*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2016.07.002>.

7. Convention United States Pharmacopeial 2017. *The United States Pharmacopeia 43 - National Formulary 38 (USP43-NF38)*, pp.1833-1839.

8. Chien Ngoc Nguyen, Cuong Viet Pham, Giap Le Thien, Bao Tran Ngoc, Ha Le Thi, Chang Pham Thi Huyen, Thuan Nguyen Thi, 2019. “Immediate-released pelletized solid dispersion containing fenofibrate: Formulation, *in vitro* characterization, and bioequivalence studies in experimental beagle dogs”, *International Journal of Pharmaceutics* 570:118661.

9. Dengning Xia, Neha Shrestha, Jacco van de Streek, Huiling Mu, Mingshi Yang, (2016), “Spray drying of fenofibrate loaded nanostructured lipid carriers”, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.ajp>

10. Hua Yang, Fei Teng, Puxiu Wang, Bin Tian, Xia Lin, Xi Hu, Ling Zhang, Keru Zhang, Yu Zhang, Xing Tang, 2014. “Investigation of a nanosuspension stabilized by Soluplus1 to improve bioavailability”, *International Journal of Pharmaceutics*, 477: 88–95.

11. Ibrahim, A.H., Ibrahim, H.M., Ismael, H.R., Samy, A.M., 2018. “Optimization and evaluation of lyophilized fenofibrate nanoparticles with enhanced oral bioavailability and efficacy”, *Pharmaceutical Development and Technology*, 23, 358–369.

12. Jung Bin Ahn, Dong-Hyun Kima, Sang-Eun Lee, Yong-Chul Pyo, Jeong-Sook Parka, 2019. “Improvement of the

dissolution rate and bioavailability of fenofibrate by the supercritical anti-solvent process”, *International Journal of Pharmaceutics*, 564: 263–272.

13. Joseph P. O’Shea, Waleed Faisal, Therese Ruane-O’Hora, Ken J. Devine, Edmund S. Kostewicz, Caitriona M. O’Driscoll, Brendan T. Griffin, 2015. “Lipidic dispersion to reduce food dependent oral bioavailability of fenofibrate: In vitro, in vivo and in silico assessments”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.014>.

14. Li, F., Zheng, X., Bao, Y., Chen, T., Zeng, J., Xu, X., Yan, C., Feng, L., 2019.” Fenofibrate modified-release pellets with lag phase and high oral bioavailability”, *Drug Design, Development and Therapy*, 13:141–151.

15. Tuula Ryde, Evan E. Gustow, Stephen B. Ruddy, Rajeev Jain, Rakesh Patel, Michael John Wilkins, 2007.” Nanoparticulate fibrates formulations”, US7276249B2.

16. Thủ tướng chính phủ, 2021. Quyết định số 376/QĐ-TTg ngày 17/3/2021 về việc “Phê duyệt chương trình phát triển công nghiệp dược, dược liệu sản xuất trong nước đến năm 2030, tầm nhìn đến năm 2045”, ngày truy cập 1/6/2023. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-376-QĐ-TTg-2021-phat-trien-cong-nghiep-duoc->

duoc-lieu-san-xuat-trong-nuoc-den-2030-467951.aspx.

17. Tran Tuan Hiep et al. 2014. "Preparation and characterization of fenofibrate loaded nanostructured lipid carriers for oral bioavailability enhancement", *AAPS PharmSciTech*. 15(6):1509-1515.

18. Shijie Wei, Jingbo Ren, Ning Li, Wuzhen Huo, Chongkai Gao, 2017. “Preparation and pharmacokinetic study of fenofibrate cubic liquid crystalline”, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, doi: 10.1016/j.ajps.2017.07.009.

19. Venkat Reddy KALLEM, Raghu Rami Reddy Kasu, Subhasis Das, Vijaya Kumar Thommandru, 2016. “Reduced dose pharmaceutical compositions of fenofibrate”, US9314447B2.

20. Yang, L., Y Shao, HK Han ., 2015. Development of Omega-3 Phospholipid-based Solid Dispersion of Fenofibrate for the Enhancement of Oral Bioavailability”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.07.007> Williams, H.D., Trevaskis, N.L., Charman, S.A., Shanker, R.M., Charman, W.N., Pouton, C.W., Porter, C.J.H., 2013. “Strategies to address low drug solubility in discovery and development”, *Pharmacol. Rev.* 65: 315–499.

PREPARATION STUDY AND BIOAVAILABILITY EVALUATION OF TABLETS CONTAINING FENOFIBRATE NANOPARTICLES

Dao Anh Hoang^{1,2}, Doan Thi Hong Nhung², Nguyen Thi Anh²,
Ngo Duc Liem³, Le Thi Giang², Le Thien Giap² and Nguyen Ngoc Chien^{2*}

¹National Institute of Medicinal Materials

²Hanoi University of Pharmacy

³National Institute of Drug Quality Control

(*Email: chiennn@hup.edu.vn)

ABSTRACT

The Fenofibrate tablet used was a high-tech dosage form, containing fenofibrate nanoparticles. Its advantage was a high bioavailability that was not affected by meal. This study aimed to prepare tablets containing fenofibrate nanoparticles with the same dose and bioavailability as the reference drug (Lipanthyl 145). The study developed a formula of nano fenofibrate suspension including fenofibrate 1,5g, HPC 0,05g, HPMC E6 0,025g, water 5g by wet ball milling. The suspension had a size less than 500nm and the ratio of fenofibrate was nano-sized to 70% after centrifuging at 100 rcf. Fenofibrate granules were made by fluid-bed granulation from milling suspension and fabricated tablet containing 145 mg of fenofibrate. The tablet had dissolution similar to the reference drug. The oral bioavailability of the studied tablets was compared to the reference drug in drugs according to the model of double crossover principle, two doses, two drugs, two periods, two sequences. The results of AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$), T_{max} (h) of the studied tablet and reference drug were (45.473; 5.899; 2.625) and (46.019; 5.814; 2.583) respectively. This result showed that preparing nano fenofibrate-containing dosage form equivalent to the reference drug was feasible.

Keywords: Ball milling, bioavailability, lipanthyl 145, nano fenofibrate