



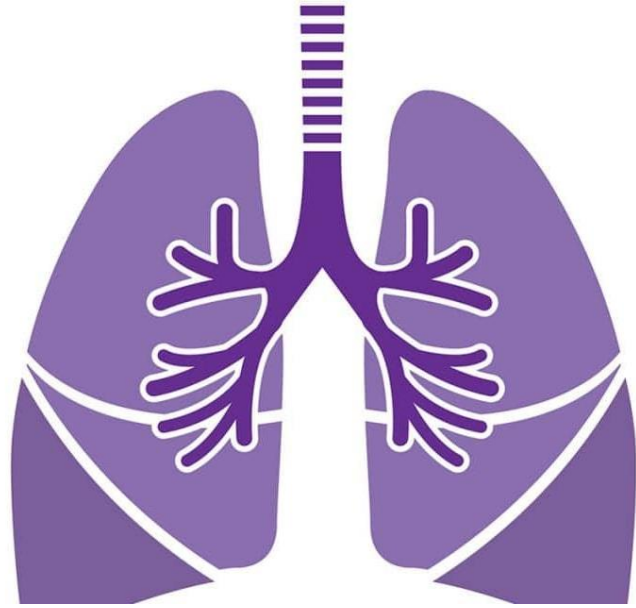
Đơn vị thực hiện



HỘI NGHỊ KHOA HỌC DƯỢC NHÀ THUỐC TP.HCM MỞ RỘNG LẦN THỨ I - 2024



GIẢI PHÁP MỚI CHO ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH (COPD) VỚI LIỆU PHÁP BỘ 3 TRONG 1 BÌNH HÍT



PGS. TS. DS. Nguyễn Tuấn Dũng
Trường Đại học Y Dược TP.HCM

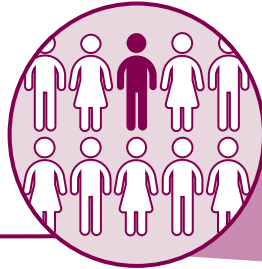
NỘI DUNG

- 1. Hiệu quả & an toàn của các đơn chất & phối hợp**
- 2. Dụng cụ hít MDI công nghệ Aerosphere**
- 3. Phân phối thuốc đến vị trí tác động**



COPD LÀ MỘT TRONG NHỮNG NGUYÊN NHÂN HÀNG ĐẦU GÂY TỬ VONG TRÊN TOÀN THẾ GIỚI

~**392 triệu** bệnh nhân COPD trên thế giới^{1*}



COPD là nguyên nhân phổ biến thứ 2 gây nhập cấp cứu tại một số quốc gia^{2,3}

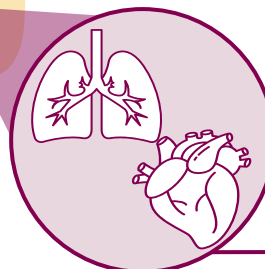


COPD là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ 3 toàn thế giới^{4*}

1. Tim thiếu máu cục bộ
2. Đột quỵ
- 3. COPD**



Bệnh nhân COPD tử vong do cả nguyên nhân hô hấp và không liên quan đến hô hấp, bao gồm các nguyên nhân tim mạch⁵



*In 2019

CV, cardiovascular

1. Adeloje D, et al. Lancet Resp Med 2022;10:447–458; 2. Lane ND, et al. BMJ Open Respir Res 2018;5:e000334; 3. Nardini S, et al. Multidiscip Respir Med 2014;9:46; 4. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed 1 April 2023); 5. Mannino DM, et al. Respir Med 2006;100:115–122

BUD/FORM/GLY AEROSPHERE: LIỆU PHÁP BỘ BA TRONG 1 DỤNG CỤ HÍT¹

ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH (COPD)



ICS (BUD)
budesonide 160 µg

Corticosteroid kháng viêm có hoạt tính glucocorticoid mạnh



LAMA (GLY)
glycopyrronium 7.2 µg

Hoạt chất kháng muscarinic tác dụng dài. Tác dụng giãn phế quản, đặc hiệu tại chỗ



LABA (FORM)
Formoterol fumarat dihydrat 5 µg

Hoạt chất chủ vận beta2-adrenergic tác dụng dài và có thời gian khởi phát nhanh. Tác dụng giãn phế quản, đặc hiệu tại chỗ

BUD/GLY/FORM AEROSPHERE : HIỆU QUẢ BẢO VỆ TRONG 24 GIỜ^{1,2*}

BUD/GLY/FORM AEROSPHERE với lịch dùng thuốc đơn giản, giúp **bảo vệ cả ngày lẫn đêm**^{1,2*}

2 HÍT
BUỔI SÁNG

+

2 HÍT
BUỔI TỐI

- Nếu quên 1 liều, nên hít lại 1 liều càng sớm càng tốt và liều tiếp theo nên hít vào thời điểm như thông thường²
- Không nên hít liều gấp đôi để bù cho liều đã quên²



BUD/GLY/FORM AEROSPHERE HIỆU QUẢ GIẢM ĐỢT CẤP & TỬ VONG CHO BỆNH NHÂN COPD

52%

GIẢM ĐỢT CẤP TRUNG BÌNH NẶNG

vs LABA/LAMA trong nghiên cứu KRONOS với phần lớn dân số nghiên cứu không có tiền sử đợt cấp trong năm trước (AR 0.46 vs 0.95; $p < 0.0001$)^{1,2}

20%

GIẢM ĐÁNG KỂ ĐỢT CẤP NHẬP VIỆN

vs ICS/LABA (AR 0.13 vs 0.16; $p = 0.02$)^{2,3}

49%

GIẢM TỬ VONG DO MỌI NGUYÊN NHÂN VS. LABA/LAMA là một tiêu chí phụ được xác định của nghiên cứu (tỷ lệ tử vong 1.4% vs 2.6%; HR 0.51, 95% CI: 0.33 to 0.80; unadjusted $p = 0.0035$)^{3,4}

.1. Ferguson GT et al. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758; 2. Rabe KF et al. Article and supplementary appendix. Online ahead of print. N Engl J Med. 2020; 3. Martinez FJ et al. Abstract. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:A4214.; 4. Stolz. Mortality risk reduction with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate versus fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD: a matching-adjusted indirect comparison of ETHOS and IMPACT. Poster presented at: ATS 2023 International Conference; May 19-24, 2023; Washington, DC



1

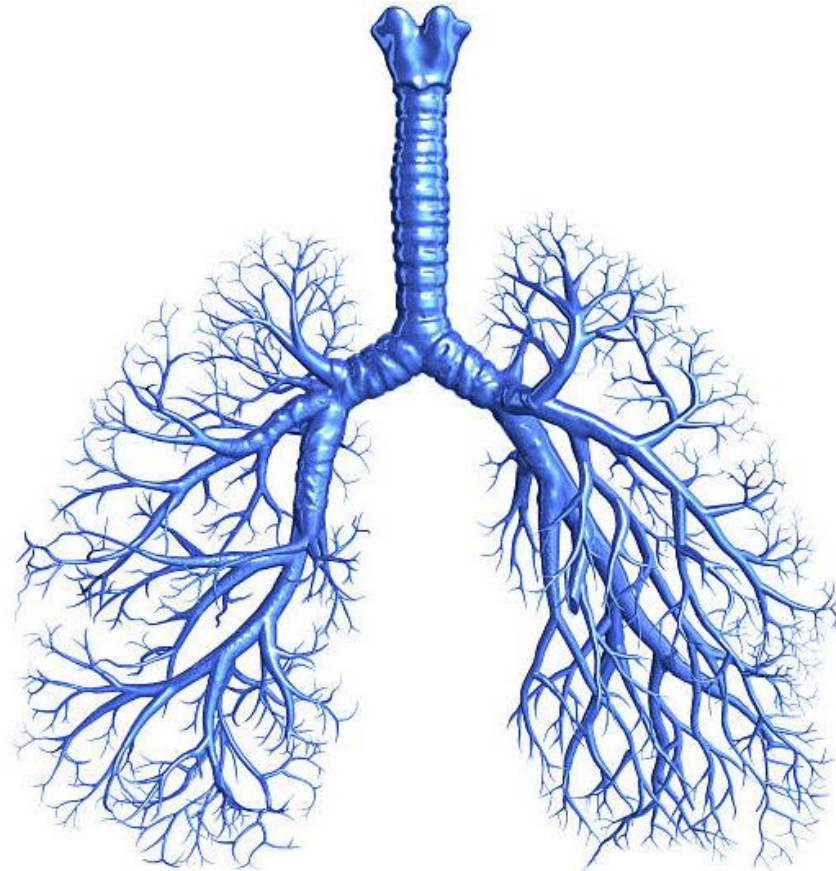


HIỆU QUẢ & AN TOÀN CỦA CÁC ĐƠN CHẤT & PHỐI HỢP

Phân phối thuốc hiệu quả = thuốc phải đến được toàn bộ phổi

Thụ thể β -adrenergic

- Thụ thể β -adrenergic tăng lên dọc theo đường dẫn khí
- Lượng thụ thể β -adrenergic ở nhu mô phổi nhiều hơn ở phế quản phổi⁵

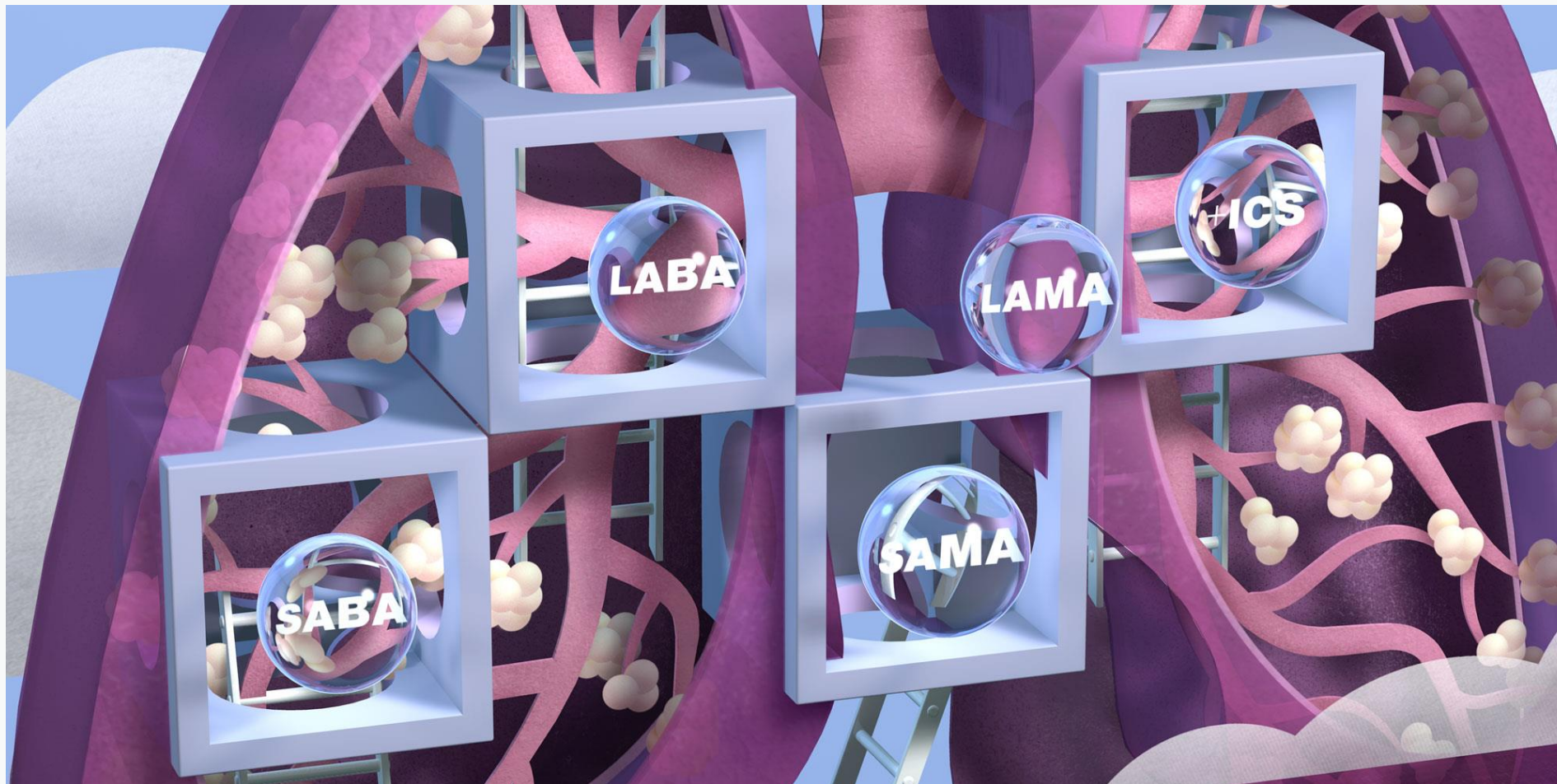


Thụ thể Muscarinic

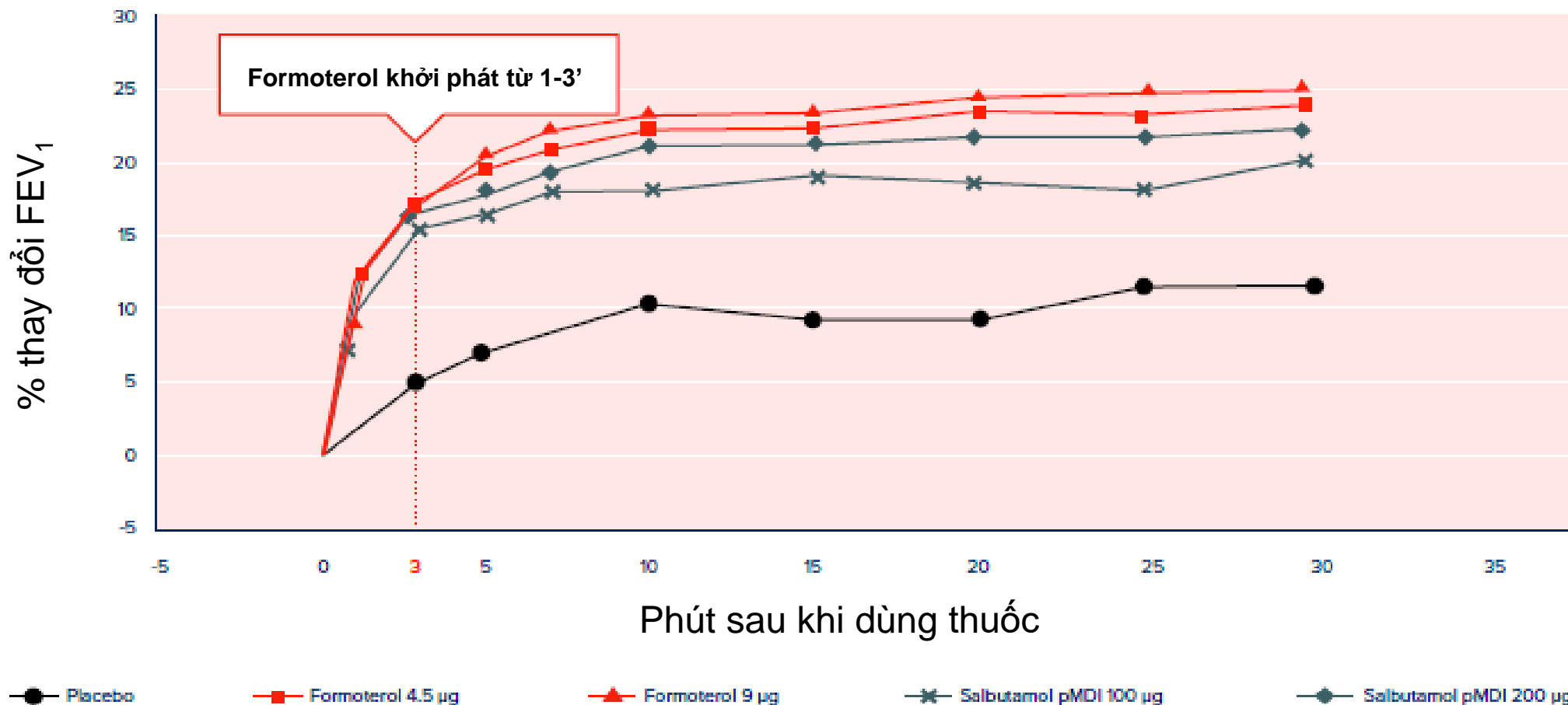
- Thụ thể M_3 chiếm ưu thế ở phế quản, nhưng mật độ giảm dần từ đường về phế quản lớn tới phế quản nhỏ; và không có ở nhu mô phổi⁵
- Thụ thể M_1 chỉ có ở nhu mô phổi⁵
- Thụ thể M_2 phân bố khắp phế quản và phổi⁵

Sự phân phối ICS

- Sự phân phối ICS tới các đường dẫn khí nhỏ có vai trò rất quan trọng để kiểm soát hen tốt⁶
- Sự thay đổi và rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ dẫn tới tắc nghẽn trong BPTNMT, và việc mất chức năng của đường dẫn khí nhỏ có thể dẫn tới tình trạng khí phế thũng⁷



FORMOTEROL KHỞI PHÁT TÁC DỤNG TỪ 1-3 PHÚT, TƯƠNG ĐƯƠNG SABA¹

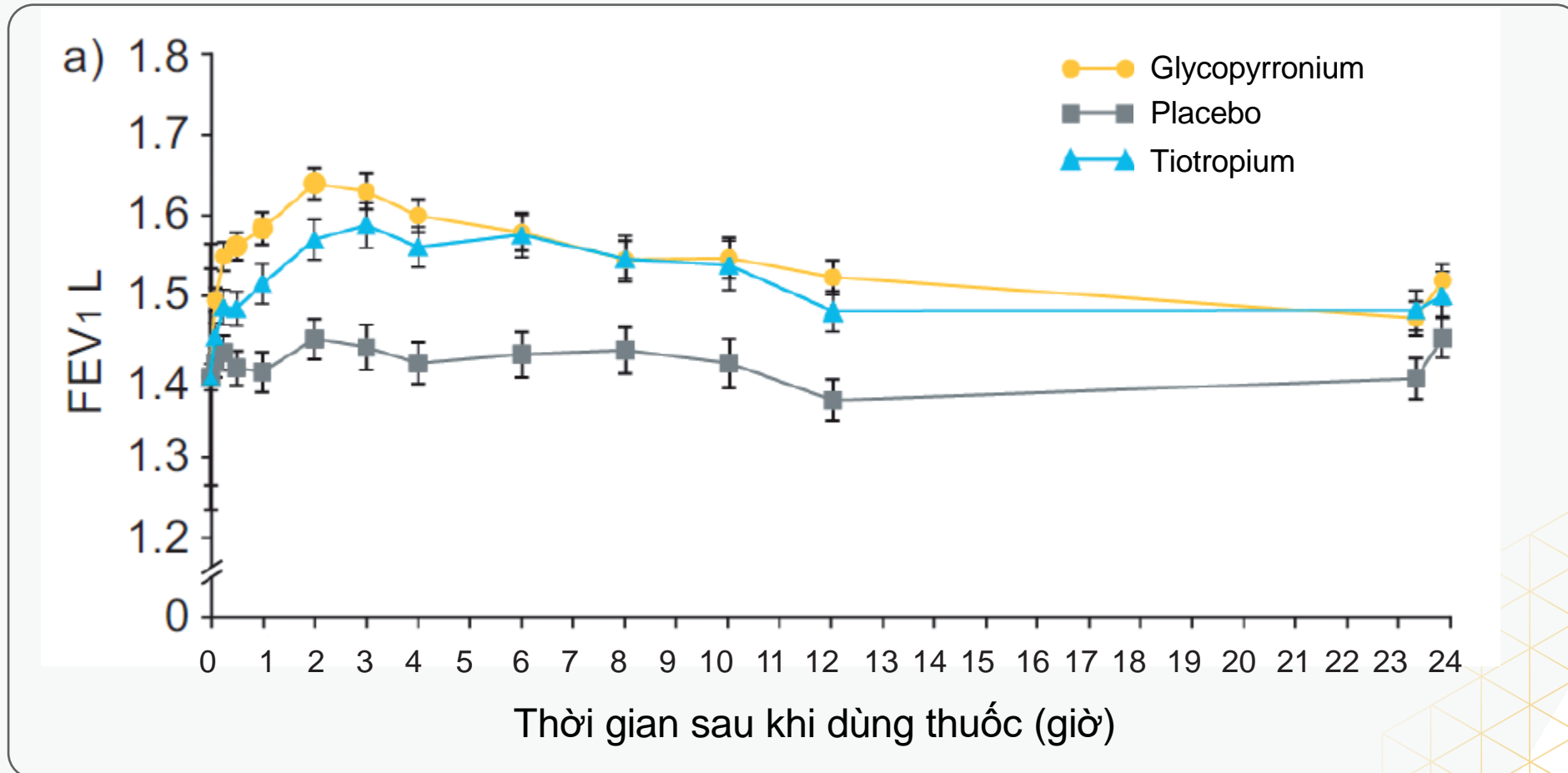


** Bệnh nhân không nên bắt đầu sử dụng Bud/Form trong cơn kịch phát²

1. Nghiên cứu mù đôi, giả đôi ngẫu nhiên có đối chứng, đối chéo trên 36 bệnh nhân từ 18-64 tuổi với Hen nhẹ-trung bình (FEV₁ trung bình 73,8% giá trị dự đoán). Nghiên cứu đo chỉ số FEV₁ từ 1 phút đến 30 phút sau khi hít thuốc.



GLYCOPYRRONIUM KHỞI PHÁT TÁC DỤNG TRONG VÒNG 5 PHÚT



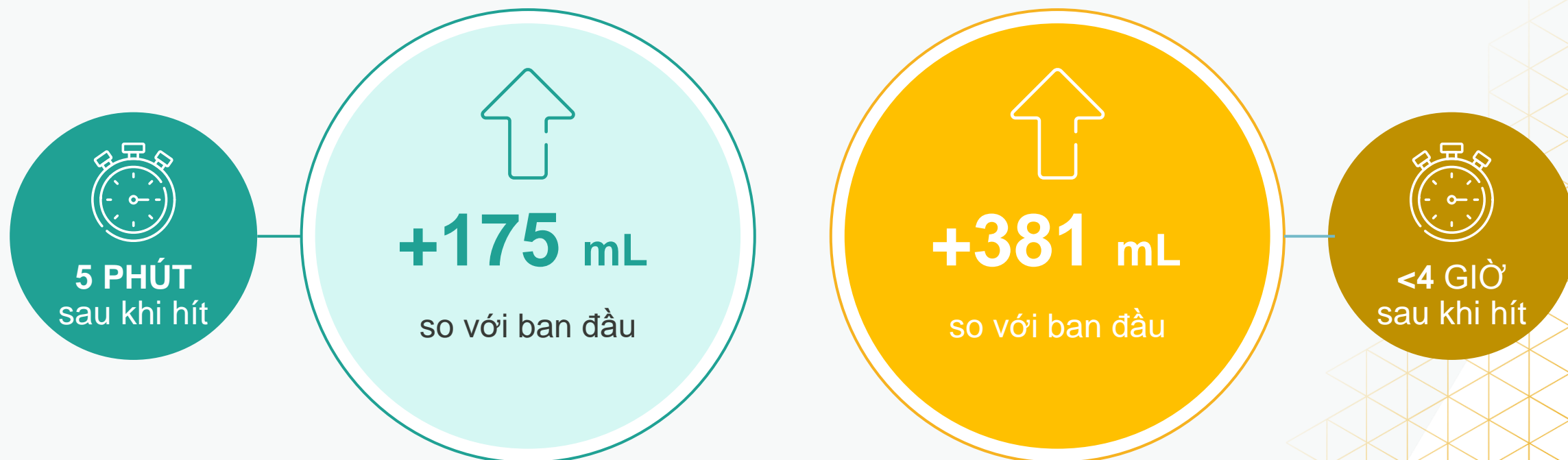
GLYCOPYRRONIUM: CẢI THIỆN FEV₁ TRONG VÒNG 5 PHÚT

Agent	Dosing regimen, µg	Range of increase in FEV ₁ at 5 minutes post-dose versus placebo	Time to peak bronchodilation
LAMAs			
Aclidinium [34]	200 b.i.d 400 b.i.d	Approx. 70 mL Approx. 105 mL	Approx. 2 hours
Tiotropium [30,42]	18 q.d.	45–70 mL	Approx. 2 hours
Glycopyrronium [42]	50 q.d	87 mL	Approx. 2 hours



PHỐI HỢP BUD/GLY/FORM: GIÚP CẢI THIỆN CHỨC NĂNG PHỔI TRONG 5 PHÚT¹

BUD/GLY/FORM cải thiện FEV₁ so với ban đầu:



NGUY CƠ VIÊM PHỔI Ở NHÓM ĐIỀU TRỊ VỚI BUDESONIDE ÍT HƠN FLUTICASONE

Phân tích hệ thống các nghiên cứu so sánh trực tiếp đánh giá khác biệt về nguy cơ viêm phổi giữa Fluticasone và Budesonide

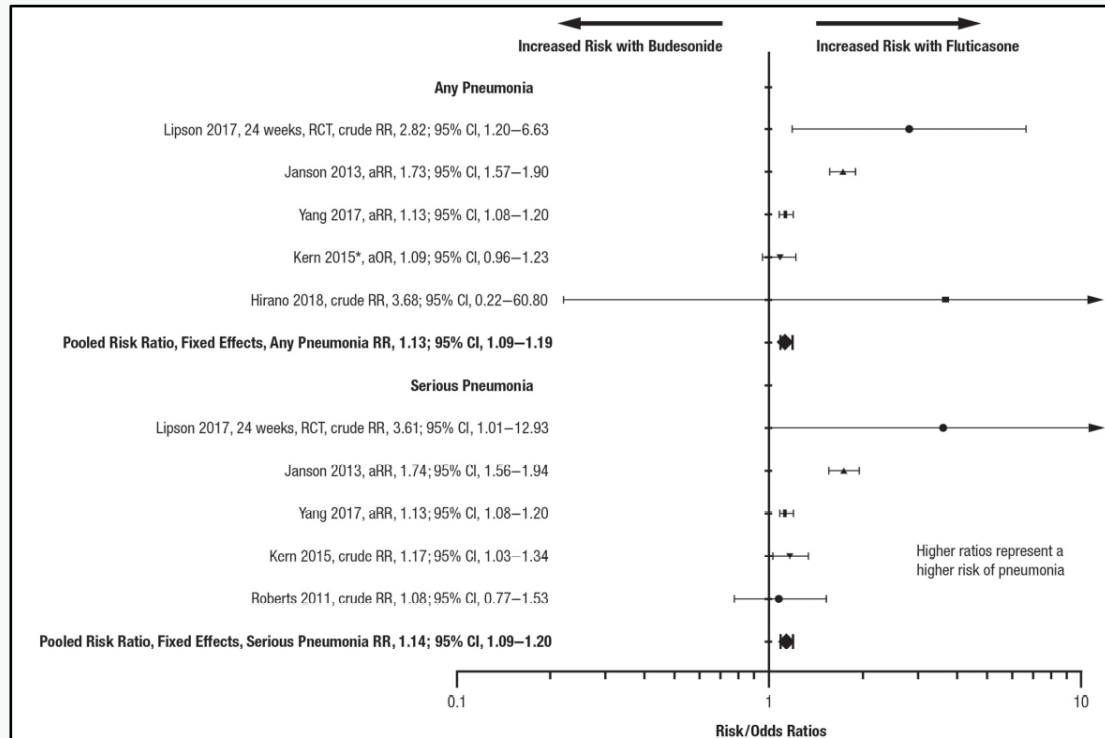


Figure 2 Risk of pneumonia associated with fluticasone and budesonide in head-to-head studies.

This review investigated whether there is an intraclass difference in risk of pneumonia between inhaled fluticasone and budesonide, the 2 most used ICS in COPD. A search of the medical literature was conducted in PubMed and Embase for the period of 01/01/69–05/31/19. The summary relative risk (RR) ratio across 5 included studies (57,199 patients) has been assessed.

- Phân tích từ 5 nghiên cứu (57,199 bệnh nhân) cho thấy **Budesonide** ít nguy cơ viêm phổi hơn **Fluticasone**: bệnh nhân dùng **Fluticasone** **tăng 13%** (95% CI: 1.09–1.19) **nguy cơ viêm phổi** so với bệnh nhân dùng **Budesonide**
- Tương tự, bệnh nhân dùng **Fluticasone** **tăng 14%** (pooled RR: 1.14; 95% CI: 1.09–1.20) **nguy cơ viêm phổi nặng** so với bệnh nhân dùng **Budesonide**

2



Dụng cụ hít MDI công nghệ Aerosphere™

Yếu tố cân nhắc lựa chọn dụng cụ hít cho bệnh nhân COPD?



Tôi cần dụng cụ nào quen thuộc, dễ sử dụng?

Tôi không thể hít nổi thuốc?

Tôi gặp triệu chứng cả ngày lẫn đêm?

Góc nhìn của bệnh nhân COPD?



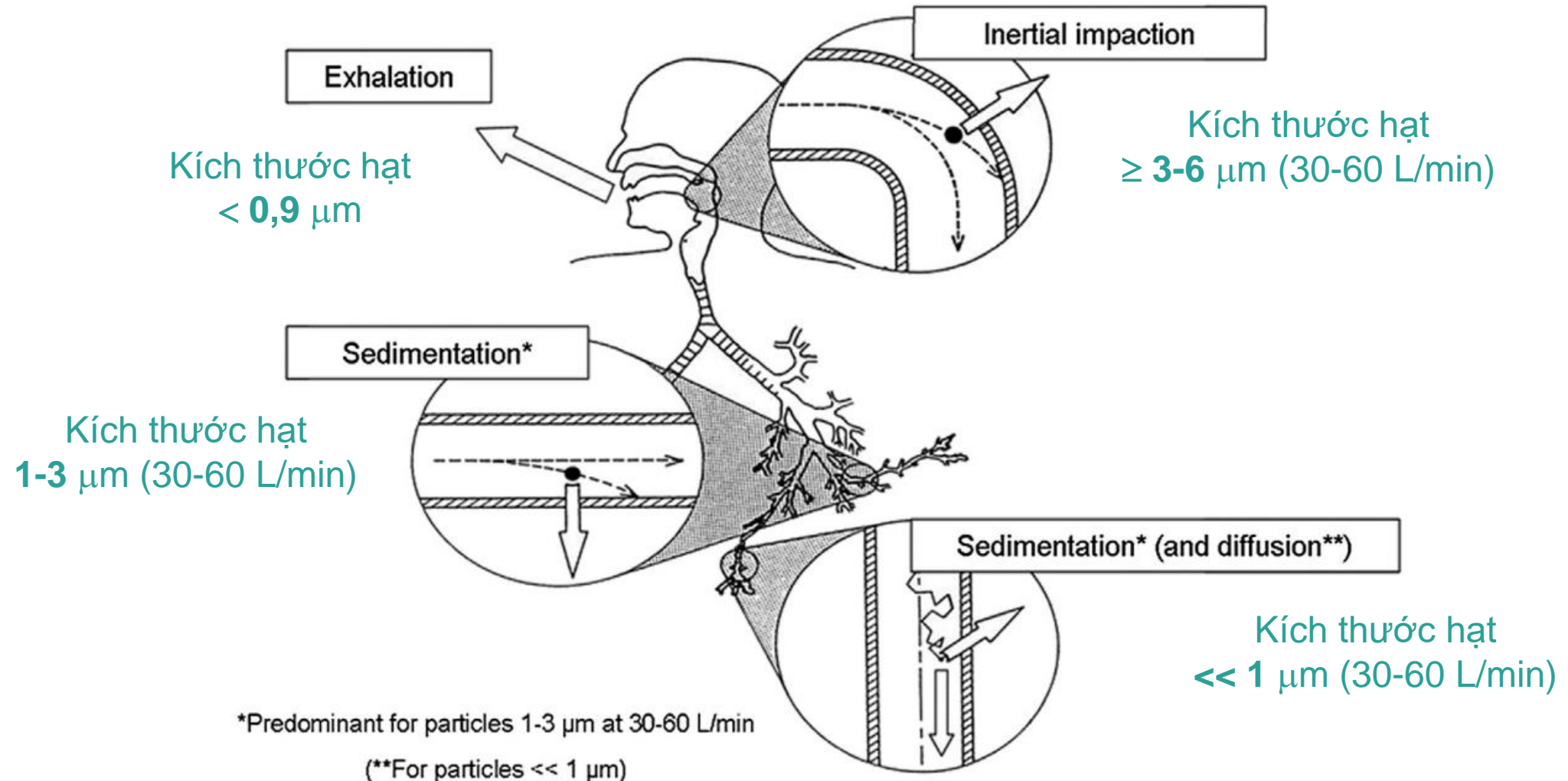
Lựa chọn dụng cụ quen thuộc với bệnh nhân, dễ tư vấn?

Dụng cụ đảm bảo bệnh nhân sử dụng được ở mọi lực hít?

Lựa chọn dụng cụ hít phân phối thuốc tới phổi?

Góc nhìn của chuyên gia y tế?

SỰ PHÂN TÁN CỦA THUỐC DẠNG KHÍ DUNG THEO KÍCH THƯỚC TIỂU PHẦN



Dụng cụ hít MDI công nghệ AEROSPHERE™ với các hạt phospholipid đóng vai trò là chất mang

Dụng cụ hít MDI công nghệ AEROSPHERE™ sử dụng các hạt cấu trúc lỗ được cải tiến để vận chuyển thuốc một cách hiệu quả¹

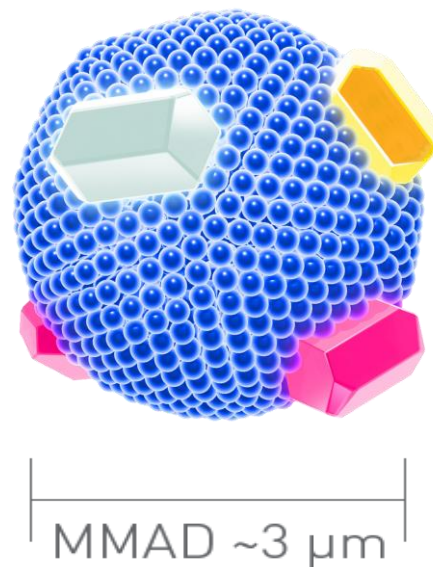
Các đặc tính quan trọng:

- **Cấu trúc nano bọt nhẹ** giúp tăng cường khí động học và khả năng tạo khí dung tối đa¹
- **Bề mặt lượn sóng lượng tính** (*thân nước và thân dầu*) cho phép các tinh thể thuốc gắn vào – hạn chế sự tương tác thuốc – thuốc, thuốc – bình xịt¹
- **Đường kính (MMAD*) ~3.0 μm** – kích thước tối ưu để phân phối hiệu quả thuốc tới đường dẫn khí trung tâm và ngoại vi^{1,3,4}
- **Là phospholipid**, thành phần tự nhiên của chất diện hoạt phổi, cho phép phân tán và lắng đọng các tinh thể thuốc trên bề mặt đường dẫn khí²

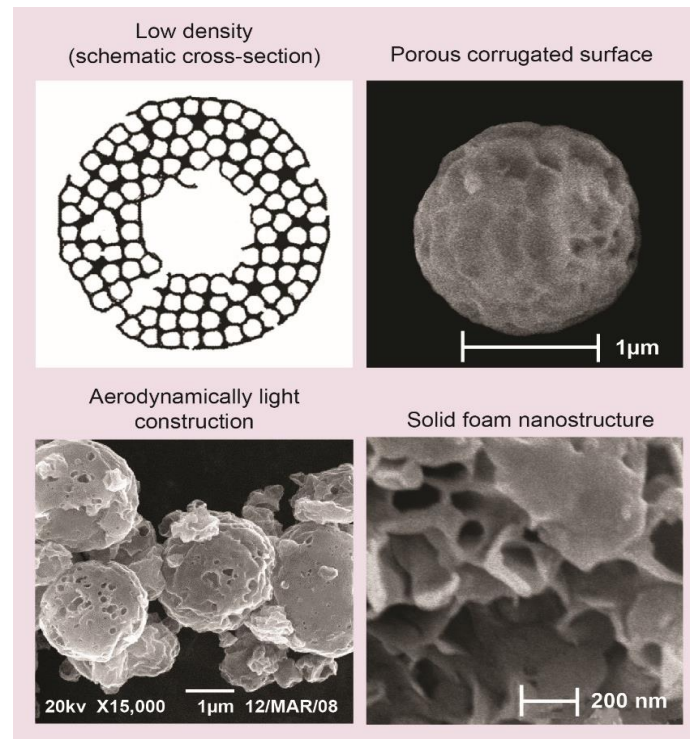
Supporting references

1. Vehring et al. Langmuir. 2012;28(42):15015-15023. doi:10.1021/la302281n
2. Wauthoz N et al. Eur J Lipid Sci Technol. 2014; 116(9):1114-1128
3. Demoly P, et al., Respiratory Medicine (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.009>
4. de Boer et al. (2015) Eur J Pharm Biopharm. 2015 Oct;96:143-51

Hạt phospholipid¹



Các đặc tính của hạt phospholipid¹



Reprinted (adapted) with permission from Vehring et al. Langmuir; 28(42):15015-15023. doi:10.1021/la302281n. Copyright 2012 American Chemical Society. Bottom left image copyright of AstraZeneca / Pearl Therapeutics

* Mass median aerodynamic diameter

CÔNG NGHỆ AEROSPHERE CHO PHÉP CÁC TINH THỂ THUỐC TẠO THÀNH HỖN DỊCH ĐỒNG NHẤT ỔN ĐỊNH VỚI CÁC HẠT PHOSPHOLIPID^{1,2,3}

- Sự kết hợp chặt chẽ giữa phospholipid và các tinh thể thuốc tạo thành hỗn dịch ổn định¹
- Các tinh thể thuốc gắn đồng đều vào các hạt phospholipid theo đúng tỉ lệ và duy trì sự gắn kết này sau khi hít thuốc^{1,2}



Tạo hỗn dịch ổn định, đồng nhất so với các hỗn dịch chỉ có tinh thể thuốc¹



Bình xịt không có công nghệ AEROSPHERE
Tinh thể thuốc có thể phân tách nhanh chóng 30 giây sau khi lắc³



Trước
khi lắc

2 giây
sau lắc

30 giây
sau lắc

Bình xịt công nghệ AEROSPHERE™
Duy trì hỗn dịch ổn định 30 giây sau khi lắc³

1. Vehring et al. *Langmuir*. 2012;28(42):15015-15023. doi:10.1021/la302281n

2. Lechuga-Ballesteros et al. *Future Med Chem*. 2011;3(13):1703-1718. doi:10.4155/fmc.11.133

3. Doty et al. *AAPS PharmSciTech*. 2017 Oct 10

3



**Phân phối thuốc
đến vị trí tác động**

Dụng cụ hít MDI công nghệ AEROSPHERE™ tạo tỉ lệ hạt mịn cao giúp phân phối thuốc hiệu quả

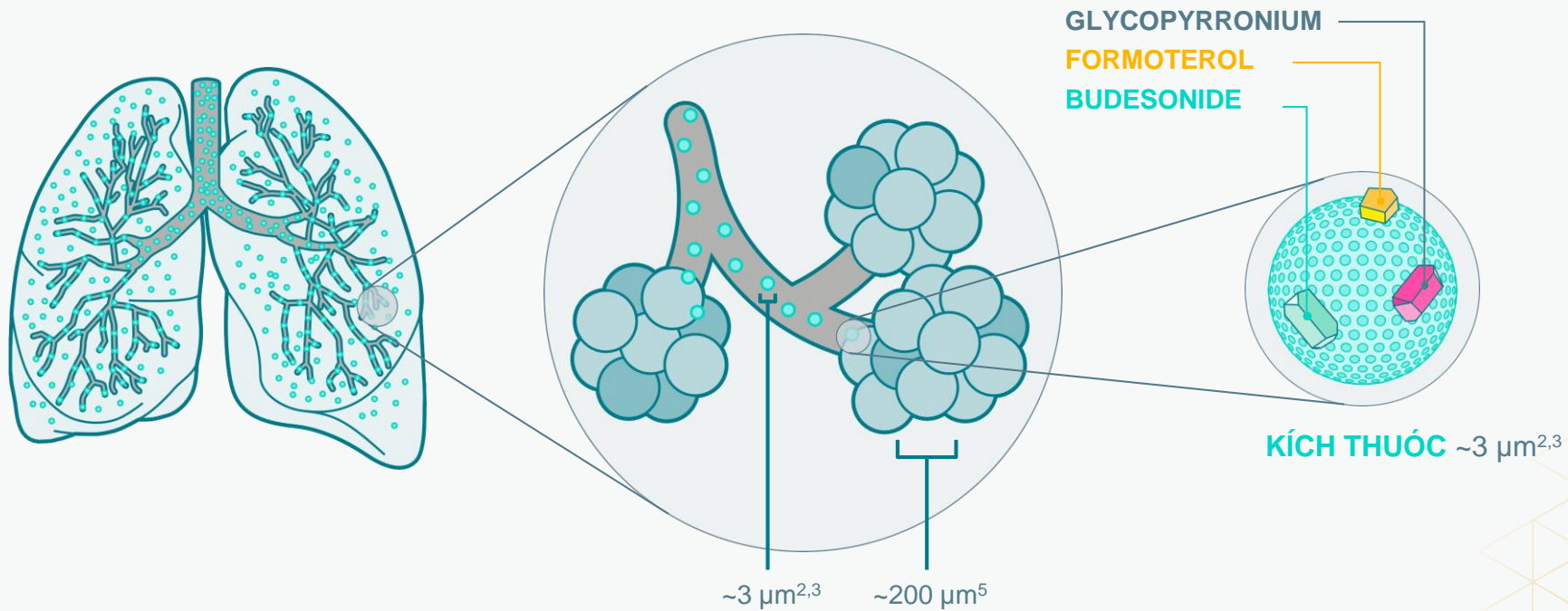
Dụng cụ hít công nghệ AEROSPHERE™ tạo tỉ lệ hạt mịn (FPF – kích thước hạt < 5µm) cao:

- Lực hít 30L/phút: **47% - 51%**
- Lực hít 60L/phút: **58% - 61%**



BUD/GLY/FORM AEROSPHERE: KÍCH THƯỚC HẠT TỐI ƯU GIÚP PHÂN PHỐI THUỐC HIỆU QUẢ

BUD/GLY/FORM cho kích thước hạt $\sim 3 \mu\text{m}^*$ trong khoảng kích thước tối ưu 1.5–5 μm cho phân phối thuốc tới phổi^{3,4}



*Particle size is based on that of the individual components.²

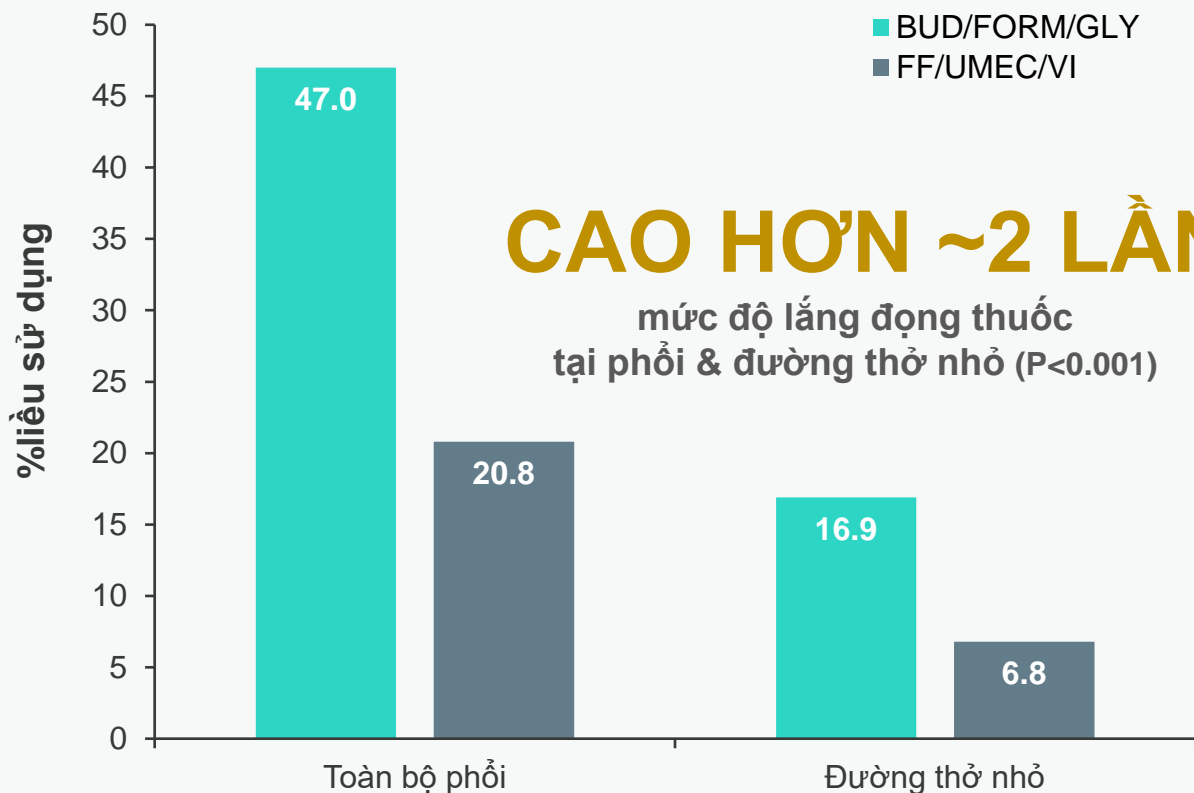


BUD/FORM/GLY AEROSPHERE CHO TỈ LỆ LẮNG ĐỘNG THUỐC TẠI PHỔI CAO HƠN 2 LẦN VS FF/UMEC/VI

Lắng đọng đường thở nhỏ: BUD 16.1% vs FF 3.3%

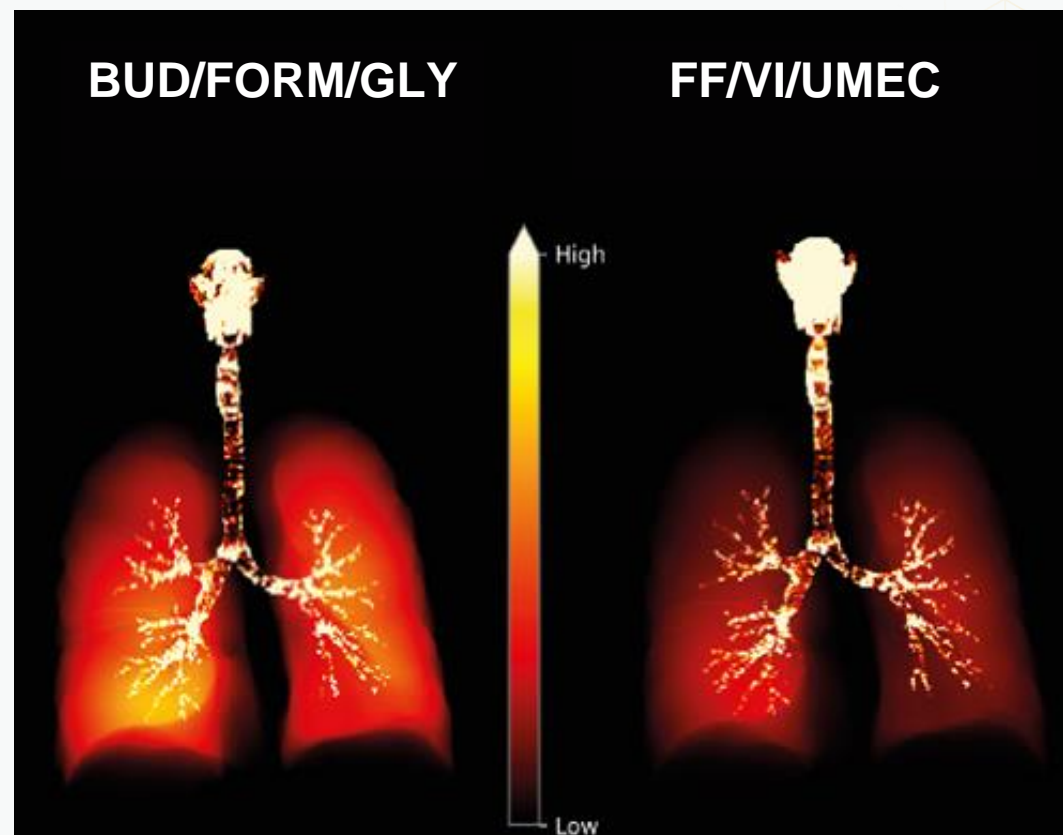
Lưu lượng dòng thở trung bình 69L/p

Lắng đọng tại phổi của các ICS/LAMA/LABA*



CAO HƠN ~2 LẦN

mức độ lắng đọng thuốc tại phổi & đường thở nhỏ (P<0.001)



In-silico activity does not always correlate with clinical efficacy

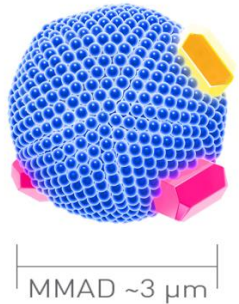


Image reproduced with permission from Usmani O, et al. Respir Res 2023;24:226 under the creative commons license CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*In-silico 3D airway models of 20 patients with COPD were used to evaluate total lung and regional airways deposition as a percentage of delivered dose of budesonide / glycopyrronium / formoterol fumarate dihydrate pressurised metered-dose inhaler 160/9.0/4.8 µg per actuation and FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg dry powder inhaler, assessed by FRI based on in-vitro aerodynamic particle size distributions of each device. Data shown are the mean lung deposition at the mean 69 L/min profile. FF/UMEC/VI, fluticasone furoate / umeclidinium bromide / vilanterol; FRI, functional respiratory imaging; ICS, inhaled corticosteroid(s); LABA, long-acting beta₂-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist Usmani O, et al. Respir Res 2023;24:226

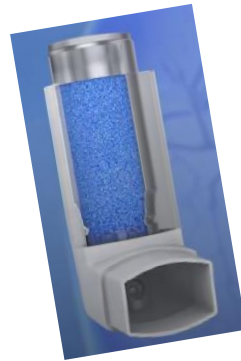
BUD/GLY/FORM AEROSPHERE™

Chất mang có kích thước tối ưu, được làm từ phospholipid^{1,5}



Tinh thể thuốc gắn vào các hạt phospholipid là thành phần tự nhiên trong chất diện hoạt của phổi^{1,2,4}

Hỗn dịch đồng nhất ổn định giúp phân phối các liều thuốc ổn định^{1,2,4}



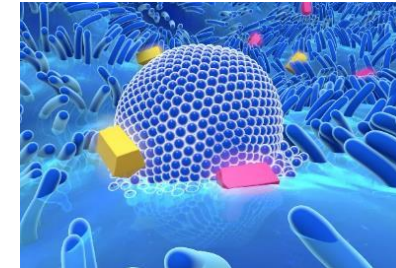
Các hạt thuốc từ hỗn dịch ổn định trong dụng cụ hít và phân phối đúng liều

Phân phối liều thuốc ổn định tới toàn bộ phổi, cả đường dẫn khí lớn và dẫn khí nhỏ^{2,4}



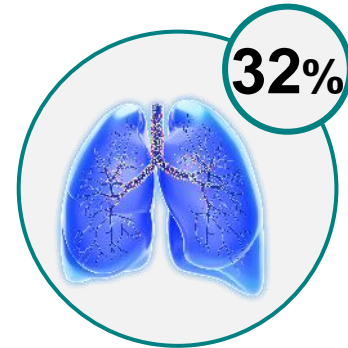
Mỗi khi hít thuốc, hạt phospholipid vận chuyển thuốc tới đường dẫn khí lớn và nhỏ^{2,4}

Sự lắng đọng ổn định các thành phần thuốc tại phổi³



Các hạt phân tán tại bề mặt đường dẫn khí, lắng đọng hiệu quả⁴

Tỉ lệ lắng đọng thuốc tại phổi lên tới 32%^{4,5}



BUD/GLY/FORM: Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol

1. Vehring R, et al. *Langmuir* 2012;28:15015–15023. 2. Wauthoz N et al. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2014; 116(9):1114-1128; 3. Israel S, et al. *Eur J Pharm Sci* 2020;153:105472 ; 4. Usmani O, et al. *Respir Res* 2021;22:261; 5. Usmani O, et al. *Chest* 2020;158:A2435–A2437

KẾT LUẬN

- **Formoterol** khởi phát tác dụng trong vòng 1-3 phút
- **Glycopyrronium**: hiệu quả cải thiện FEV₁ trong vòng 5 phút
- Nguy cơ viêm phổi ở **Budesonide** thấp hơn **Fluticasone**
- **Bud/Gly/Form Aerosphere**: dụng cụ MDI thích hợp cho bệnh nhân COPD, đơn giản trong sử dụng
- Công nghệ tiên tiến **Aerosphere**:
 - + Hỗn dịch đồng nhất ổn định giúp phân phối các liều thuốc ổn định
 - + Phân phối thuốc hiệu quả tới toàn bộ phổi, bao gồm đường thở nhỏ
 - + Lắng đọng thuốc tại phổi cao hơn 2 lần so với Flu/Umec/VI

