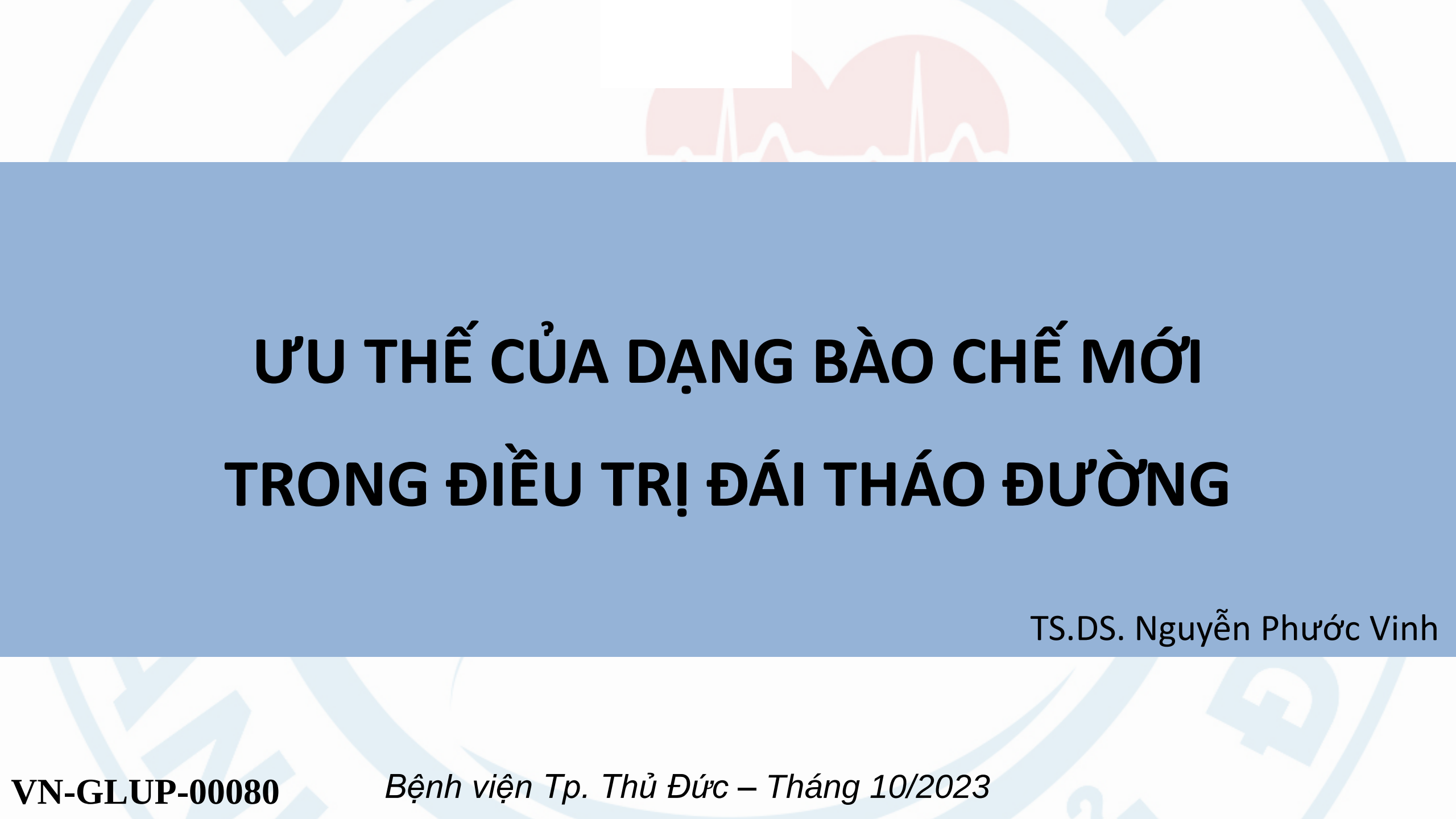




ƯU THẾ CỦA DẠNG BÀO CHẾ MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

TS.DS. Nguyễn Phước Vinh



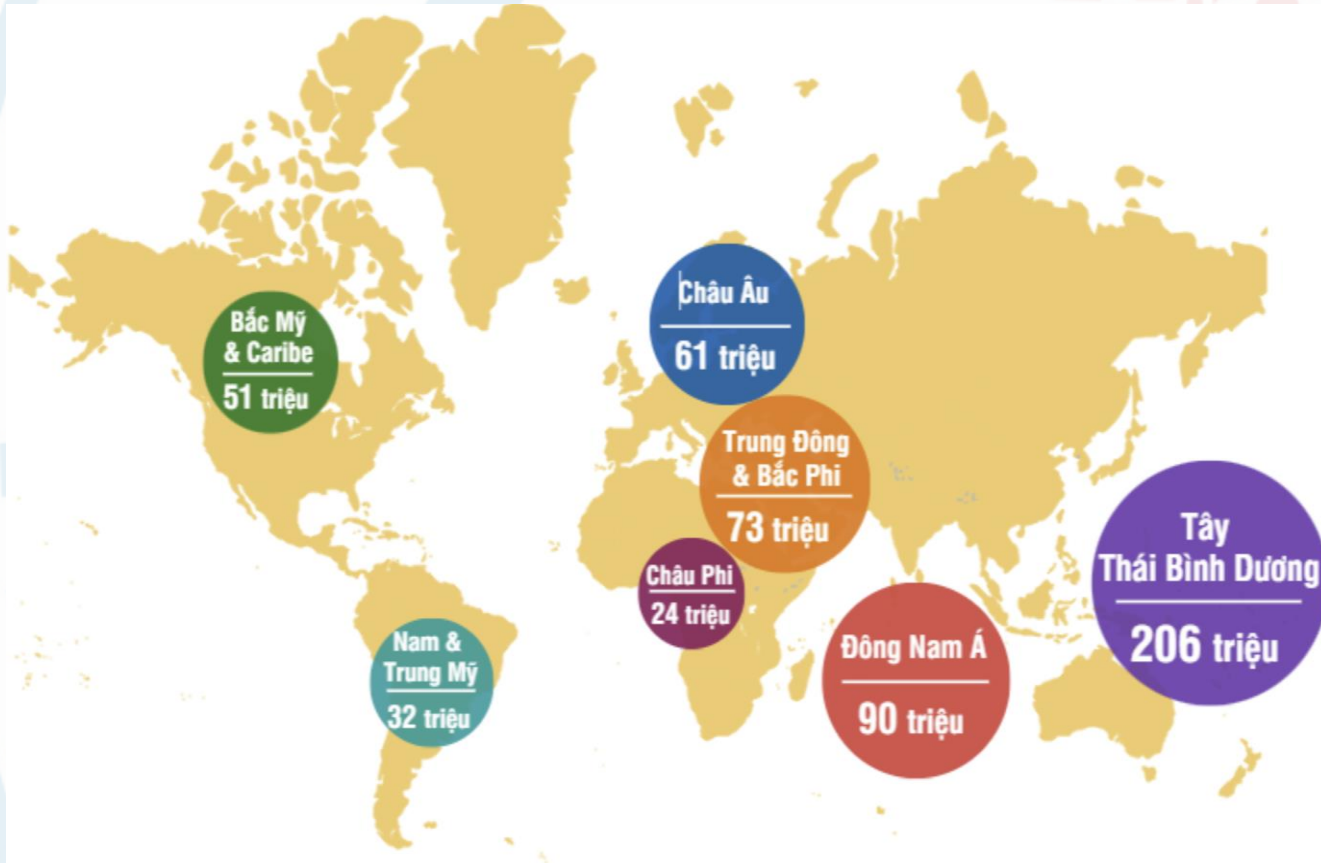
MỤC LỤC

- A. Dịch tễ**
- B. Các nhóm thuốc điều trị ĐTD**
- C. Các dạng bào chế và ưu/ nhược điểm**
- D. Xu hướng phát triển các dạng bào chế mới**
- E. Kết luận**



DỊCH TỄ

A. DỊCH TỄ



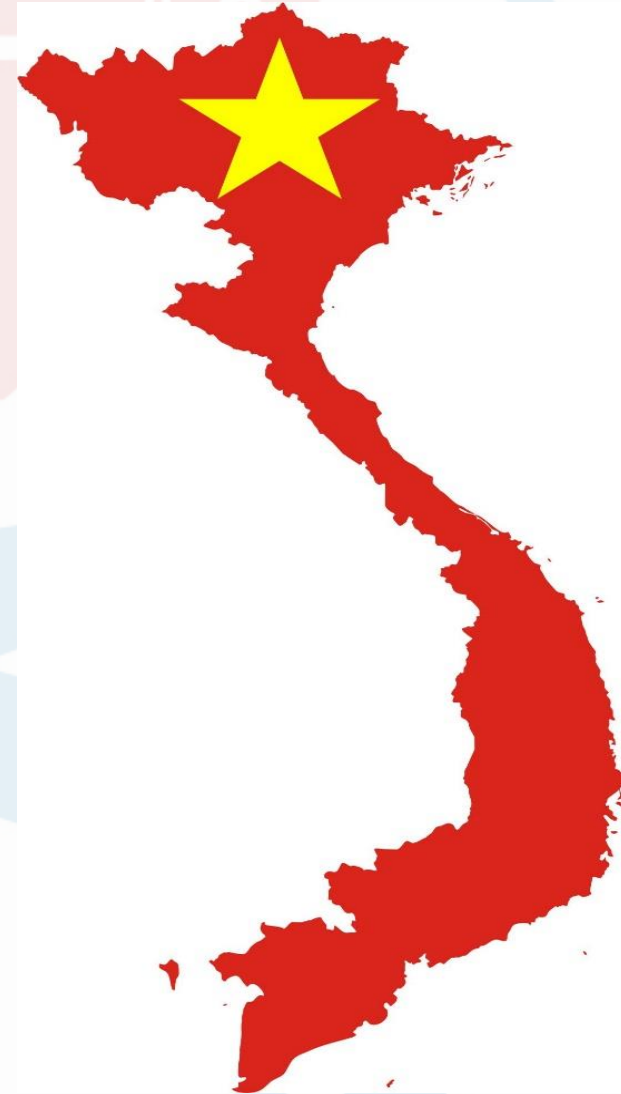
❖ Tình hình bệnh ĐTĐ trên thế giới:

- Năm 2014:
 - 422 triệu người sống chung với ĐTĐ
- Năm 2021:
 - 537 triệu người trưởng thành mắc ĐTĐ
- Năm 2030 – 2045:
 - Ước tính 643 – 784 triệu người mắc ĐTĐ

A. DỊCH TỄ

❖ Tình hình bệnh ĐTD ở Việt Nam

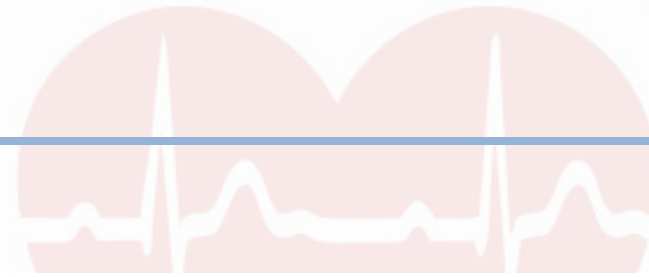
- Năm 2017: 3,53 triệu người mắc ĐTD
- Chỉ có 31% người được chẩn đoán
- 29% người được quản lý, điều trị
- Năm 2021: 6,7 triệu người mắc ĐTD
- Năm 2045: Ước tính 6,3 triệu người tử vong có liên quan đến ĐTD



A. TỶ LỆ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRÊN THẾ GIỚI



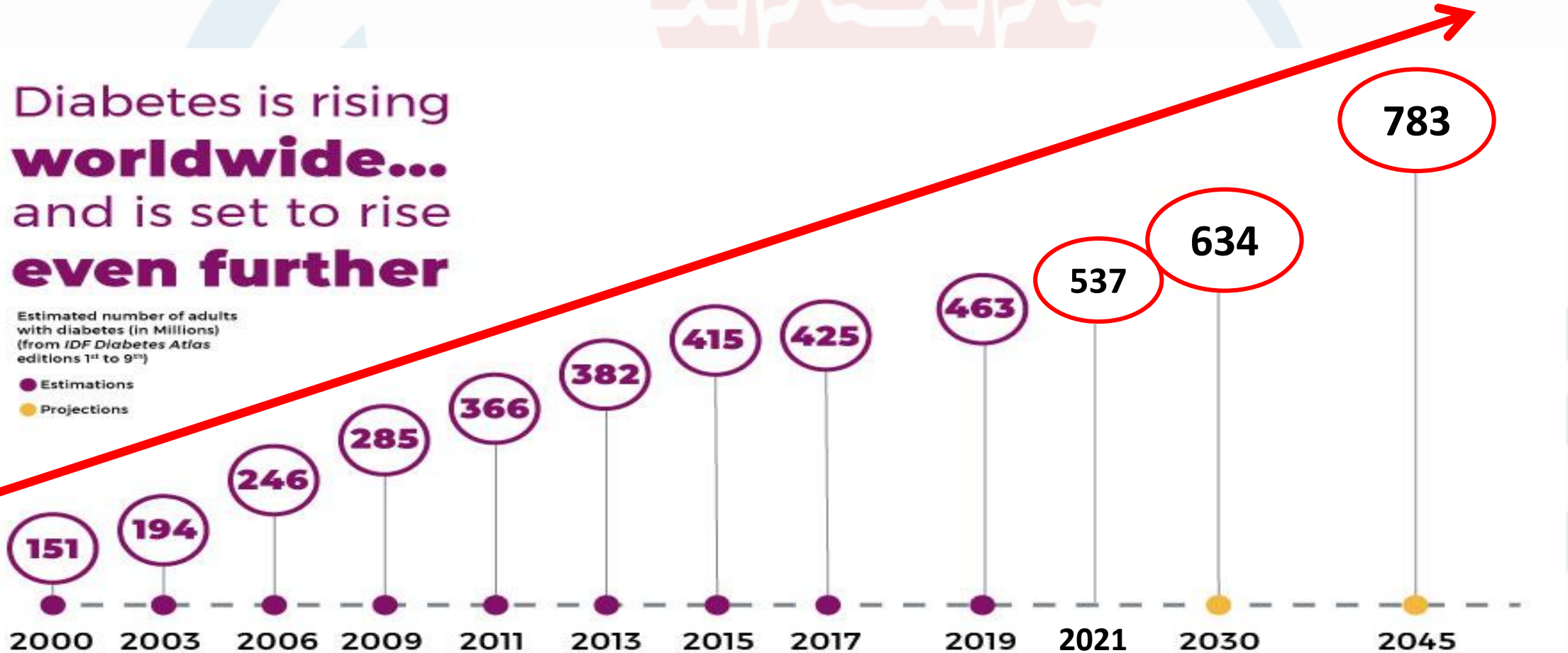
A. DỊCH TỄ



Diabetes is rising
worldwide...
and is set to rise
even further

Estimated number of adults
with diabetes (in Millions)
(from *IDF Diabetes Atlas*
editions 1st to 9th)

● Estimations
● Projections



→ Cần phát hiện chẩn đoán sớm bằng tầm soát định kỳ ĐH



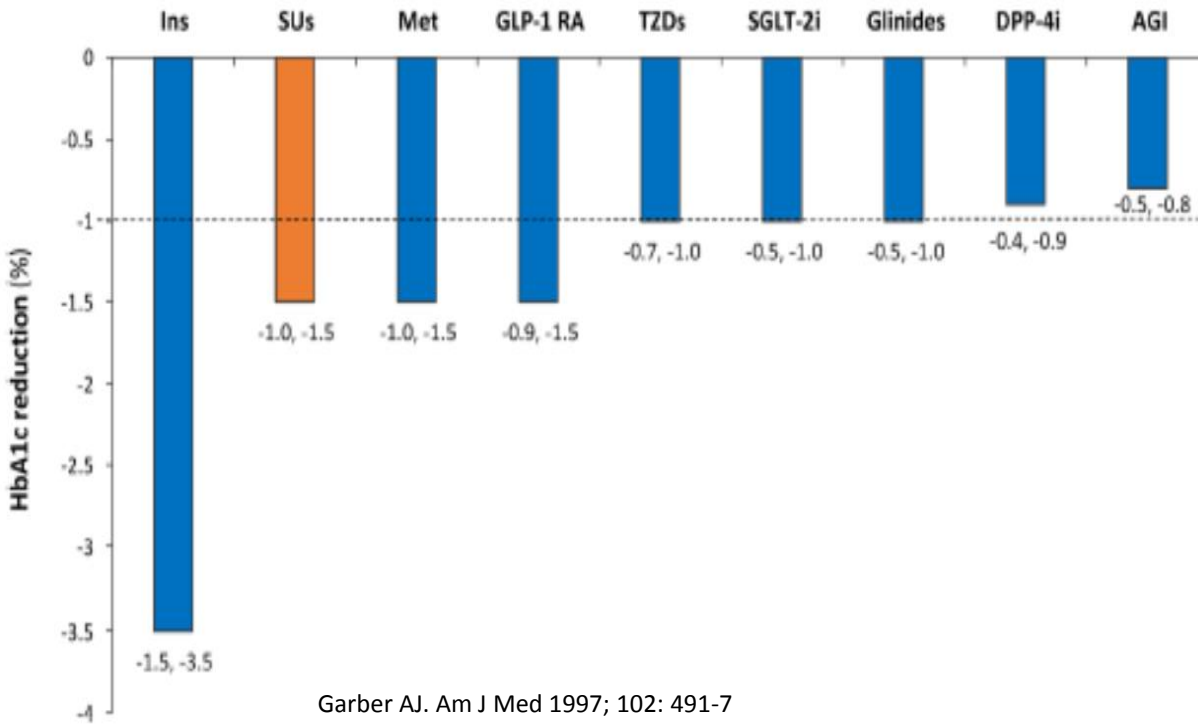
CÁC NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐTĐ

B. CÁC NHÓM THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐTĐ ĐƯỜNG UỐNG

Nhóm	Tên thuốc	Cơ chế tác động	Nhóm	Tên thuốc	Cơ chế tác động
Sulfonylurea	Glyburide Glipizide Glimepiride	*Tăng tiết insulin bởi tế bào beta đảo tụy *Tăng nhạy cảm insulin ngoại biên	Ức chế alpha-Glucosidase	Acarbose Miglitol	* Làm chậm tiêu hóa đường sau bữa ăn
Glinide	Repaglinide Nateglinide Methiglinide	*Tăng tiết insulin; cho tác dụng nhanh và đảo thải nhanh.	Ức chế DPP-4	Sitagliptin	*Tăng tiết insulin *Giảm tiết glucagon *Làm chậm quá trình tiêu hóa
Glitazone	Pioglitazone Rosiglitazone	*Giảm đề kháng insulin *Tăng nhạy cảm insulin ở cơ và mô mỡ		Saxagliptin	
Biguanide	Metformin	*Tăng nhạy cảm insulin ngoại biên và sử dụng glucose *Giảm tạo glucose ở gan	Đồng vận GLP-1	Exenatide Liraglutide	*Tăng tiết insulin *Giảm tiết glucagon *Làm chậm tiêu hóa *Tăng chức năng tế bào beta
Ức chế SGLT-2	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	Ức chế tái hấp thu glucose ở thận	Chủ vận Amylin	Pramlintide	*Giảm tiết glucagon *Làm chậm tiêu hóa *Tăng chức năng tế bào beta

METFORMIN

➤ Thuốc đường uống giảm HbA1c tốt



➤ Kiểm soát tốt Lipid máu

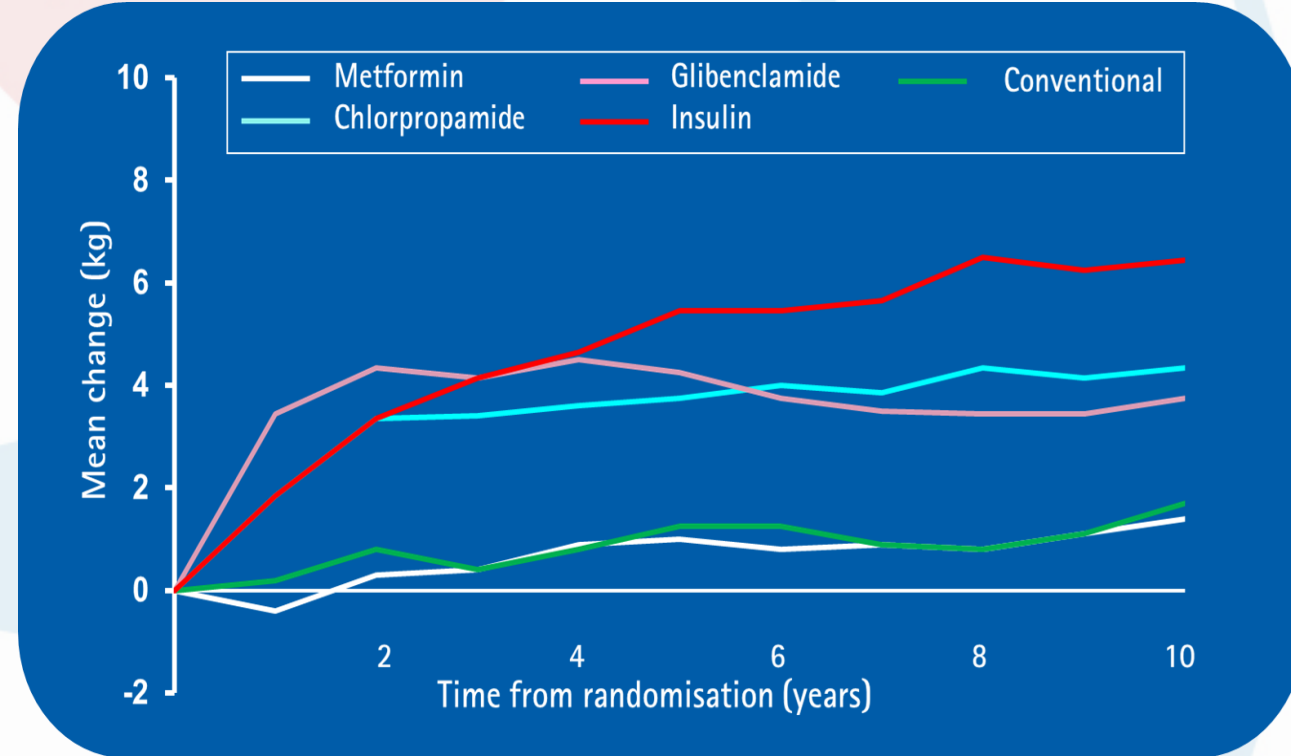
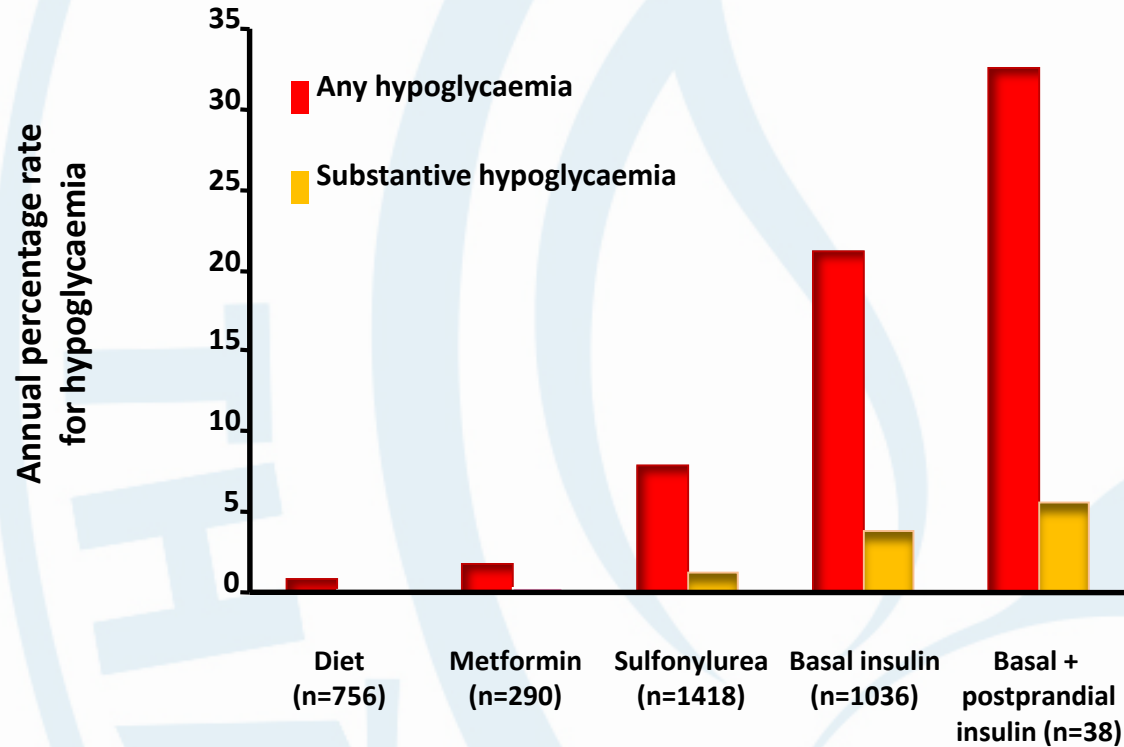
	Sự thay đổi có ý nghĩa với metformin (95% CI)	p
HbA _{1c} (%)	-0.74 (-0.84 to -0.65)	<0.00001
Triglycerides (mmol/L)	-0.13 (-0.21 to -0.04)	0.003
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	-0.26 (-0.34 to -0.18)	<0.0001
LDL-cholesterol (mmol/L)	-0.22 (-0.31 to -0.13)	<0.00001
HDL-cholesterol (mmol/L)	+ 0.01 (-0.02 to -0.03)	0.50

Wulffele MG et al. J Intern Med 2004;256:1-14

METFORMIN

➤ Không hạ đường huyết

➤ Không tăng cân



Wright AD et al. *J Diabetes Complications* 2006;20:395-401

UKPDS 34. *Lancet* 1998;352:854-65

METFORMIN

➤ Giảm biến chứng trên tim mạch do ĐTĐ

➤ Chi phí điều trị thấp

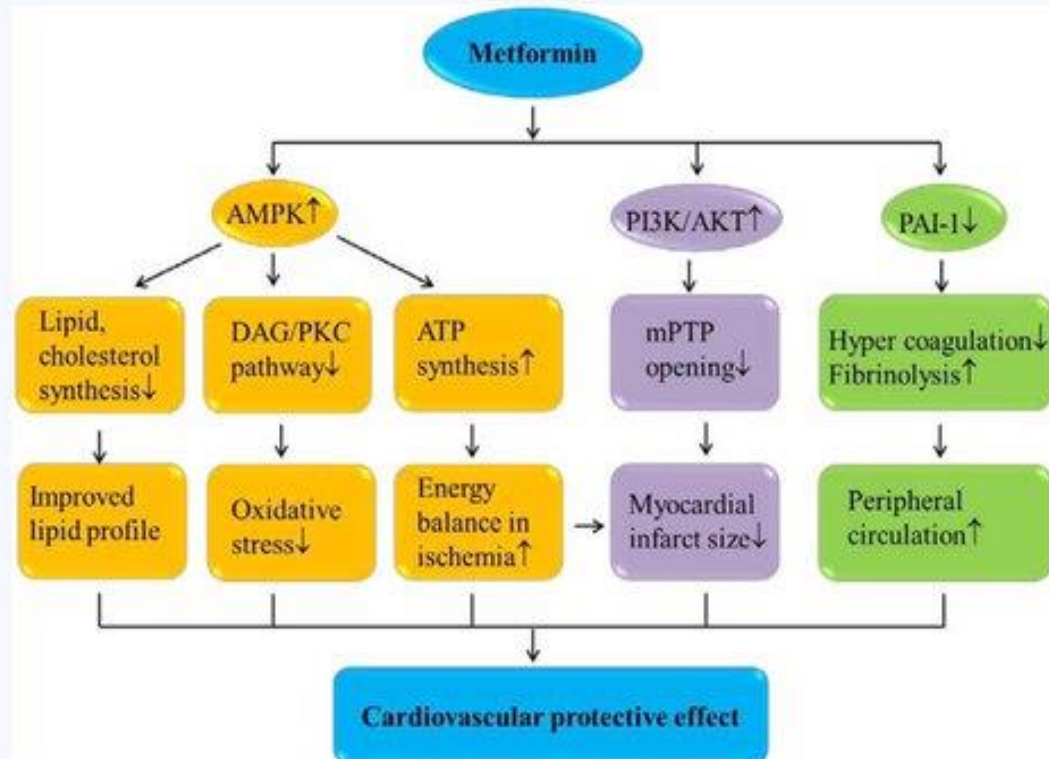
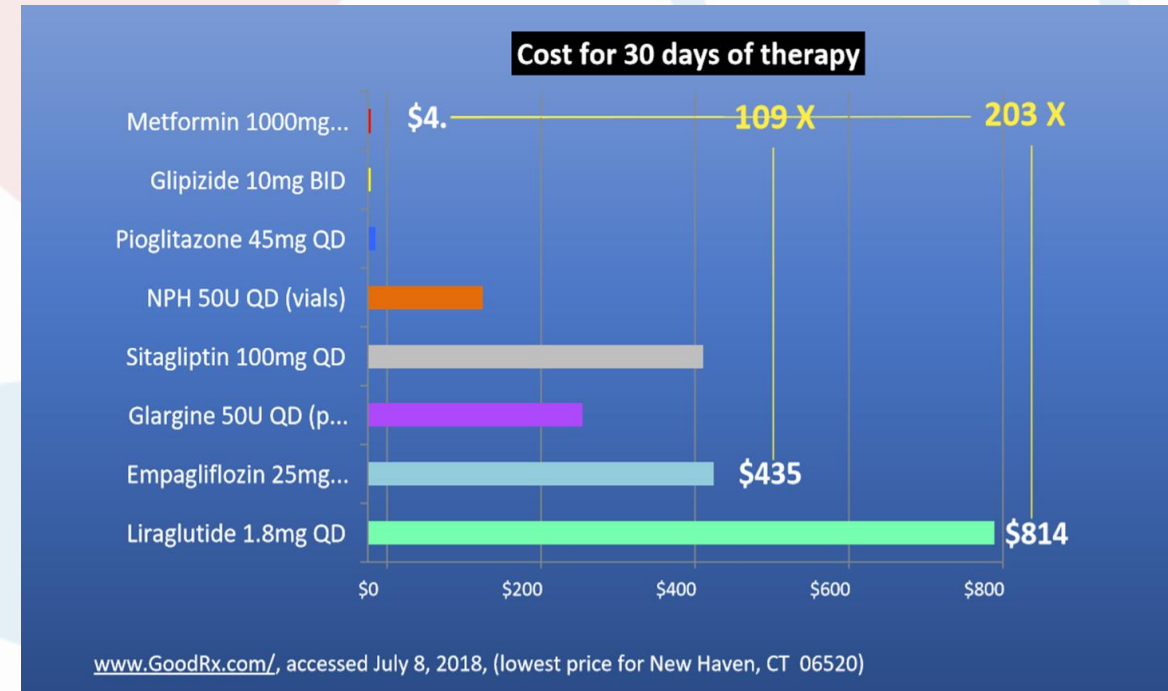


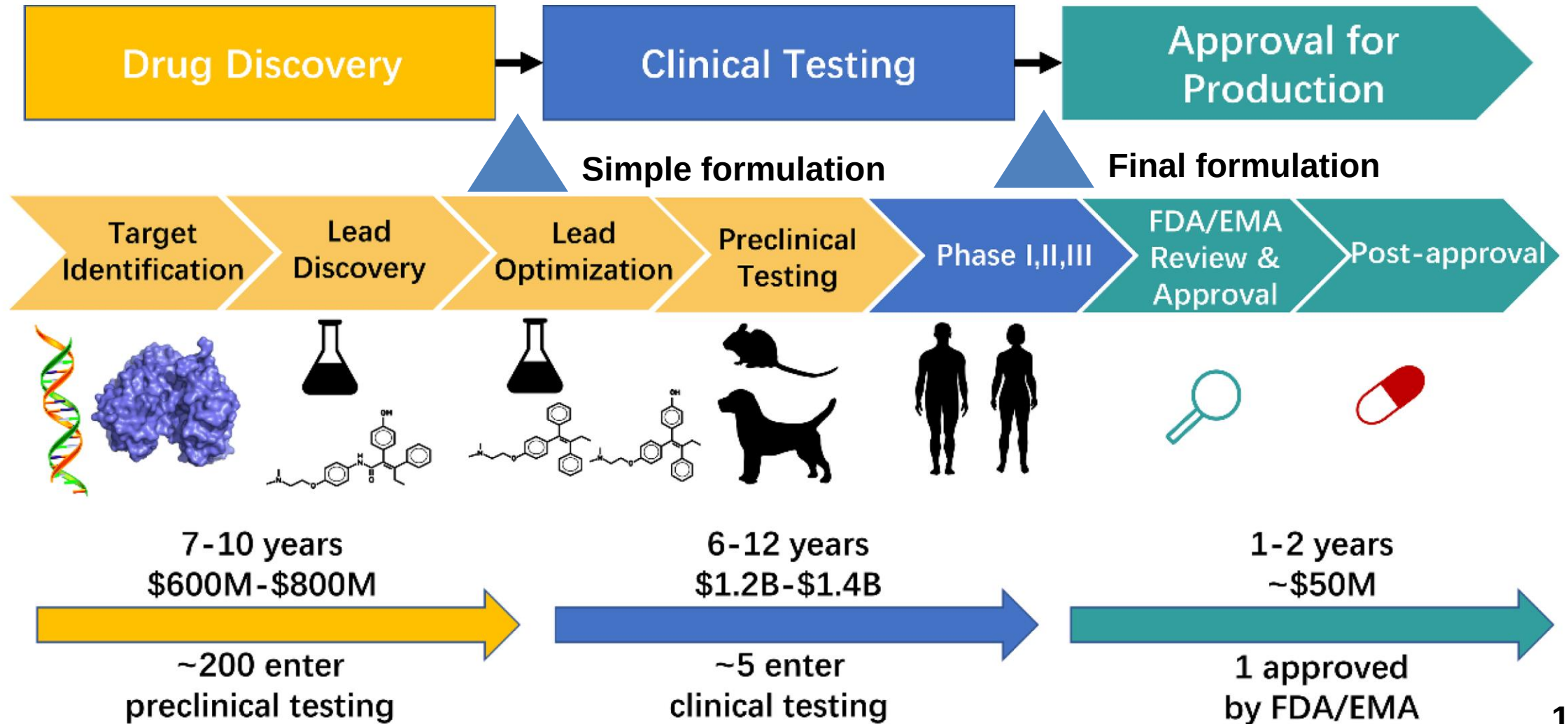
Figure 1 Molecular targets and mechanisms of metformin effect on cardiovascular protection. AMPK activation mediated by metformin treatment improves lipid profile, energy balance and decreases oxidative stress. Metformin is also shown to decrease myocardial infarct size through PI3K/AKT activation, and increase peripheral blood circulation by decreasing PAI-1. These properties of metformin may contribute to its positive impact on cardiovascular protection.

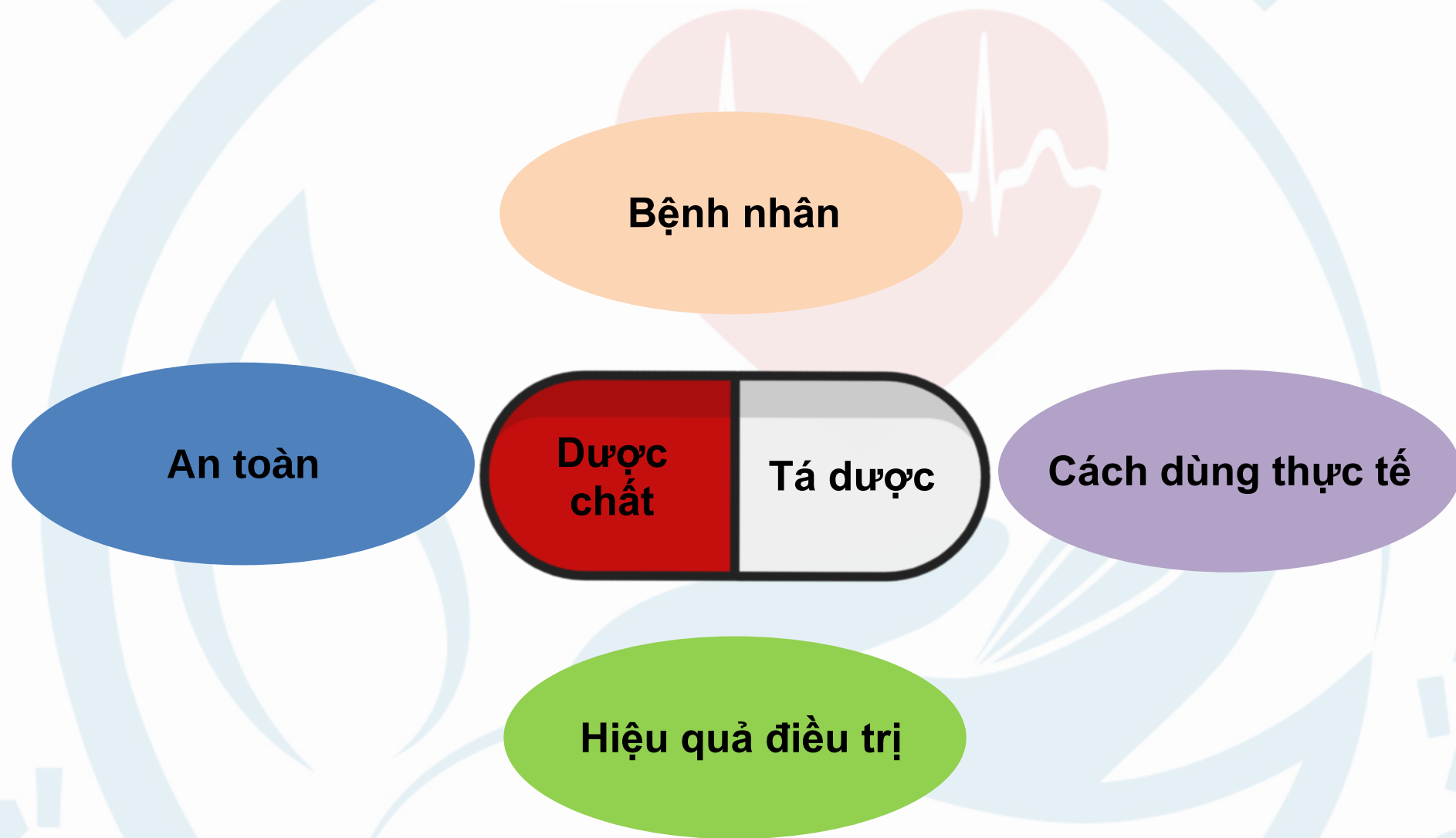




Ưu – nhược điểm các dạng bào chế thuốc ĐTĐ

❖ **Thuốc:** sản phẩm cuối cùng có chứa dược chất và các tá dược dùng cho người nhằm mục đích phòng bệnh, chẩn đoán bệnh, chữa bệnh, điều trị bệnh, giảm nhẹ bệnh, điều chỉnh chức năng sinh lý cơ thể người bao gồm thuốc hóa dược, thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm. (Kết hợp giữa Luật Dược 2016 và FDA)





C. DẠNG BÀO CHẾ CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐTĐ ĐƯỜNG UỐNG

Dạng bào chế	Đặc điểm	Ví dụ
Immediate Release (IR)	Dạng truyền thống phóng thích lập tức	Đại đa số các dạng thuốc viên trong ĐTĐ
Extended-Release (ER or XR)	Phóng thích kéo dài có thể bao gồm cả SR và CR	
Sustained Release (SR)	Phóng thích kéo dài nhưng không kiểm soát nồng độ thuốc trong máu	Vildagliptin 100 mg Metformin 500 mg Metformin 500 mg + Repaglinide 2 mg...
Controlled Release (CR)	Phóng thích kéo dài và kiểm soát nồng độ thuốc trong máu	
Delayed-Release (DR)	Phóng thích muộn hay viên bao tan trong ruột	Metformin 500 mg

C. CÁC RÀO CẢN CHÍNH CHO THUỐC ĐTĐ ĐƯỜNG UỐNG

❖ Rào cản sinh lý:

- Màng ruột non người là một màng bán thấm bao gồm các tế bào sắp xếp chặt chẽ và chất nhầy → Giảm hấp thu thuốc và cho phép sự đào thải thuốc

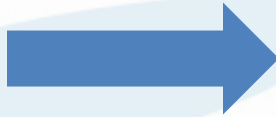
❖ Sự tồn tại của các enzym phân hủy:

- Pepsin, trypsin, chymotrypsin & carboxypeptidases từ tuyến tụy hoặc các enzyme phân hủy insulin tồn tại trong ống tiêu hóa sẵn sàng phân hủy hoạt chất

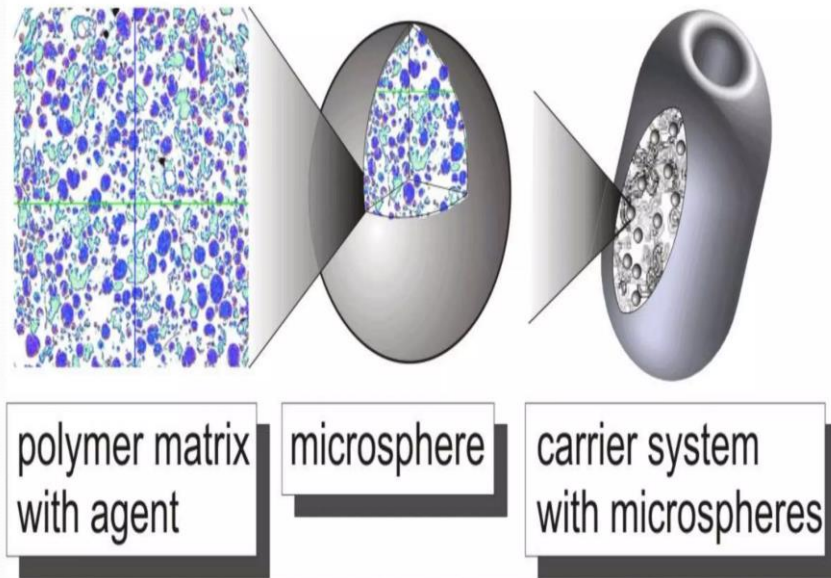


- Sử dụng các chất làm tăng tính thấm (acid béo, chất diện hoạt,...)
- Bao phim (các polymer Eudragit, HPMC...)
- Sử dụng protease inhibitors (trypsin/chymotrypsin inhibitors...)
- Bao bọc hoạt chất trong các hệ polymer (PLGA, alginate...)
- Chất bám dính lên chất nhầy của màng ruột non (chitosan, PMAA...)
- Các hệ tải thuốc mới dạng nano (liposome, niosome...)

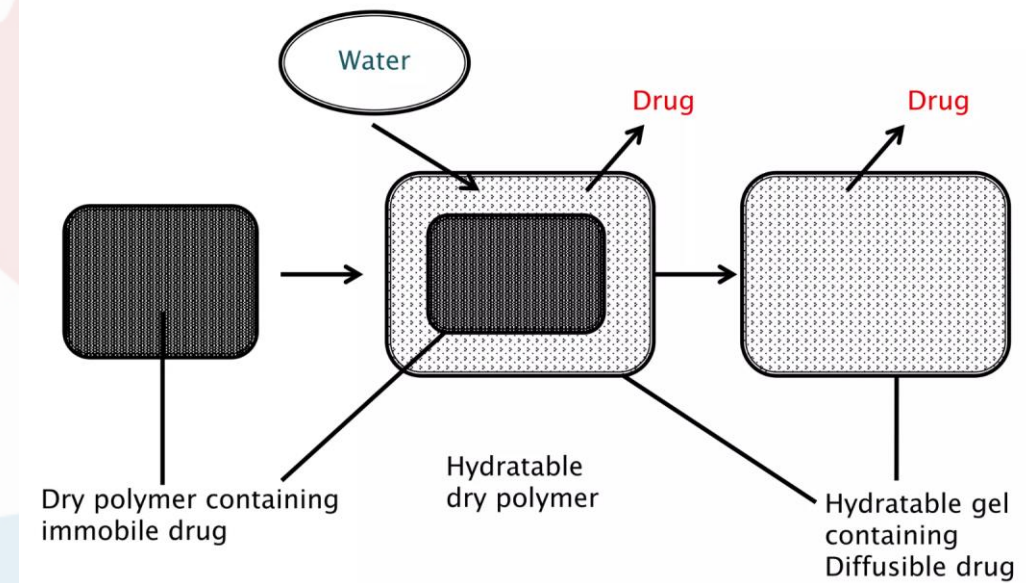
C. ƯU ĐIỂM CỦA CÁC DẠNG BÀO CHẾ TRONG ĐTĐ

- Bằng cách kiểm soát tốc độ giải phóng hoạt chất, các đỉnh và thay đổi trong nồng độ thuốc sẽ được giảm
 - Dạng thuốc phóng thích biến đổi thông thường sẽ thay thế cho nhiều hơn 1 liều của dạng thuốc truyền thống
 - Giảm tần suất sử dụng giúp bệnh nhân tuân thủ tốt hơn chế độ điều trị và thuận tiện hơn trong thời điểm sử dụng thuốc (sáng sớm hoặc đêm khuya)
 - Giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa và do nồng độ thuốc sẽ ở trong khoảng trị liệu lâu hơn → ít tác dụng phụ hơn
 - Giảm thời gian chăm sóc, dùng thuốc hay theo dõi bệnh nhân
- 
- ✓ Giảm giao động nồng độ thuốc trong máu
 - ✓ Giảm tần suất sử dụng thuốc
 - ✓ Cải thiện mức độ tuân thủ và sự hài lòng của bệnh nhân (patient compliance)
 - ✓ Giảm tác dụng phụ
 - ✓ Giảm chi phí điều trị

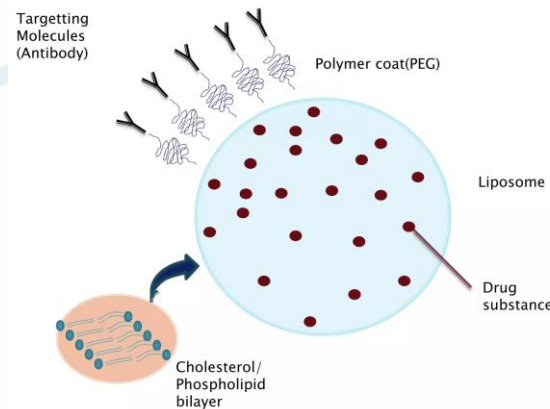
C. CẤU TRÚC CỦA DẠNG BÀO CHẾ PHÒNG THÍCH BIẾN ĐỔI



Bao phim hoặc tạo vi hạt



Sử dụng hệ polymer



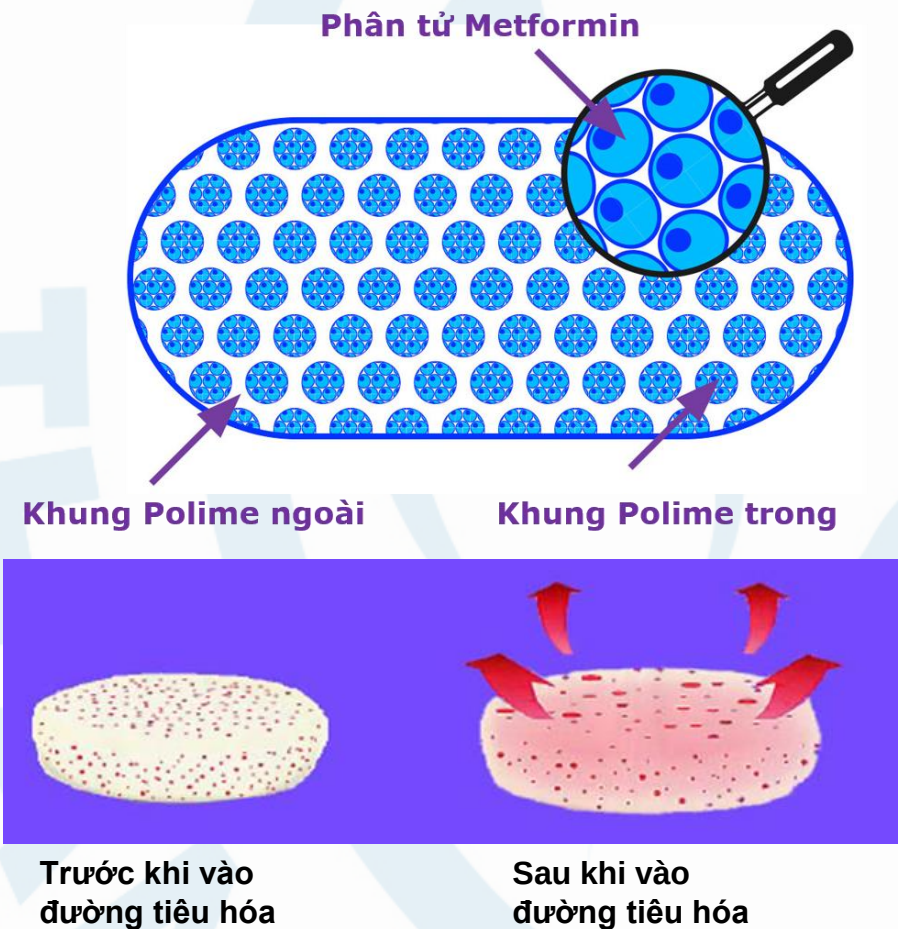
Sử dụng hệ dẫn thuốc dạng nano

METFORMIN: 100 năm từ khi phát minh 1922



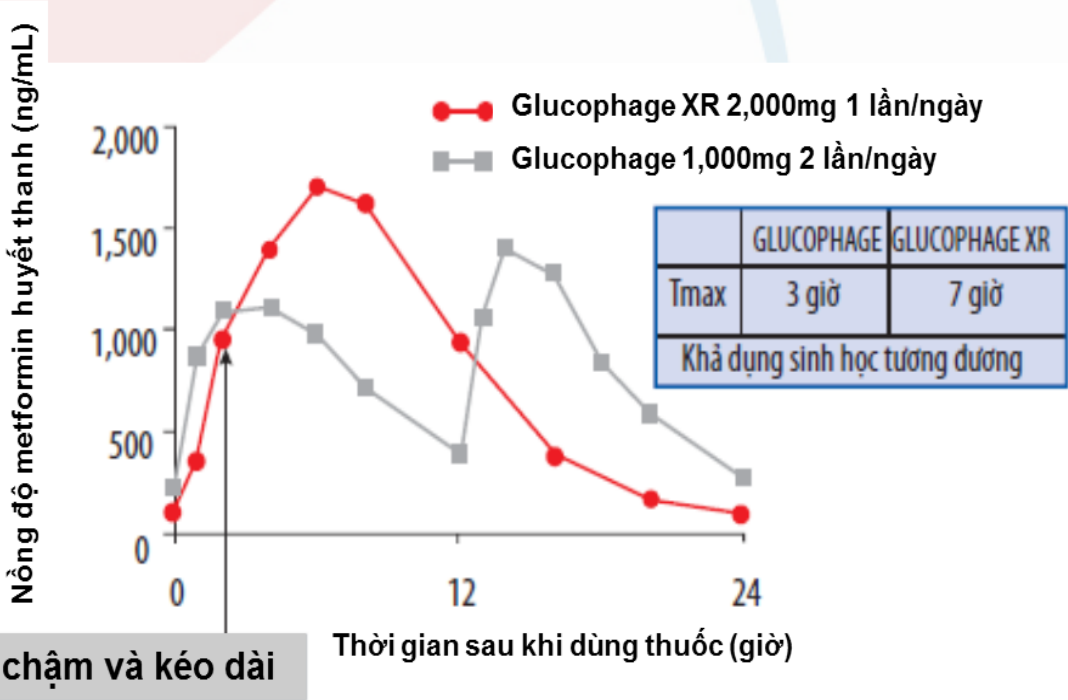
Công nghệ bào chế: phóng thích thuốc kéo dài (XR)

Glucophage XR: Hệ thống khuếch tán Gelshield®

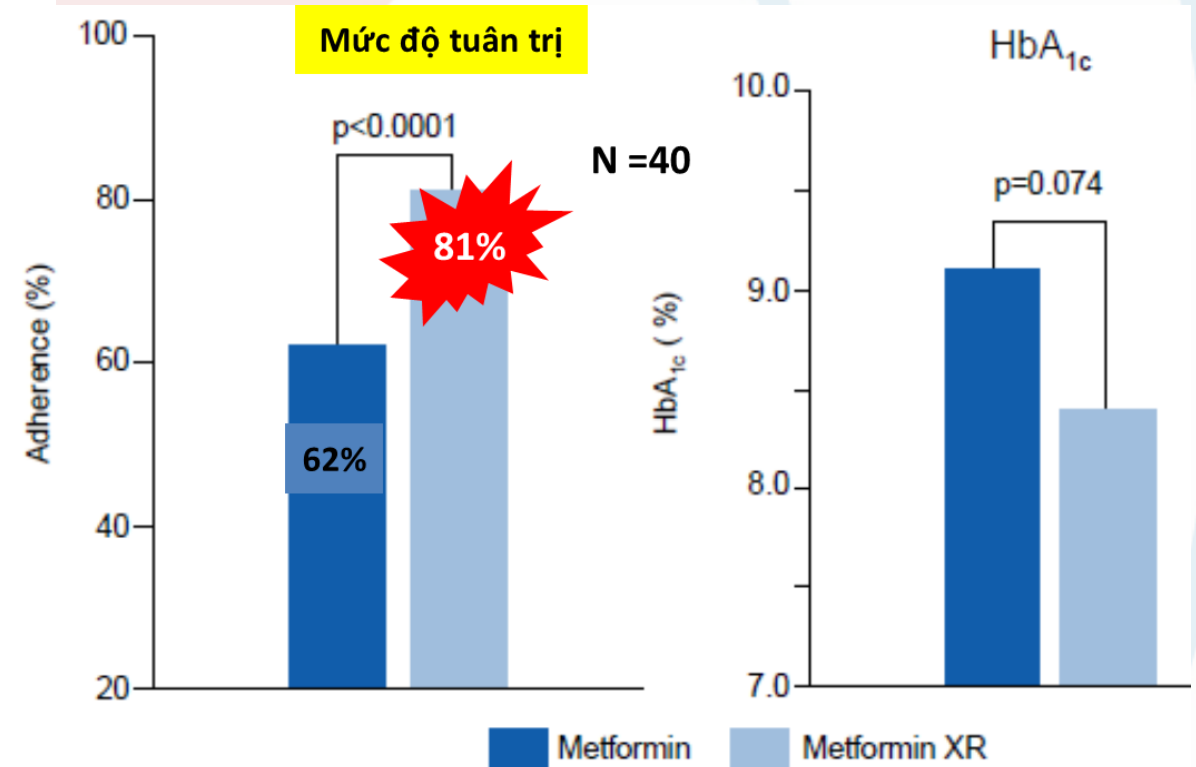
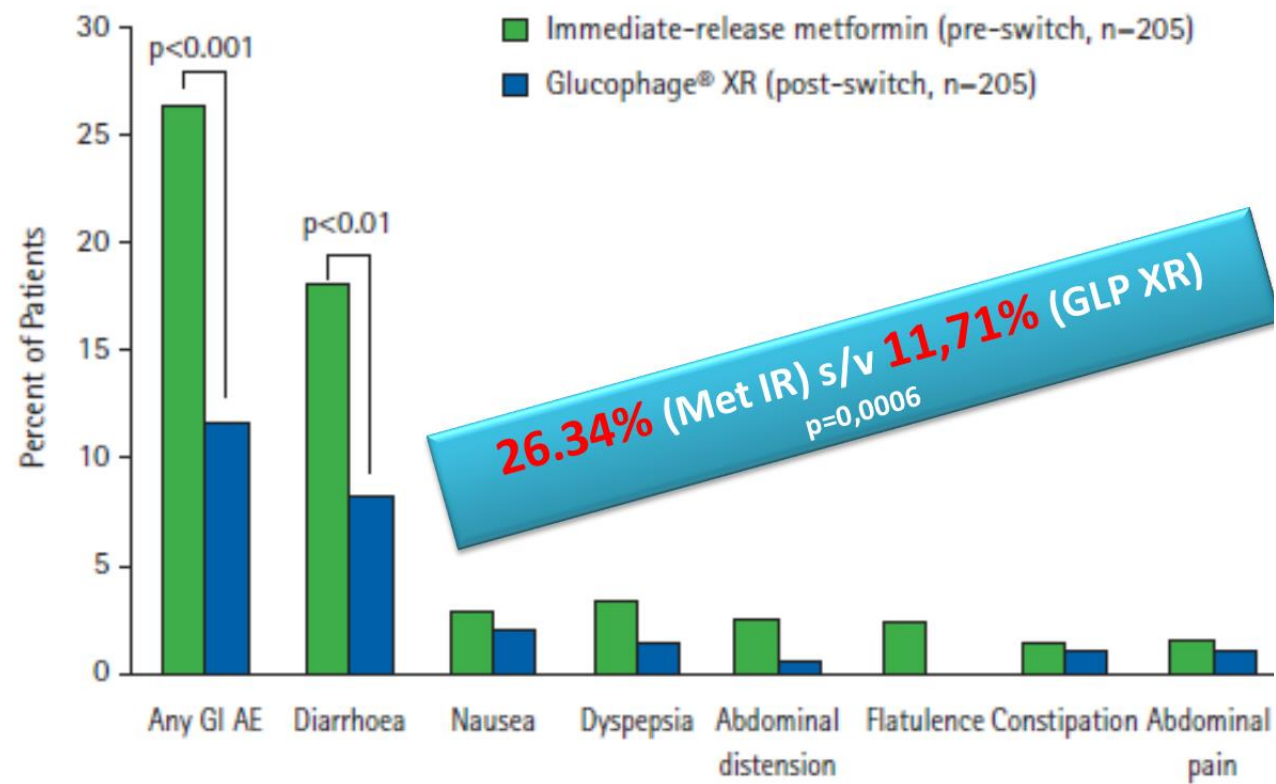


TLTK: Timmins P. Clin Pharmacokinet 2005; 44:721-729

Kiểm soát sự phóng thích ổn định kéo dài của metformin

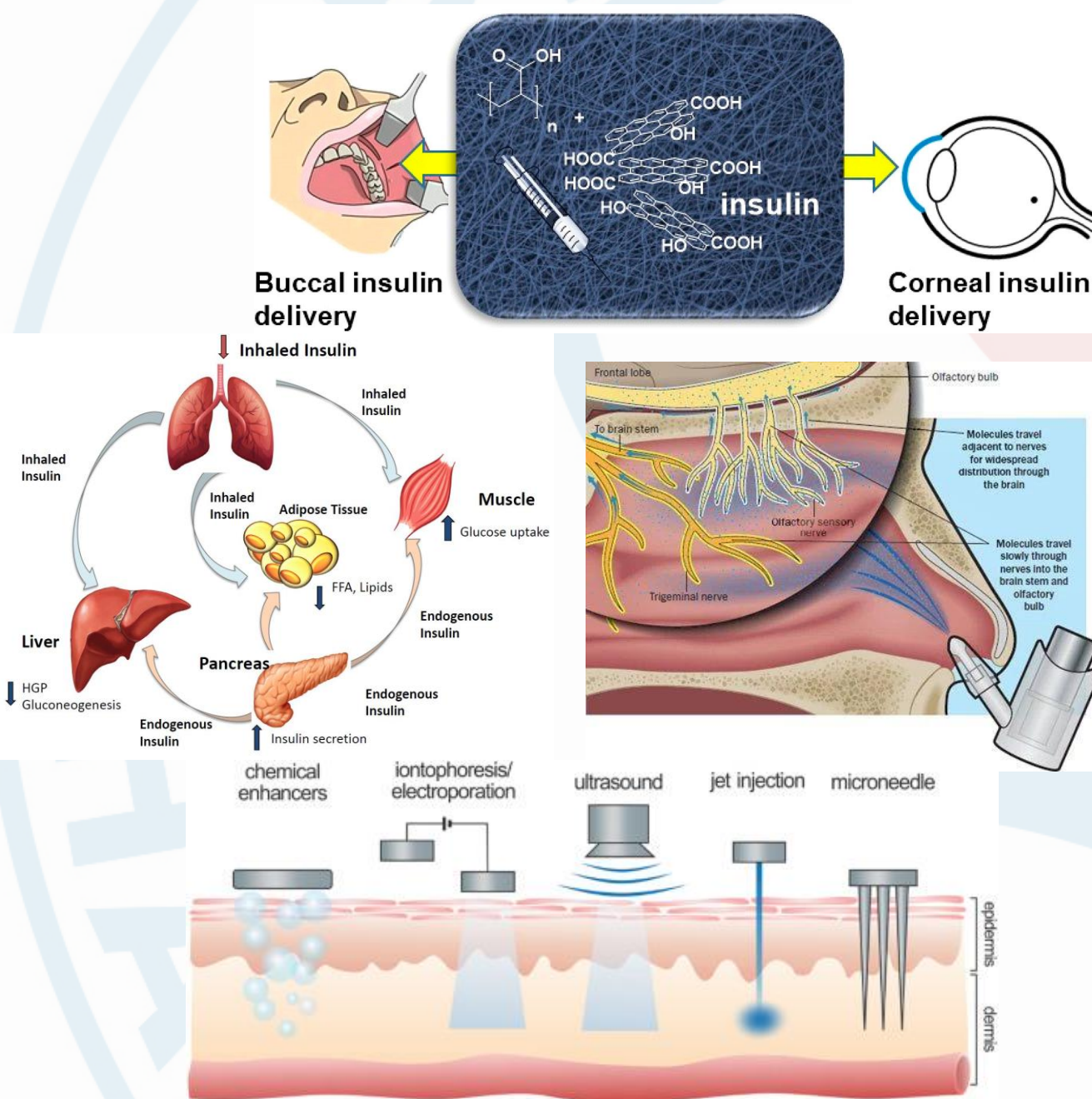


METFORMIN DẠNG PHÓNG THÍCH KÉO DÀI LÀM GIẢM TÁC DỤNG PHỤ TRÊN ĐƯỜNG TIÊU HÓA, TĂNG TỈ LỆ TUÂN TRÌ





Xu hướng phát triển trong tương lai



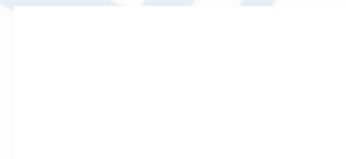
Company	Name	Product	Action	Development phase
Access Pharmaceuticals, Inc	CobOral™ Insulin	Coated insulin-loaded nanoparticles	Short	Preclinical
Aphios Corporation	APH-0907	Nanoencapsulated insulin/biodegradable polymer nanospheres	Short	Preclinical
Biocon/Bristol-Myers Squibb	IN-105	Conjugated insulin	Short	II
Diabetology Ltd	Capsulin™ OAD	Insulin with delivery system Axxess™	Short	II
Diasome Pharmaceuticals, Inc	HDV-Insulin	Hepatic-directed vesicle-insulin (nanocarrier)	Short	III
Emisphere Technologies, Inc	Eligen® Insulin	Insulin with chemical delivery agents (Eligen®)	Short	I
Jordanian Pharmaceutical Manufacturing Co PLC	JPM Oral Insulin	Liquid delivery system with insulin chitosan nanoparticles		I

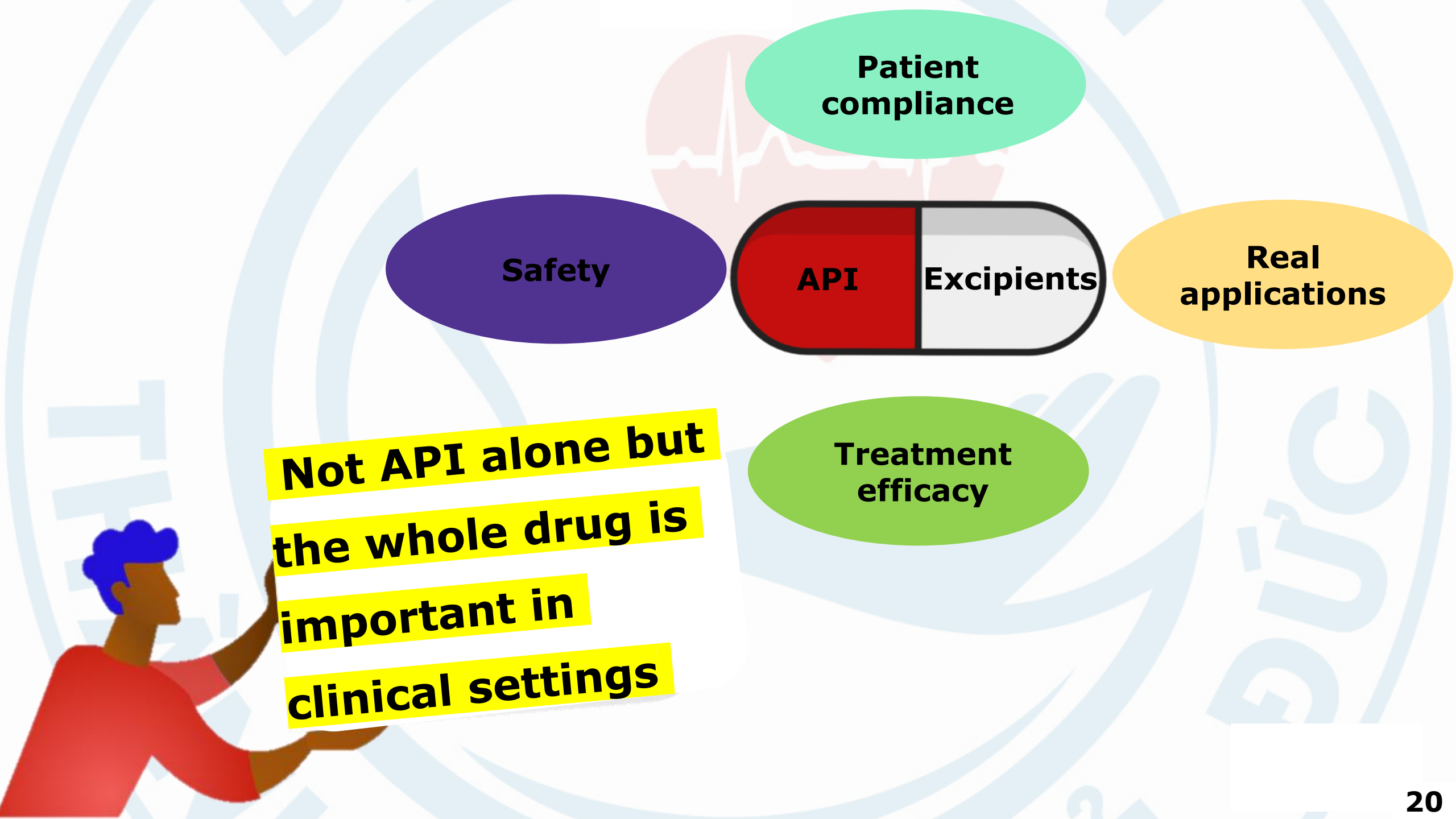
1. Phát triển các đường dẫn thuốc mới

2. Phát triển các hệ thống dẫn thuốc mới dạng nano



Kết luận



The diagram features a central capsule divided into a red 'API' half and a grey 'Excipients' half. Surrounding this are four ovals: 'Patient compliance' (teal) at the top, 'Safety' (purple) to the left, 'Real applications' (yellow) to the right, and 'Treatment efficacy' (green) at the bottom. A person with blue hair and a red shirt is holding a sign in the bottom left. The background includes faint circular patterns and a heart with an ECG line.

**Patient
compliance**

Safety

API

Excipients

**Real
applications**

**Treatment
efficacy**

**Not API alone but
the whole drug is
important in
clinical settings**

CẢM ƠN VÌ ĐÃ CHÚ Ý LẮNG NGHE!!!

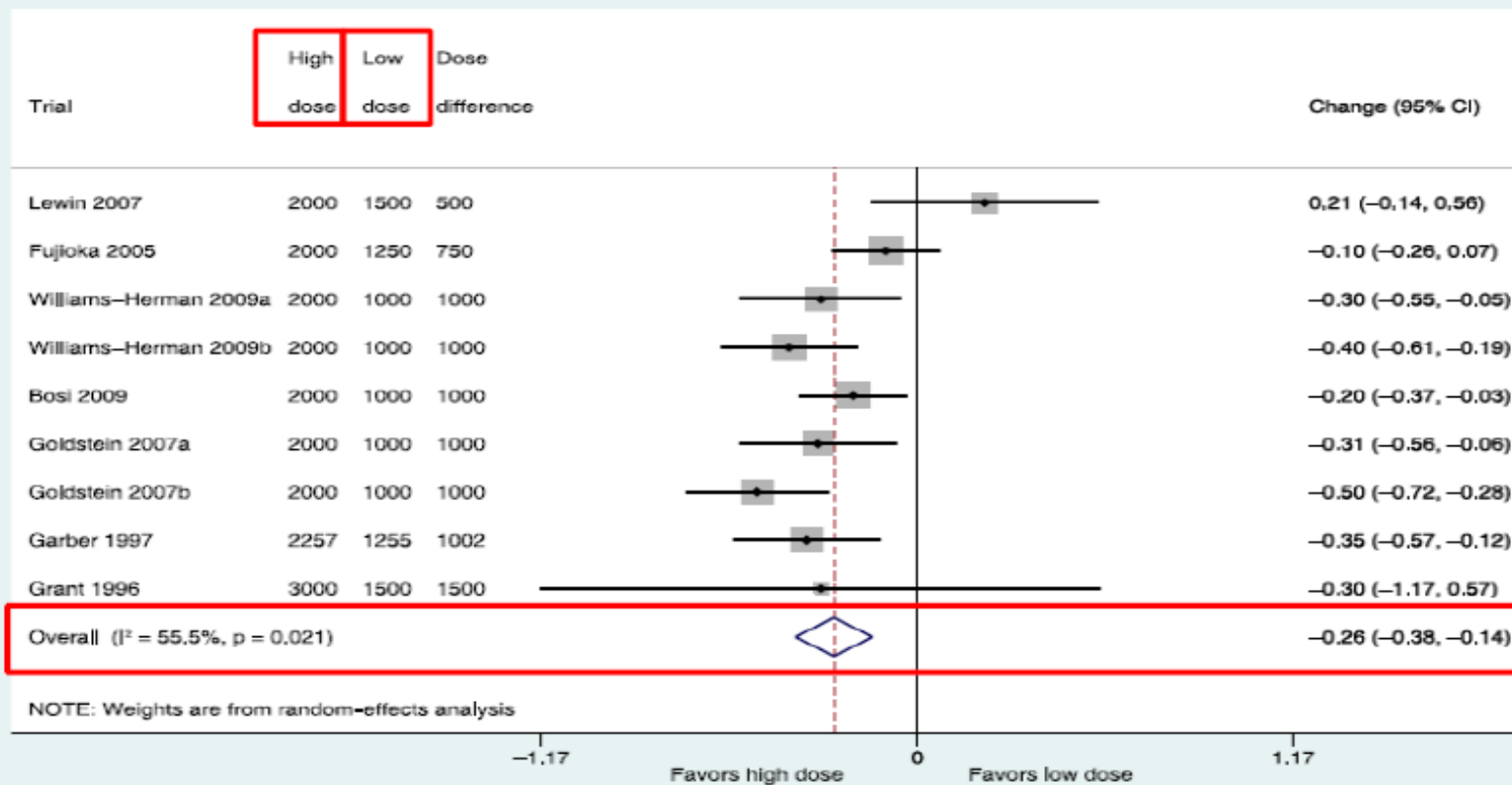
“

KINDNESS

*never goes
out of
fashion.*

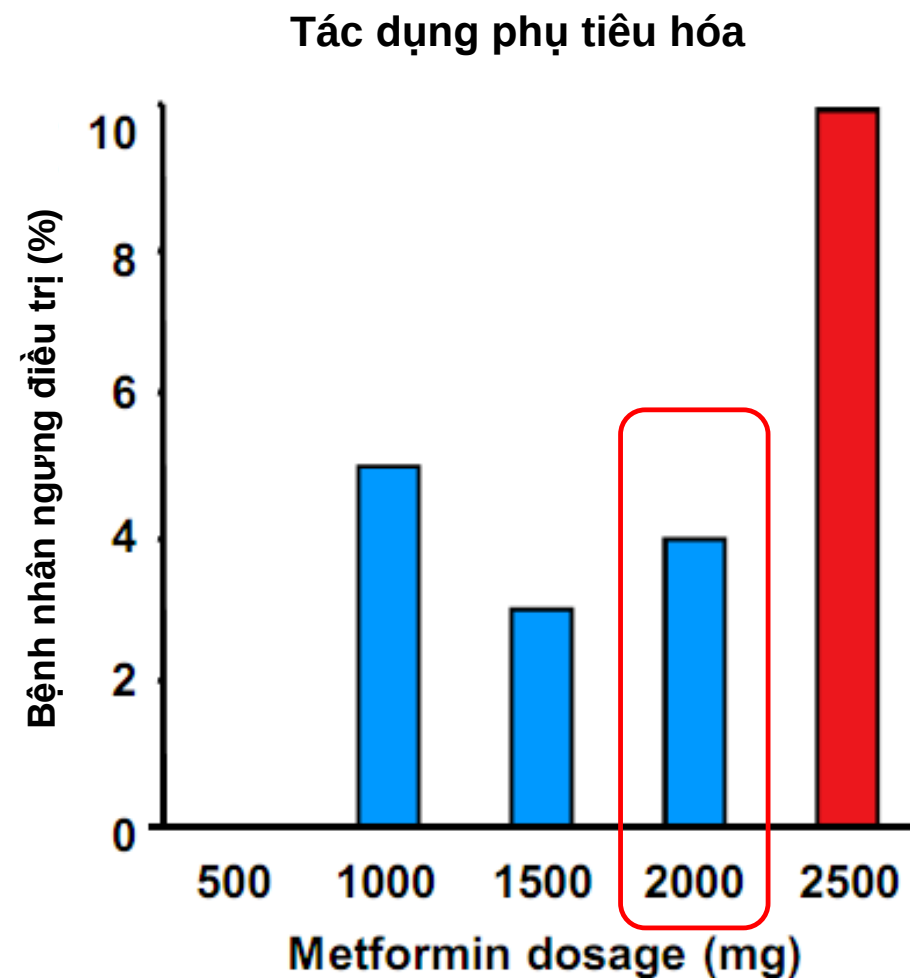
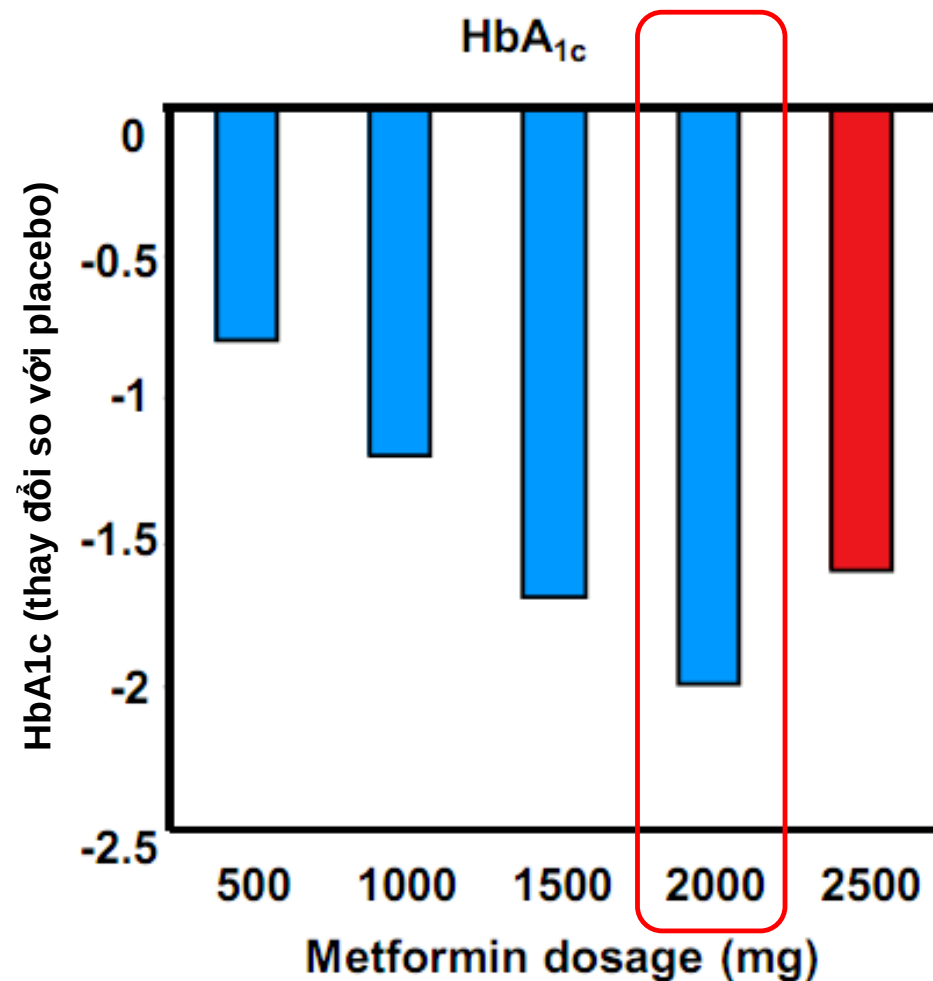
METFORMIN: Liều sử dụng tối ưu cho hiệu quả cao nhất, ít tác dụng phụ nhất

Metformin 2000 mg/ngày: Hiệu quả kiểm soát ĐH tối ưu



Liều cao hơn (>1500mg) Metformin giảm thêm 0.26% HbA1c ($p < 0.0001$)

METFORMIN: Liều sử dụng tối ưu cho hiệu quả cao nhất, ít tác dụng phụ nhất



METFORMIN

• Giảm đề kháng Insulin



Tác dụng Metformin - giảm nguy cơ tim mạch

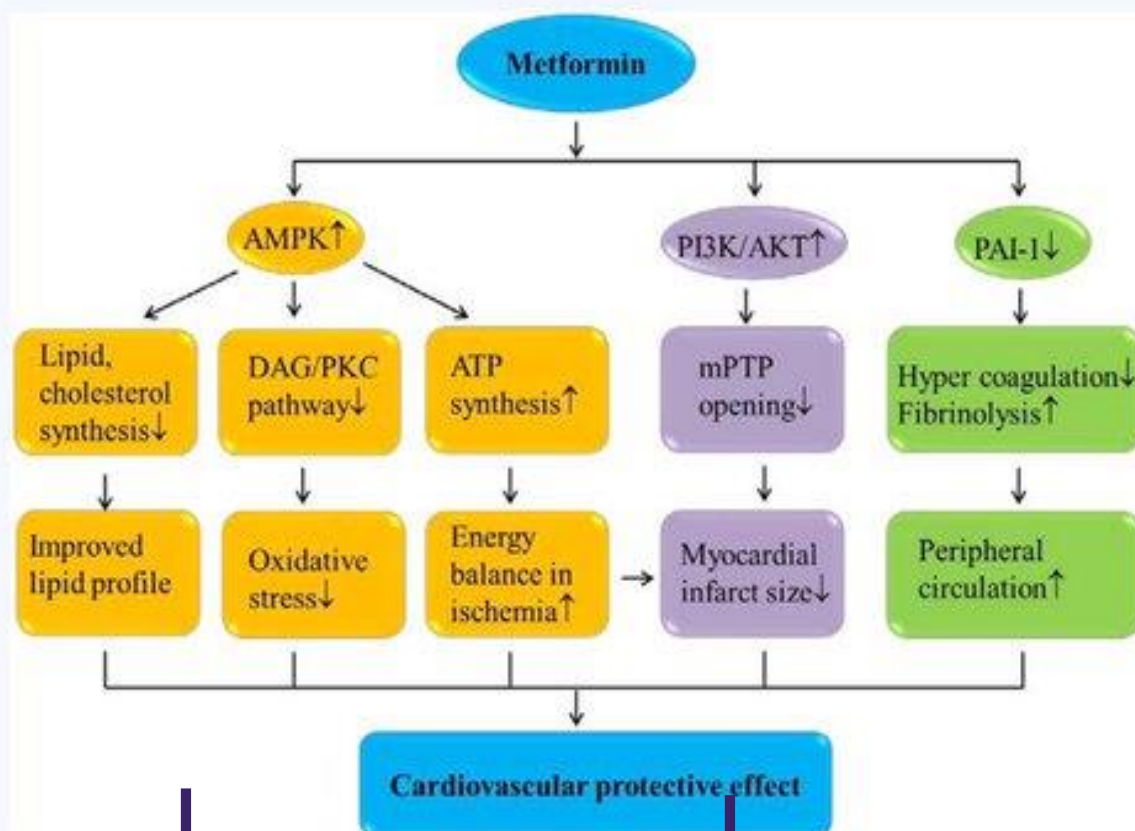


Figure 1 Molecular targets and mechanisms of metformin effect on cardiovascular protection. AMPK activation mediated by metformin treatment improves lipid profile, energy balance and decreases oxidative stress. Metformin is also shown to decrease myocardial infarct size through PI3K/AKT activation, and increase peripheral blood circulation by decreasing PAI-1. These properties of metformin may contribute to its positive impact on cardiovascular protection.

3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU

- **Nghiên cứu Digami 2:** Sử dụng Metformin trên BN ĐTĐ có nhồi

Metformin (200/981)*

Death (33/173)**

CV Death (24/139)**

**Death
/reinfarction/stroke (56/304)****

Reinfarction/stroke (28/176)**

Sulfonylureas (268/913)*

Death (51/155)**

CV Death (41/122)**

Death/reinfarction/stroke (80/280)**

Reinfarction/stroke (40/164)**

Insulin (690/491)*

*No of patients**No of endpoints

Death (134/72)**

Hazard ratio (95%CI)

0.91 (0.61-1.34)

0.93 (0.60-1.43)

0.78 (0.58-1.04)

0.63 (0.42-0.95)

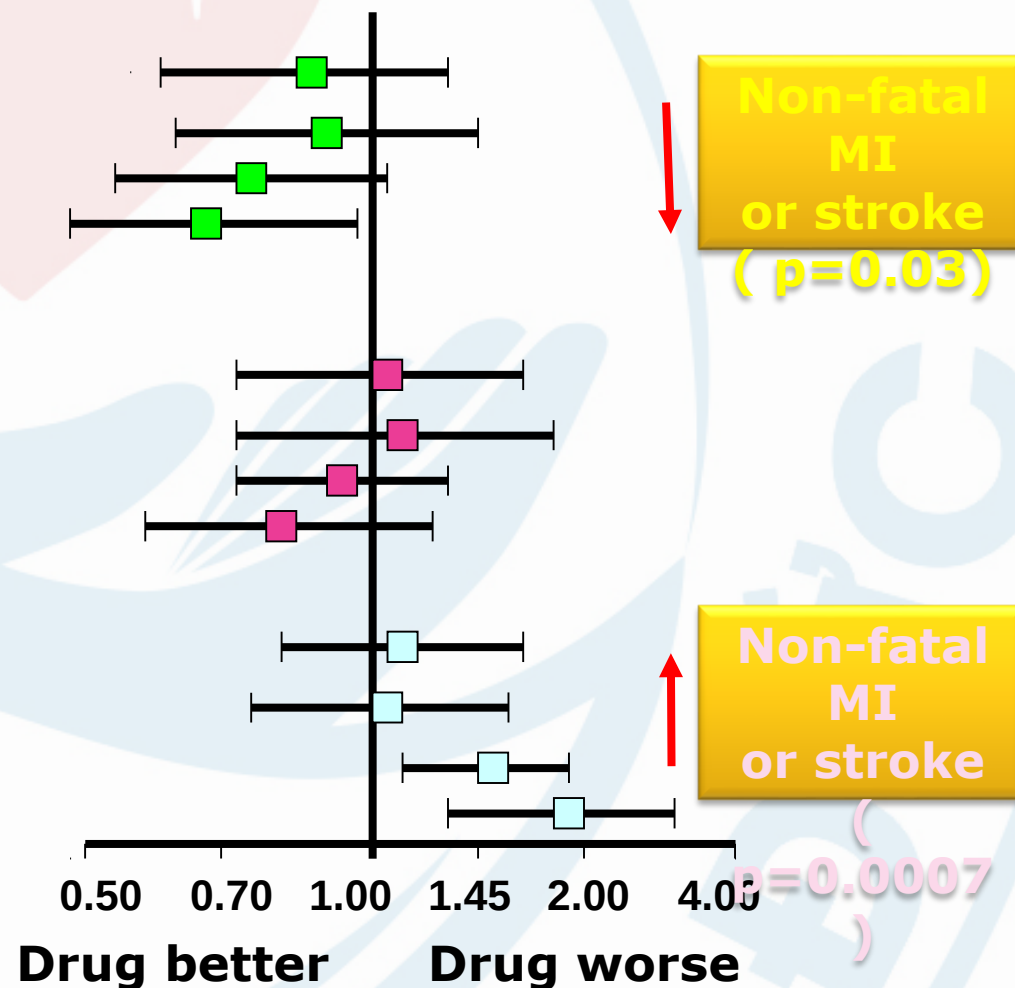
1.08 (0.78-1.50)

1.15 (0.80-1.64)

0.93 (0.73-1.20)

0.81 (0.57-1.14)

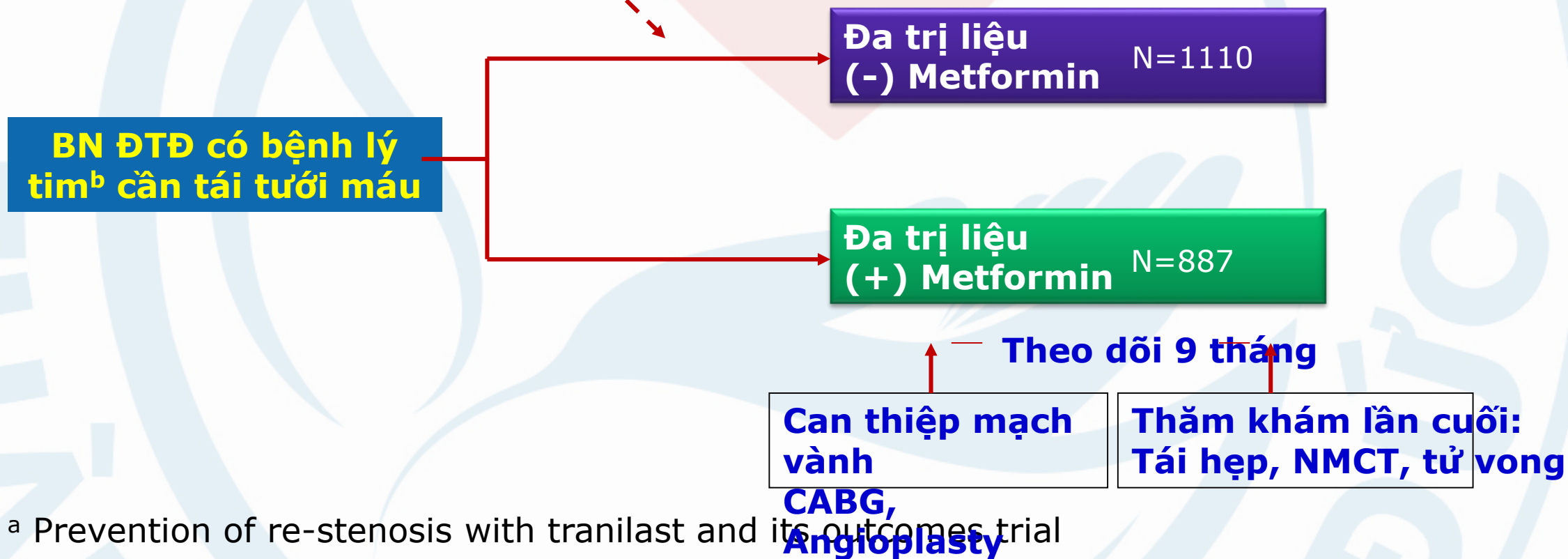
1.12 (0.83-1.51)



3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU

- **Nghiên cứu Presto:** Lợi ích của BN ĐTĐ sau can thiệp mạch vành

Phân tích hồi cứu

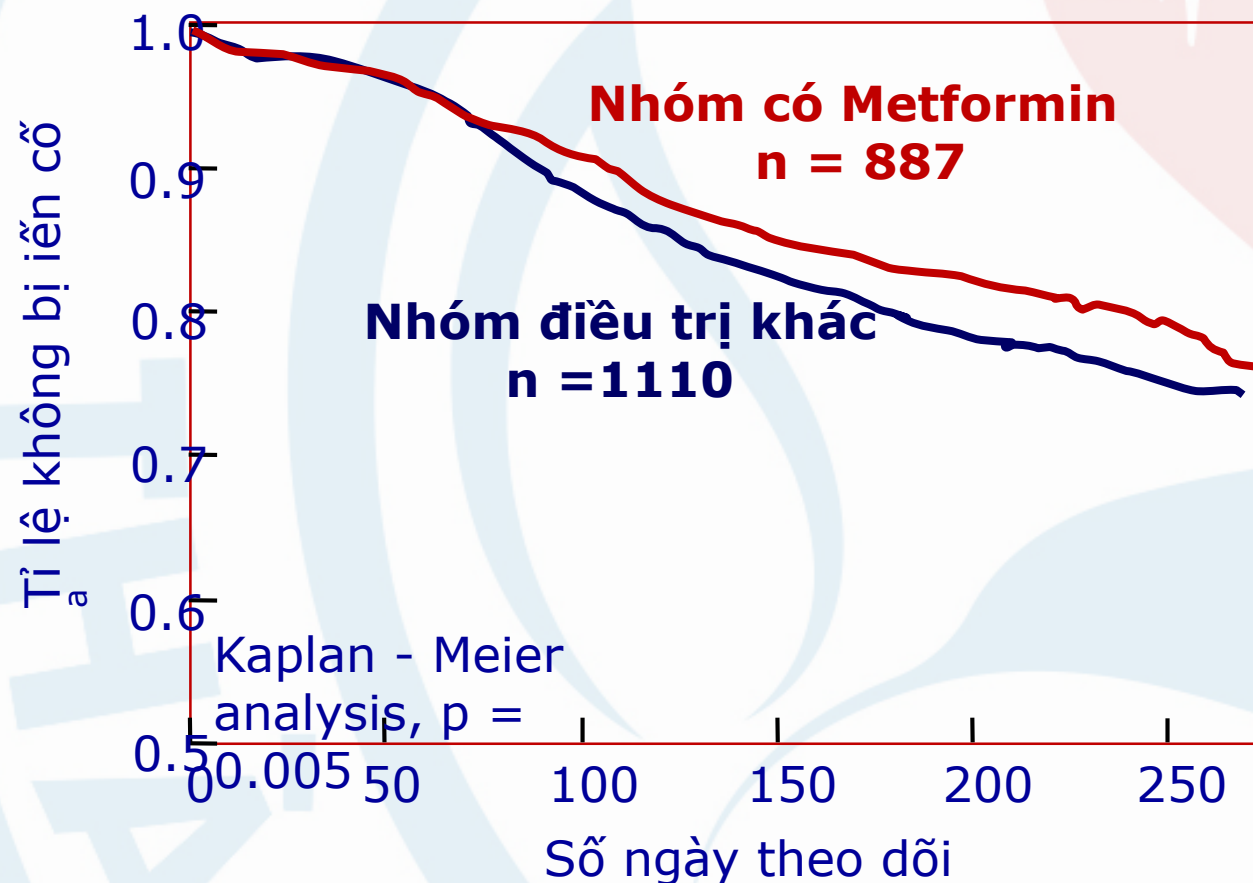


^a Prevention of re-stenosis with tranilast and its outcomes trial

^b Previous MI (40%), previous PCI (55%), unstable angina (64%), CHF (11%)

3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU

- **Nghiên cứu Presto:** Lợi ích của BN ĐTĐ sau can thiệp mạch vành



Từng biến cố		
	Metformin	Khác
Tử vong	1%	3%*
NMCT	1%	3%*
Can thiệp mạch vành	20%	22%

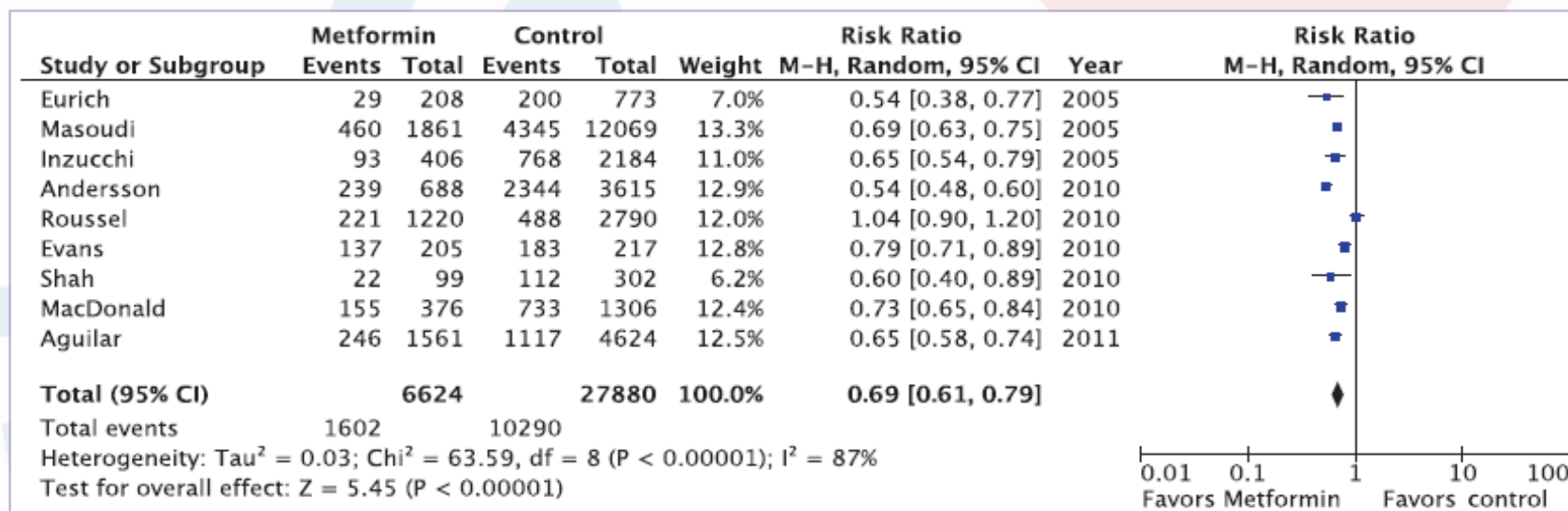
→ Metformin giảm các biến cố tim mạch trên bn ĐTĐ tít 2 sau can thiệp mạch vành

* Gồm tái tạo MM, NMCT và tử vong

3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU

- Metformin an toàn trên BN ĐTĐ mắc suy tim

Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients with Diabetes Mellitus and heart failure Systematic Review of Observational studies involving 34 000 patients



→ Giảm tử vong mọi nguyên nhân: 23% so với 37% (pooled adjusted risk estimates: 0.80; 0.74-0.87; $p < 0.001$)

Phân tích các nghiên cứu cho thấy:

- Không tăng tử vong ở nhóm suy tim có giảm EF (**HR 0.91; 0.72–1.14; $P=0.34$**) hay suy tim có bệnh thận mạn (**HR 0.81; 0.64–1.02; $P=0.08$**),
- Giảm tỷ lệ nhập viện do mọi nguyên nhân (**HR 0.93; 0.89– 0.98; $I^2 = 0\%$; $P=0.01$**)
- Không gia tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic và có 1 số NC không ghi nhận trường hợp nào.