**THUỐC TIÊM TÁC DỤNG KÉO DÀI PIROXICAM SỬ DỤNG POLYME**

**I. Giới thiệu:**

- Việc sử dụng các dạng thuốc kiểm soát giải phóng trong điều trị các chứng đau mãn tính là cách tốt nhất để cải thiện hiệu quả trong điều trị, sự tuân thủ phác đồ của bênh nhân, và khả năng phục hồi các hoạt động xã hội đối với bệnh nhân. Hydrogel nhạy nhiệt phải trải qua quá trình chuyển đổi sol- gel để có thể đáp ứng với những thay đổi nhiệt độ, đây là vấn đề chính với hệ vận chuyển tác dụng kéo dài và kĩ thuật mô ví dụ như là hệ tiêm depot. Poloxamer hay còn gọi là chuỗi polymer của poly (oxyethylen) - poly (oxypropyle) - poly (oxyethylen) đang được nghiên cứu như là một base tiềm năng của hydrogel nhạy nhiêt. Nó có thể mang một lượng thuốc vừa đủ, tăng khả năng hòa tan trong nước, dung nạp thuốc, phân hủy sinh học, không độc tính và kiểm soát giải phóng. Hơn nữa dung dịch poloxamer được biết đến với hiện tượng đông nhiệt nghịch, tồn tại ở dạng lỏng khi nhiệt độ thấp và keo lại khi tăng nhiệt độ. Đã có nhiều nỗ lực nhằm làm giảm nhiệt độ đông đặc của dung dịch base poloxamer. Có thể điều chỉnh bằng cách biến đổi các chất liên kết chéo và monomer, trộn các loại poloxamer khác nhau, thay đổi khối lượng poloxamer và thay đổi pH hay lực ion. Tuy nhiên trong các chế phẩm dược, nhiệt độ đông lại của các dung dịch poloxamer được điều chỉnh bằng cách phối hợp các poloxamer và các thành phần thích hợp. Các hydrogel nhạy nhiệt được sử dụng như một chất kiểm soát vận chuyển và giải phóng trong thuốc tiêm và thuốc đặt hệ trực tràng. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu trước đó chỉ tập trung vào thuyết lưu biến, các thí nghiệm invivo và invitro kéo dài tác dụng giải phóng của base poloxamer hydrogel nhạy nhiệt. Hiện vẫn chưa có đủ các thông số thực tế về khả năng chảy của thuốc trong ống tiêm và thời gian gel hóa, mặc dù 2 yếu tố này rất quan trọng cho việc phát triển hydrogel nhạy nhiệt nhằm mong muốn đưa thuốc vào cơ thể và gel hóa được nhanh chóng, từ đó cho phép áp dụng thực tế trong các sản phẩm dược.

- Trong nghiên cứu này, để có được những thông tin về đặc tính lưu biến phù hợp nhằm đưa ra cách sử dụng trong thực tế cho hydrogel nhạy nhiệt base poloxamer với poloxamer, natri hydroxyd, natri clorid dùng phương pháp làm lạnh, khả năng chảy trong ống tiêm và gel hóa của nó cũng được đánh giá. Bên cạnh đó, tính chất dược động được cũng đã được chỉ ra sau khi tiêm bắp cho thỏ. Piroxicam tan kém trong nước được sử dụng là loại chất có tác dụng giảm đau ngắn dùng trong các cơn đau mãn tính.

- Gel nhạy nhiệt dùng đường tiêm có chứa 2,5% piroxicam, 15% P 407, 17% P 188, 0,01% natri hydroxid và 1,6% natri clorid gần như ngay lập tức được sản xuất trên quy mô công nghiệp, kể từ khi nó dễ dàng được kiểm soát trong tiêm bắp và gel hóa nhanh chóng trong cơ thể.

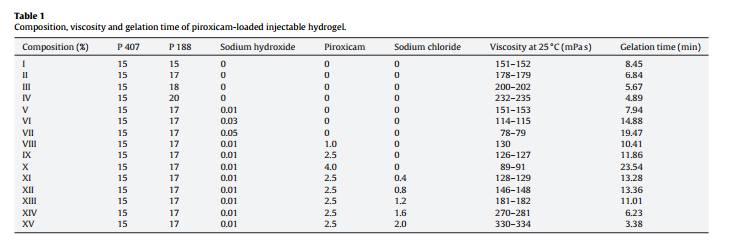
- Thành phần thuốc được hòa tan trong hydrogel bằng cách khuếch tán Fickian qua kênh bổ sung micelle nước của ma trận gel. Natri clorid hầu như không ảnh hưởng đến cơ chế hòa tan hoặc tỷ lệ hòa tan của thuốc trong gel đường tiêm.

- Hơn nữa, nồng độ thuốc trong huyết tương duy trì trong 4 ngày và cho AUC cao gấp 150 lần so với dung dịch piroxicam. Vì vậy, rất thiết thực nếu dùng piroxicam trong một dạng cho phép thuốc được giải phóng ổn định trong một thời gian dài, từ đó nâng cao sinh khả dụng.

**II. Thành phần nguyên liệu:**

Piroxicam và NaCl được tài trợ bởi hóa chất DC (Seoul, Hàn Quốc), Poloxamer 407 (P 407) và poloxamer 188 (P 188) từ BASF (Ludwigshafen, Đức). Ống màng bán thấm (Spectra màng ống số 1) từ Spectrum Medical Industries Inc. (Los Angeles, CA, USA). Những thuốc thử khác sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

**III. Quy trình bào chế:**

Các gel tiêm poloxamer được chuẩn bị cho các tỷ lệ các nhau của piroxicam , P 407, P 188, NaCl và NaOH sử dụng phương pháp lạnh (Choi et al., 1998a; Yong et al., 2004). Các thành phần chi tiết của mỗi gel tiêm piroxicam như sau (Bảng 1):

- Hòa tan P 407 và P 188 trong nước cất ở 4°C kết hợp khuấy nhẹ nhàng. Dung dịch poloxamer được để qua đêm trong tủ lạnh cho đến khi tạo thành dung dịch trong. Sau đó thêm các lượng khác nhau của NaOH, Piroxicam và NaCl vào dung dịch poloxamer, kết hợp khuấy nhẹ nhàng, để qua đêm ở 4°C.



- Nồng độ trong máu theo thời gian của Piroxicam sau tiêm bắp dung dịch Piroxicam và thuốc tiêm hydrogel cho Thỏ. Thuốc tiêm hydrogel gồm có 2.5% Piroxicam, 15% P 407, 17% P 188, 0.01% NaOH và 1.6% NaCl. Mỗi giá trị đại diện cho giá trị trung bình ± S.D. (n = 5).\* p <0,05 so với bột Piroxicam.

- Nồng độ piroxicam trong gel dạng tiêm là cao hơn đáng kể so với dung dịch piroxicam. Các thông số dược động học tương ứng được liệt kê trong Bảng 2. Gel dạng tiêm cho AUC cao hơn đáng kể và do đó sinh khả dụng tốt hơn 150 lần so với dung dịch piroxicam. Hơn nữa, giá trị MRT, t1/2 và Kel của Piroxicam từ gel dạng tiêm khác đáng kể (p <0,05) so với dung dịch Piroxicam. Kết quả cho thấy rằng gel dạng tiêm chứa Piroxicam sẽ có ích cho việc cung cấp Piroxicam trong một mô hình cho phép giải phóng ổn định trong một thời gian dài, dẫn đến sinh khả dụng tốt hơn. Thuốc gel hóa nhanh chóng trong cơ thể, đi vào trong tiếp xúc với một số lượng rất nhỏ dịch cơ thể trong cơ và giải phóng thuốc rất chậm bằng Fickian khuếch tán định luật khuếch tán Fickian (Bhattarai et al, 2005;. Lee Tae, 2007; Ricci et al., 2005).

**IV. ĐÁNH GIÁ:**

- Tóm lại: các thuốc tiêm hydrogel gồm 2,5% Piroxicam, 15% P 407, 17% P 188, 0,01% NaOH và 1,6% NaCl là dễ dàng để kiểm soát khi tiêm bắp, gel hóa nhanh chóng trong cơ thể và duy trì giải phóng thuốc cho một thời gian dài, thêm nữa, gel tiêm này có thể dễ dàng tiêm mà không cần can thiệp bất kỳ thủ thuật nào. Vì nước có thể được sử dụng như một dung môi, nó có thể tự do khuếch tán trong các mô xung quanh trong cơ thể. Sau khi hoàn thành việc giải phóng thuốc, gel tiêm này được phân hủy rất chậm, vì ploxamer là tương hợp sinh học và phân huỷ sinh học (Veyries et al., 1999). Như vậy, gel tiêm nhạy cảm nhiệt này không chứa các chất phụ gia độc hại vì vậy không có cần phải loại bỏ nó sau khi điều trị.

- Gel tiêm nhạy cảm nhiệt gồm 2,5% Piroxicam, 15% P 407, 17% P 188, 0,01% sodium hydroxide và 1.6% sodium chloride ngay lập tức được áp dụng cho sản phẩm công nghiệp thực tế, vì nó là dễ dàng để kiểm soát tiêm bắp và gel hóa một cách nhanh chóng trong cơ thể . Thuốc được hòa tan từ hydrogel bằng cách khuếch tán theo định luật Fickian, thông qua việc thêm các micell kênh nước của ban đầu. Hơn nữa, nó duy trì nồng độ trong huyết tương của thuốc trong 4 ngày và có AUC cao hơn 150 lần so với dung dịch Piroxicam. Vì vậy, nó thực sự hữu ích để cung cấp Piroxicam trong một mô hình cho phép giải phóng ổn định trong một thời gian dài, dẫn đến sinh khả dụng tốt hơn./.

HẾT