

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NÉN TX01 CHỨA FERRIC HEXACYANOFERRAT DÙNG ĐIỀU TRỊ NHIỄM ĐỘC THALLIUM VÀ CESIUM PHÓNG XẠ

Nguyễn Trọng Điệp¹, Nguyễn Hoàng Hiệp¹, Nguyễn Tùng Linh¹, Nguyễn Văn Long²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng được công thức bào chế viên nén TX01 chứa ferric hexacyanoferrat dùng điều trị nhiễm độc thallium và cesium đồng vị phóng xạ. **Vật liệu và phương pháp:** Bào chế viên nén TX01 chứa ferric hexacyanoferrat theo phương pháp tạo hạt ướt. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm (khối lượng riêng, chỉ số nén) và viên nén TX01 (độ đồng đều khối lượng, độ bền, độ rã, độ cứng). **Kết quả:** Khảo sát được ảnh hưởng của tá dược độn, tá dược siêu rã, lực nén đến chất lượng của cốm và viên nén TX01. **Kết luận:** Công thức CT11 sử dụng tá dược siêu rã natri starch glycoate với tỷ lệ rã trong/rã ngoài 40/60 là phù hợp nhất để bào chế viên nén TX01, độ cứng viên trong khoảng 90 - 100N.

* Từ khóa: Viên nén TX01; Ferric hexacyanoferrat; Thallium; Cesium; Nhiễm độc phóng xạ.

Formulation Development of TX01 Tablet Containing Ferric Hexacyanoferrate for Treatment of Thallium and Radioisotopes of Caesium Poisoning

Summary

Objectives: To establish the formulation of TX01 tablet containing ferric hexacyanoferrate for treatment of thallium and radioisotopes of caesium poisoning. **Materials and methods:** TX01 tablets were prepared by wet granulation method. Parameters of granules (density, compressibility index) and tablets (weight variation, friability, disintegration time, hardness) were evaluated. **Results:** The effects of filler excipients, super-disintegration excipients, compressive force on the quality of granules and TX01 tablets have been investigated. **Conclusions:** Formula CT11 using sodium starch glycoate with an intragranular/extragranular disintegration ratio of 40/60 is the most suitable for TX01 tablets, hardness in the range of 90 - 100N.

* Keywords: TX01 tablet; Ferric hexacyanoferrate; Thallium; Caesium; Radioisotopes.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, trong chiến tranh, khả năng địch sử dụng vũ khí hạt nhân là hoàn toàn có thể xảy ra. Mặt khác, trong thời

binh cũng có thể gặp các sự cố phóng xạ. Do đó, việc ứng phó y tế với sự cố phóng xạ, hạt nhân là một nội dung không thể thiếu trong kế hoạch ứng phó sự cố phóng xạ, hạt nhân nói chung. Trong các thuốc có

¹Học viện Quân y

²Cục Khoa học Quân sự/Bộ Quốc phòng

Người phản hồi: Nguyễn Trọng Điệp (diepvmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 20/2/2021

Ngày bài báo được đăng: 26/4/2021

tác dụng thải xạ thì xanh phổ (Prussian blue) đã được cấp phép và sử dụng ở một số nước trên thế giới. Tuy nhiên, xanh phổ gồm 2 loại là xanh phổ không hoà tan (ferric hexacyanoferrat) và xanh phổ hoà tan (kali ferric hexacyanoferrat). Hiện nay, cả 2 loại xanh phổ này đều được sử dụng trong điều trị nhiễm độc thallium và cesium, mặc dù còn nhiều tranh cãi về tác dụng của 2 loại xanh phổ này và đôi khi là nhầm lẫn. Trong đó, các tài liệu công bố trên thế giới đều tập trung đối với ferric hexacyanoferrat (xanh phổ không hoà tan). Ferric hexacyanoferrat được sử dụng theo đường uống (liều từ 3 - 6 g/ngày ở người lớn) để điều trị các triệu chứng đã biết hoặc nghi ngờ nhiễm chất phóng xạ cesium và/hoặc thallium, hoặc thallium không phóng xạ. Sau khi uống, ferric hexacyanoferrat gắn với các chất đồng vị phóng xạ của cesium và thallium có mặt ở ống tiêu hóa thông qua cơ chế trao đổi ion sắt cho cesium hoặc thallium tại bề mặt của tinh thể ở trong Lumen ruột, làm tăng bài tiết qua phân mà không có sự tái hấp thu từ thành ruột [3, 4, 5]. Ở nước ta, chưa có nghiên cứu cũng như chế phẩm nào chứa ferric hexacyanoferrat và trên thế giới cũng có rất ít các chế phẩm loại này. Do đó, việc nghiên cứu bào chế viên nén chứa ferric hexacyanoferrat dùng để thải xạ là cần thiết. Để làm tăng hiệu quả điều trị, cần xây dựng công thức có thời gian rã nhanh, đồng thời đáp ứng được các yêu cầu chất lượng khác theo Dược điển Việt Nam V (ĐDVN V). Chúng tôi: *Nghiên cứu xây dựng công thức viên nén TX01 chứa ferric hexacyanoferrat dùng điều trị nhiễm độc thallium và cesium đồng vị phóng xạ.*

NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu, thiết bị và động vật nghiên cứu

- Nguyên vật liệu: Ferric hexacyanoferrat (hãng Haihang Ngành công nghiệp Co. LTD, Trung Quốc); các tá dược: Lactose monohydrat, avicel PH101, natri starch glycolat, crosscarmellose, polyplasdon XL, magnesi sterat, Aerosil... đạt tiêu chuẩn dược dụng.

- Thiết bị: Máy trộn bột hình hộp và máy xát hạt ướt (hãng Kalweka, Ấn Độ); máy thử độ rã (hãng COPLAY, Anh); máy đo độ cứng (hãng Caleva); máy trộn ướt hình chữ Z, máy đo độ bền viên (hãng Pharmatest, Anh); máy dập viên tam sai 1 chày TDP6; cân phân tích Mettler Toledo có độ chính xác 0,1 mg (Thụy Sĩ); tủ sấy Memmert ULM (Đức).

2. Phương pháp nghiên cứu

** Phương pháp bào chế viên nén TX01:*

Viên nén TX01 được bào chế theo phương pháp tạo hạt ướt: Rây dược chất và các tá dược qua rây số 250, rây tá dược trộn qua rây số 180. Hoà tan PVP trong ethanol để được dung dịch tá dược dính 10%. Trộn dược chất với các tá dược (trừ tá dược trộn và rã ngoài) theo nguyên tắc đồng lượng. Thêm từ từ dịch thể PVP 10% vào, trộn đều để thu được khối ẩm đồng nhất. Xát khối ẩm qua rây 0,8 mm. Sấy hạt ướt ở nhiệt độ $60 \pm 2^\circ\text{C}$ đến khi se hạt thì sửa hạt qua rây 0,8 mm. Sấy tiếp hạt ở nhiệt độ $60 \pm 2^\circ\text{C}$ đến khi hàm ẩm của hạt $< 2\%$. Cân khối hạt (cốm) khô, tính lượng tá dược trộn cần thêm vào. Trộn khối hạt khô với tá dược trộn và tá dược rã ngoài (nếu có). Dập viên trên máy dập viên tam sai 1 chày với bộ chày cối hình caplet có kích thước 19×9 mm, khối lượng viên 1.000 mg. Mỗi mẻ bào chế 300 viên.

* Phương pháp đánh giá chỉ tiêu chất lượng:

- Xác định khối lượng riêng (KLR) và chỉ số nén của cốm [2, 6]:

Cân một lượng cốm đã cân khối lượng (m) vào ống đong có dung tích thích hợp, đọc thể tích ban đầu của bột (V_1), gõ ống đong đến khi thể tích cốm không thay đổi, đọc thể tích sau khi gõ (V_2). Tiến hành lặp lại 3 lần. KLR trước nén (d_1), KLR sau nén (d_2) và chỉ số nén (CI) tính theo công thức:

$$d_1 = \frac{m}{V_1} \quad d_2 = \frac{m}{V_2} \quad CI(\%) = \frac{d_2 - d_1}{d_2} \times 100$$

- Xác định độ đồng đều khối lượng (ĐĐKL) của viên: Theo ĐĐVN V, Phụ lục 9.6. Viên đạt yêu cầu khi khối lượng viên trong khoảng $\pm 5\%$ so với khối lượng trung bình [1].

- Xác định độ rã của viên: Theo ĐĐVN V, Phụ lục 11.6. Tiến hành lặp lại 6 lần. Yêu cầu: Thời gian rã của viên < 3 phút.

- Xác định độ cứng của viên: Thử trên thiết bị Caleva, tiến hành lặp lại 3 lần [7].

- Xác định độ vỡ của viên: Tiến hành trên thiết bị đo độ vỡ Pharmatest. Lấy 10 viên bất kỳ, cân tổng khối lượng viên rồi cho vào trống quay và quay với tốc độ 25 vòng/phút trong 4 phút. Lấy viên ra, loại bỏ bột mịn, cân lại khối lượng viên, từ đó tính được độ vỡ của viên. Viên đạt yêu cầu khi độ vỡ < 1% [2, 6].

$$\text{Độ vỡ (\%)} = \frac{\text{Khối lượng viên ban đầu} - \text{Khối lượng viên sau}}{\text{Khối lượng viên ban đầu}} \times 100$$

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Ảnh hưởng của tá dược độn

Bảng 1: Công thức khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn.

Thành phần	Khối lượng (mg/viên)		
	CT1	CT2	CT3
Ferric hexacyanoferrat	500	500	500
Lactose	280		
Manitol		280	
Tinh bột ngô			280
Avicel PH102	100	100	100
Polyplasdon XL	20	20	20
Natri starch glycolat	20	20	20
Magnesi stearat	10	10	10
Talc	10	10	10
PVP K30	60	60	60
Ethanol 80%	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Tổng	1.000	1.000	1.000

Bảng 2: Ảnh hưởng của tá dược độn đến chỉ tiêu chất lượng của cốm và viên TX01.

Công thức	Chỉ tiêu của cốm		Chỉ tiêu của viên nén			
	KLR (g/ml)	CI (%)	Độ cứng (N)	Độ rã (phút)	Độ ĐĐKL	Độ bờ (%)
CT1	0,60 ± 0,008	16,25 ± 1,16	116,67 ± 5,51	6,42 ± 0,37	Đạt	0,20
CT2	0,56 ± 0,013	17,31 ± 0,31	105,67 ± 6,51	7,41 ± 0,33	Đạt	0,27
CT3	0,57 ± 0,008	16,54 ± 1,18	113,67 ± 5,03	5,35 ± 0,47	Đạt	0,22

Tá dược độn là lactose, manitol và tinh bột ngô đều cho chất lượng của cốm và viên khá tương đồng. Về chỉ tiêu chất lượng của cốm: KLR ở công thức dùng lactose có xu hướng cao hơn. Chỉ số CI đều trong khoảng 15 - 20, nghĩa là khá trơn chảy. Cốm có chỉ số CI < 25 được coi là trơn chảy tự do, thích hợp để dập viên. Thêm nữa, khi bào chế với lactose và manitol dễ xát hạt hơn, còn tinh bột ngô bị hư hao nhiều do bị bết nhiều trên rây. Về chỉ tiêu chất lượng của viên: Các công thức đều đạt yêu cầu về ĐĐKL, có độ bờ thấp (< 1%), độ cứng từ 105 - 116N, độ rã trong khoảng 5,3 - 7,4 phút. Trong đó, công thức dùng manitol có độ cứng thấp nhất và rã chậm nhất. Tuy nhiên, độ rã của các công thức khảo sát đều cao hơn so với yêu cầu thiết kế (< 3 phút). Do đó, để đảm bảo viên rã nhanh sau khi uống, hoặc khó nuốt với các bệnh nhân nhỏ tuổi (viên có kích thước lớn) thì viên cần được tan rã nhanh trong một lượng ít nước để uống nên trong nghiên cứu này áp dụng yêu cầu về độ rã theo chuyên luận viên nén phân tán (trong nước và trong miệng) của ĐVN V. Như vậy, lactose làm tá dược độn là phù hợp hơn nên được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

2. Ảnh hưởng của tá dược siêu rã

Bảng 3: Công thức khảo sát ảnh hưởng của loại tá dược siêu rã.

Thành phần	Khối lượng (mg/viên)		
	CT4	CT5	CT6
Ferric hexacyanoferrat	500	500	500
Lactose	280	280	280
Avicel PH102	100	100	100
Natri starch glycolat	40		
Polyplasdon XL		40	
Natri crosscarmelose			40
Magnesi stearat	10	10	10
Talc	10	10	10
PVP K30	60	60	60
Ethanol 80%	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Tổng	1.000	1.000	1.000

Bảng 4: Ảnh hưởng của tá dược siêu rã đến chỉ tiêu chất lượng của cốm và viên TX01.

Công thức	Chỉ tiêu của cốm		Chỉ tiêu của viên nén			
	KLR (g/ml)	CI (%)	Độ cứng (N)	Độ rã (phút)	Độ ĐĐKL	Độ bờ (%)
CT4	0,60 ± 0,009	17,28 ± 1,15	111,33 ± 7,37	4,64 ± 0,27	Đạt	0,28
CT5	0,63 ± 0,007	20,07 ± 0,88	113,67 ± 3,06	6,29 ± 0,24	Đạt	0,30
CT6	0,62 ± 0,005	13,45 ± 0,10	112,67 ± 2,08	10,48 ± 0,36	Đạt	0,22

Natri starch glycolat, polyplasdon XL, natri crosscarmelose là các tá dược siêu rã được sử dụng phổ biến nhất trong viên nén do có khả năng trương nở nhanh và mạnh trong nước. Tuy nhiên, khả năng rã của các tá dược này còn phụ thuộc vào các thành phần khác trong công thức và phương pháp bào chế viên. KLR của cốm ở 3 công thức (bảng 4) đều khá tương đồng, có xu hướng cao hơn ở công thức CT5, CT6. Từ chỉ số CI cho thấy CT6 trơn chảy tốt nhất, nhưng cả 3 công thức đều có chỉ số CI < 25 nên thích hợp để dập viên. Các công thức đều đạt yêu cầu về ĐĐKL, có độ bờ thấp (< 1%), độ cứng tương đương nhau. Về độ rã, công thức CT4 (sử dụng natri starch glycolat) rã nhanh nhất, sau đó đến CT5, CT6. Do đó, natri starchglycolat được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

3. Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược siêu rã và tỷ lệ rã trong/rã ngoài

Bảng 5: Công thức khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược siêu rã và rã trong/rã ngoài.

Thành phần	Khối lượng (mg/viên)				
	CT7	CT8	CT9	CT10	CT11
Ferric hexacyanoferrat	500	500	500	500	500
Lactose	260	240	260	240	220
Avicel PH102	100	100	100	100	100
Natri starch glycolat, rã trong	60	80	40	40	40
Natri starch glycolat, rã ngoài			20	40	60
Magnesi stearat	10	10	10	10	10
Talc	10	10	10	10	10
PVP K30	60	60	60	60	60
Ethanol 80%	vừa đủ				
Tổng	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Bảng 6: Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược siêu rã và rã trong/rã ngoài đến chỉ tiêu chất lượng của cốm và viên TX01.

Công thức	Chỉ tiêu của cốm		Chỉ tiêu của viên nén			
	KLR (g/ml)	CI (%)	Độ cứng (N)	Độ rã (phút)	Độ ĐĐKL	Độ bờ (%)
CT7	0,61 ± 0,007	14,70 ± 1,79	110,67 ± 4,12	4,20 ± 0,16	Đạt	0,22
CT8	0,59 ± 0,009	13,54 ± 1,76	115,33 ± 3,79	4,12 ± 0,08	Đạt	0,26
CT9	0,62 ± 0,009	14,10 ± 0,82	113,67 ± 6,66	3,78 ± 0,21	Đạt	0,37
CT10	0,62 ± 0,007	14,53 ± 1,13	114,00 ± 3,61	3,30 ± 0,16	Đạt	0,34
CT11	0,63 ± 0,007	14,35 ± 0,73	110,33 ± 5,13	2,40 ± 0,26	Đạt	0,32

Công thức CT4 sử dụng natri starch glycolat với tỷ lệ 4%, đây cũng là tỷ lệ khuyến cáo dùng trong viên nén, nhưng thời gian rã của viên vẫn > 3 phút. Do đó, để làm tăng khả năng rã của viên, cần tiếp tục tăng tỷ lệ tá dược siêu rã (CT7, CT8), kết hợp rã trong và rã ngoài (CT9 - CT11). Khi tăng tỷ lệ tá dược rã trong hoặc kết hợp rã trong và rã ngoài ở các tỷ lệ khác nhau thì chỉ số CI đều < 15, nghĩa là cốm đều trơn chảy tốt - là yếu tố để đảm bảo ĐĐKL khi dập viên. KLR có xu hướng tăng nhẹ khi tăng tỷ lệ tá dược rã ngoài, nhưng KLR trong khoảng 0,59 - 0,63 đều thuận tiện khi dập viên.

Về chỉ tiêu chất lượng của viên: Các công thức đều đạt yêu cầu về ĐĐKL, có độ bờ thấp (< 1%), độ cứng tương đương nhau, riêng độ rã là có sự khác biệt. Trường hợp chỉ sử dụng tá dược rã trong (CT7, CT8) thì tỷ lệ natri starch glycolat trong khoảng 4 - 8% gần như không ảnh hưởng đến thời gian rã của viên. Trường hợp kết hợp tá dược rã trong và rã ngoài

(CT9, CT10, CT11) thì khi giữ nguyên tỷ lệ tá dược rã trong (4%) và tăng dần tỷ lệ tá dược rã ngoài (2 - 6%) làm viên rã nhanh hơn. Với cùng tỷ lệ tá dược siêu rã, nhưng khi chia thành rã trong và rã ngoài có xu hướng làm viên rã nhanh hơn, thể hiện là làm giảm thời gian rã ở công thức CT9 so với CT7, CT10 so với CT8. Cách rã của viên liên quan đến độ xốp và việc sử dụng tá dược rã/siêu rã. Đối với viên nén bào chế qua giai đoạn tạo hạt thì tá dược rã ngoài giúp cho viên rã nhanh thành các hạt và các hạt tiếp tục rã để giải phóng tiểu phân ban đầu. Kết quả nghiên cứu của Hussain và CS cũng cho thấy nếu chỉ dùng tá dược rã trong thì viên rã chậm, nhưng khi thêm tá dược rã ngoài làm cho viên rã nhanh hơn, đáp ứng được yêu cầu độ rã cho viên nén naproxen phân tán trong miệng [0].

Trong các công thức khảo sát, CT11 có thời gian rã < 3 phút, các chỉ tiêu khác là tương đương với các công thức còn lại. Do đó, lựa chọn CT11 để tiếp tục khảo sát.

4. Ảnh hưởng của lực nén

Bảng 7: Ảnh hưởng của lực nén đến chỉ tiêu chất lượng của viên TX01.

Công thức	Độ cứng (N)	Độ rã (phút)	Độ ĐĐKL	Độ bờ (%)
CT11	113,33 ± 3,51	2,41 ± 0,46	Đạt	0,32
CT12	145,33 ± 5,51	3,23 ± 0,18	Đạt	0,19
CT13	89,00 ± 3,61	0,79 ± 0,16	Đạt	0,54

Bào chế viên TX01 với các thành phần như ở công thức CT11 nhưng với lực nén khác nhau.

Với cùng thành phần công thức nhưng khi tăng lực nén (độ cứng của viên tăng) thì các công thức đều đạt yêu cầu về ĐĐKL, nhưng làm giảm độ nở, giảm thời gian rã của viên. Mặc dù vậy, các công thức vẫn đạt yêu cầu về độ nở (< 1%). Ở công thức CT13 có độ cứng thấp nhất, viên rã nhanh nhất (< 60 giây). Mặc dù yếu tố quyết định chính đến độ rã của viên là việc dùng tá dược siêu rã, nhưng khi lực nén cao cũng có thể làm giảm khả năng hút nước và trương nở của viên. Mặt khác, khi lực nén cao làm tá dược trộn sơ nước phân bố ra bề mặt viên nhiều hơn, cũng là nguyên nhân làm chậm thời gian rã của viên.

Từ các khảo sát thu được ở trên, công thức CT11 là phù hợp nhất để bào chế viên nén TX01. Tuy nhiên, cần điều chỉnh lực nén trong quá trình dập viên để viên có độ cứng trong khoảng 90 - 100N nhằm vừa đảm bảo thời gian rã đúng yêu cầu thiết kế (< 3 phút), vừa tăng độ chắc cho viên (độ nở < 1%), vì ở giai đoạn tiếp theo viên nén TX01 được sử dụng cho nghiên cứu bao màng mỏng.

KẾT LUẬN

Với kết quả khảo sát ảnh hưởng của tá dược độ, tá dược siêu rã, lực nén đến chỉ tiêu chất lượng của cốm và viên, chúng tôi rút ra kết luận sau: Công thức viên nén TX01 chứa ferric hexacyanoferrat 500 mg với các tá dược: lactose 220 mg, Avicel PH102 100 mg, natri starch glycolat

rã trong 40 mg, natri starch glycolat rã ngoài 60 mg, magnesi stearat 10 mg, Talc 10 mg, PVP K30 60 mg. Viên nén thu được có độ rã < 3 phút, đạt các yêu cầu về độ cứng, độ ĐĐKL, độ nở theo ĐĐVN V và USP 40.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam V. NXB Y học 2017.
2. United States Pharmacopoeia 40 2017.
3. Dennis F Thompson, Erin D Callen. Soluble or insoluble prussian blue for radiocesium and thallium poisoning. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1509-1514.
4. Yongsheng Yang, Patrick J Faustino, Joseph J Progar, et al. Quantitative determination of thallium binding to ferric hexacyanoferrate: Prussian blue. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 353:187-194.
5. Altagracia-Martínez, et al. Prussian blue as an antidote for radioactive thallium and cesium poisoning. *Orphan Drugs: Research and Reviews* 2012; 2:13-21.
6. Sarfaraz, et al. Formulation and evaluation of flurbiprofen fast disintegrating tablets using natural superdisintegrants. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2016; 9(6):247-254.
7. Abhishek Pandey, Bhagat Singh Jaiswal, Manoj Sharma. Formulation development and characterization of fast dissolving acetaminophen tablets. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics* 2015; 3(32):04-08.
8. Hussain A, Misbah M, Abbas N. Design and in vitro characterization of orally disintegrating modified release tablets of naproxen sodium. *Turk J Pharm Sci* 2020; 17(5):486-491.