

Pelety s glukózou k prevenci hypoglykemií

PharmDr. Aleš Franc, Ph.D., doc. Mgr. Jan Muselík, Ph.D., MUDr. David Neumann, Ph.D., Mgr. Dana Sabadková

Ústav technologie léků Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Hypoglykemie vzniká při nepřiměřeném poměru mezi aplikovaným antidiabetikem, výdejem energie a množstvím požitých sacharidů. Většinu hypoglykemických příhod je možné odhadnout, protože vznikají chybnými rozhodnutími při léčbě. Některé hypoglykemie však vycházejí z možnosti léčby a režimovými opatřeními se dají vyřešit jen obtížně. Cílem práce je vývoj lékové formy s obsahem pelet se zpožděným uvolňováním glukózy. Lékovou formu tvoří inertní jádro ve formě pelety s obsahem glukózy, obalené membránou, která uvolňuje glukózu až s časovým odstupem při průchodu gastrointestinálním traktem. Za vhodné časy uvolnění glukózy lze považovat podle diabetologické praxe čas např. 2, 3, 4, 6 hodin. Tím dojde k zaručení bezpečné hladiny krevního cukru po potřebnou dobu bez narušení denního režimu diabetika.

Klíčová slova: hypoglykemie, diabetes, pelety, zpožděné uvolňování.

Glucose pellets in preventing hypoglycaemia

Hypoglycaemia occurs as a result of disproportion between the antidiabetic administered, energy expenditure, and the amount of saccharides used. The majority of hypoglycaemic events can be predicted since they result from erroneous treatment decisions. However, some hypoglycaemias arise from the treatment options, and can hardly be managed with lifestyle measures. The aim is to develop a dosage form containing pellets with delayed glucose release. The dosage form comprises an inert core in the form of a pellet containing glucose coated with a membrane that releases glucose with a time delay when passing through the gastrointestinal tract. According to diabetological practice, the periods of, e.g., 2, 3, 4, or 6 hours can be considered appropriate for releasing glucose. Thus, a safe level of blood sugar is warranted for a required time without disrupting the daily schedule in the diabetic patient.

Keywords: hypoglycaemia, diabetes, pellets, delayed release.

Prakt. lékař. 2015; 11(3): 100–102

Co je hypoglykemie

Denní i noční hypoglykemie je běžnou komplikací léčby u obou typů diabetu a může se vyskytnout prakticky u všech nemocných užívajících inzulín nebo určitá perorální antidiabetika. Za rizikové jsou všeobecně považovány hodnoty krevní glukózy pod 3,3–3,9 mmol/l (60–70 mg/dl). American Diabetes Association (ADA) navrhuje používat hodnotu 3,9 mmol/l jako definici hypoglykemie ve všech věkových kategoriích (1).

Podle závažnosti můžeme hypoglykemii rozdělit na *mírnou*, kde hodnota krevního cukru dosahuje hodnot 3,9–3,1 mmol/l a kde autonomní symptomy mohou, ale nemusí být přítomny a pacient je zde schopen samoléčby. Dále jde o *středně závažnou hypoglykemii*, s manifestací autonomních symptomů, kterou je rovněž pacient sám schopen kompenzovat. Posledním typem je *závažná hypoglykemie*, kam lze zařadit každý případ s hodnotou glykémie < 3,9 mmol/l, u kterého zároveň došlo ke ztrátě vědomí nebo záchvatu a kde je tudíž nutná pomoc jiné osoby (2). Hypoglykemické epizody jsou i významnou překážkou ve snaze dosáhnout optimální kontrolované glykémie, jelikož pacienti preventivně přijímají velké množství sacharidů, které může poškodit zejména jejich cévní systém. Nemocní se při hypoglykemii často dostávají i do společensky nepřijemných situací. Za daného stavu

dochází k ovlivnění pozornosti a v souvislosti s tím například i schopnosti řídit, studovat nebo pracovat.

Ačkoliv se hypoglykemie může objevit kdykoliv během dne, lze vypočítat jistou závislost na inzulínovém režimu, jídle, aktivitách a zvyklostech pacienta. Riziko se zvyšuje u dětí, ale i ve stáří, pravděpodobně jako důsledek přidružených nemocí a polypragmatie, spojených se snížením intenzity symptomů a tím ztíženým rozpoznáním hypoglykemie. U pacientů s diabetem mellitus 1. typu (DM1) na intenzifikovaném režimu je výskyt závažných hypoglykemických epizod třikrát častější než u pacientů na konvenčním režimu (3). Přestože frekvence výskytu hypoglykemie u DM1 je velmi různorodá, v několika velkých kohortových studiích bylo zjištěno, že diabetik 1. typu prodělá průměrně dvě epizody mírné hypoglykemie týdně a jedna třetina těchto pacientů jednu nebo více epizod závažných hypoglykemií za rok. Sama hypoglykemie je zodpovědná přibližně za 2–4 % úmrtí diabetiků 1. typu (4).

Příznaky a důsledky hypoglykemie

Hypoglykemie bývá viditelně signalizována vegetativními symptomy, které jsou dány aktivací periferního nervového systému v odpovědi na klesající glykémii. Jejich rozpoznání je pro pacienta velmi důležitým signálem poklesu krev-

ního cukru pod prahovou hodnotu. Řadíme sem ovlivnění pozornosti, paměti, narušení schopnosti dělat rozhodnutí atd. Po obnovení euglykémie se kognitivní funkce plně zotaví až za 40–90 minut. Závažnější epizody mohou vést až ke křečím a kómatu. Hypoglykemie může způsobit i změny v kůře mozkové viditelné na elektroencefalogramu (4). Nízká glykémie může vyvolat zrychlení srdečního rytmu, zvýšení srdečního výdeje a kontraktility srdeční svaloviny. Tyto změny souvisejí se stimulací sympatiku a katecholaminovou sekrecí a mohou vést až k arytmiím, ischemiím a srdečnímu selhání. Výše zmíněné skutečnosti by mohly být příčinou tzv. „dead in bed“ syndromu, což jest náhlá a nepředvídatelná smrt mladého diabetika 1. typu během spánku (5).

Závažné a opakující se hypoglykemické epizody mohou způsobit trvalé změny v sympatických a neuroendokrinních regulačních mechanismech a vést k absenci varovných příznaků poklesu glykémie („hypoglycaemia unawareness“). Ve výjimečných případech může dojít k trvalému snížení intelektu (4). U velkého počtu diabetiků vyvolávají hypoglykemické epizody pocity strachu a úzkosti. Tato skutečnost má nepříznivý dopad na terapii diabetu. Pacienti totiž často ve snaze předejít hypoglykemickým stavům bojkotují snahu o dosažení kontrolované glykémie. Neustálý strach z možné hypogly-

kemické epizody ovlivňuje také sociální život pacienta, vede k náladovosti a může mít vliv také na ostatní členy rodiny.

Prevence hypoglykemií

Hypoglykemickým stavům lze předcházet za předpokladu, že jsou dodržována určitá preventivní opatření. Je velmi důležité, aby si pacient osvojl metodu selfmonitoringu glykemie a pravidelně ji prováděl. Při fyzické aktivitě by měla být snížena dávka inzulínu o 30–50 % a adekvátně zvýšen příjem sacharidů. Strava diabetika musí být vyvážená se zvýšeným obsahem kalorií (6). Některé hypoglykemie však vycházejí z možností léčby a režimovými opatřeními se dají vyřešit jen obtížně. Patří sem zejména noční hypoglykemie, která je charakterizovaná maximem účinku inzulínu v době, kdy je fyziologicky nejnížší potřeba. Dále hypoglykemie při sportu, který není možné pravidelně přerušovat, a hypoglykemie malých dětí s neochotným a nepravidelným příjmem jídla. Současná dostupná řešení nabízí i vývoj nových inzulínových analogů.

Řešení hypoglykemií lékovou formou se zpožděným uvolňováním

Léková forma s řízeným uvolňováním glukózy může kompenzovat stavy hypoglykemií a umožnit snížení dávky sacharidů přijímaných „preventivně“ nemocnými. Typicky se jedná o noční hypoglykemii, hypoglykemii při pohybové aktivitě dětí v kolektivních sportech, u dětí ve školních a předškolních zařízeních v důsledku nerovnováhy mezi aplikovaným inzulínem, výdejem energie a množstvím požitých sacharidů. Léková forma s obsahem glukózy uvolňuje v požadovaném odpovídajícím čase (2, 3, 4, 6 apod. hodiny) potřebné množství glukózy nutné k zachování její dostatečné hladiny, a tak vyvažuje účinek inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Aplikované množství glukózy v jedné dávce zde činí 10 g, což odpovídá jedné diabetologické výměnné dávce glukózy, kterou lze požit v doadečném předstihu před kritickým časovým úsekem v době, která je režimově příhodná.

Princip lékové formy

Patentová přihláška podaná společně pracovníky FN v Hradci Králové a Farmaceutické fakulty VFU v Brně chrání doplněk stravy s obsahem pelet se zpožděným uvolňováním glukózy, které umožní uvolnění glukózy až po určitém čase (7). Pevnou formu zde tvoří inertní jádro ve formě pelety s obsahem glukózy, připravené metodou extruze/sféronizace, obalené membránou, která uvolňuje glukózu až s časovým

Tabulka 1. Složení jader jednotlivých šarží

Složení	A	B
Složení jádra (%) vztaženo na hmotnost jádra		
Glukóza	50,0	
Avicel PH 101	25,0	
Avicel RC 591	25,0	
Množství obalové vrstvy (%) vztaženo na hmotnost obalené pelety		
Surelease (laková sušina)	25,0	50,0
Avicel PH 101 (FMC Biopolymer, Belgie) je mikrokrytalická celulóza; Avicel RC 591 (FMC Biopolymer, Belgie) je společně zpracovaná směs mikrokrytalické celulózy a sodné soli karmelózy; Surelease (Colorcon, USA) je plastifikovaná, 25% vodná disperze ethylcelulózy		

odstupem při průchodu gastrointestinálním traktem.

Samotné pelety musí mít vhodné fyzikální parametry, jako je hustota, velikost, tvar, mechanická odolnost, které umožní následné obalení polymerním filmem metodou spodního nástřiku ve fluidní sušárně. Základem hodnocení liberace glukózy z obalených pelet je disoluce. Výsledné pelety mohou být smíseny s polotuhou či tekutou potravou, resp. dispergovány v nápoji a požitý spolu s potravou.

Příprava jader

Jednotlivé látky (tabulka 1) byly v suchém stavu smíseny na zařízení Tefal Kaleo 676210 (Francie) při 400 otáčkách za minutu po dobu 60 sekund. Ke směsi byla přidána čištěná voda v množství umožňujícím vznik plastické hmoty. Vzniklá vlhká disperze byla za identických podmínek mísená po dobu 1 minuty. Směs byla poté vpravena do extruderu a při rychlosti šneku 110 otáček za minutu protlačena sítím s velikostí oka 0,8 mm. Vzniklé provazce byly následně zakulaceny ve sféronizéru při rychlosti 1 000 otáček za minutu po dobu 5 minut. Extruze i sféronizace probíhaly na integrovaném zařízení Pharmex 35 T (Wyss & Probst Eng, Německo). Vzniklé pelety byly vysušeny v horkovzdušné sušárně (Horo 38 A, Německo) při teplotě 50 °C.

Příprava obalených pelet

Do komory fluidního potahovacího zařízení typu Wurster (M-100, Medipo, Česká republika) bylo vloženo 200,0 g pelet, na které byla aplikována 15% vodná disperze ethylcelulózy (Surelease) v takovém množství, aby celková hmotnost lakové sušiny v obalených peletách činila 25 % resp. 50 %. Rychlost nástřiku činila 11 ml/min, průměr trysky 1,0 mm a tlak rozprašovacího vzduchu 1,2 barů. Teplota vstupního vzduchu byla 65 °C a výstupního 50 °C. Po nástřiku byl každý vzorek tepelně ošetřen v horkovzdušné sušárně (Horo 38 A, Německo) po dobu 2 hodin při teplotě 70 °C.

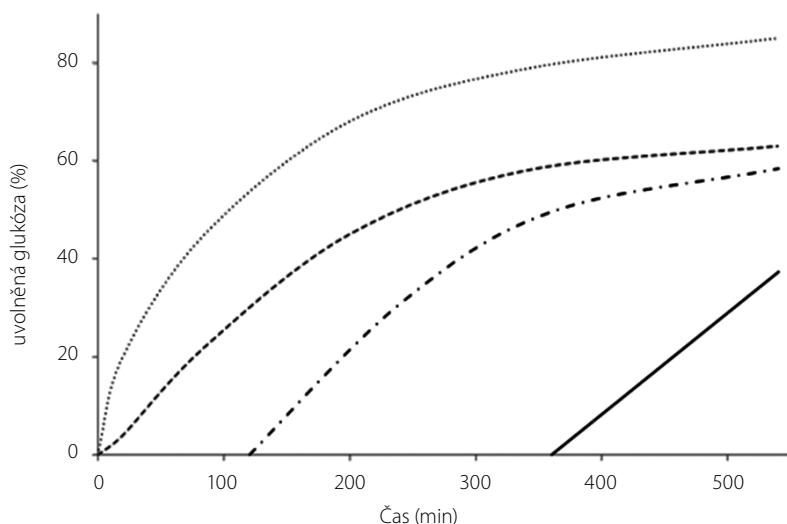
Zkouška disoluce a stanovení uvolněné glukózy

U každého vzorku obalených pelet byl stanoven profil liberace glukózy metodou disoluce (Sotax AT-7 Smart, Švýcarsko). Jednalo se o pádlovou metodu při rychlosti 100 otáček za minutu. Médiem byla voda o objemu 1 000 ml a teplotě 37 °C. Odběrové body byly 30, 60, 120, 240, 360 a 540 minut. Obsah glukózy byl stanoven metodou „off-line“. Každý bod tvoří průměr z měření dvou vzorků o hmotnosti 500 mg. Odebrané vzorky byly analyzovány pomocí kapalinového chromatografu YL 9100 (Young Lin Instrument, Korea) s detektorem rozptylu světla (Agilent Technologies, Německo).

Výsledky a diskuze

Snaha kompenzovat hypoglykemii přípravkem s řízeným uvolňováním glukózy se projevila již v roce 1993, kdy společnost Esteé přihlásila patentovou přihlášku, popisující přípravu potraviny doplněk k prevenci hypoglykemií (8). Principem je zde příprava glukózových mikroganulí, obalených roztokem kyseliny stearové v ethanolu, čímž je dosaženo postupného uvolňování glukózy. Koncentrace obalu zde u 1. příkladu činila 20 % a u 2. příkladu 40 %. Jak je patrné z obrázku 1, množství obalu ovlivňuje rychlost uvolňování glukózy, které nevykazuje žádné zpoždění. V terapii diabetu se však jako výhodné řešení prevence hypoglykemie jeví přípravky se zpožděným uvolňováním. Pacient s diabetem si daný připravený přípravek může aplikovat s předstihem před očekávaným poklesem glykemie – před spaním, před sportovní aktivitou apod. a glukóza se začne uvolňovat až v čase potřeby.

Možné řešení lékové formy se zpožděným uvolňováním glukózy uvádí rovněž obrázek 1, kde vzorky A a B jsou totožné složením, ale liší se množstvím obalu z ethylcelulózy (tabulka 1). U vzorku A tvoří obal 25 % a u vzorku B 50 % celkové hmotnosti pelet. Je patrné, že množství obalu má signifikantní vliv na dobu zpož-

Obrázek 1. Disoluční profily jednotlivých šarží

Uvolňování glukózy z pelet u jednotlivých vzorků: (···) příklad 1, (---) příklad 2, (----) vzorek A, (—) vzorek B

dění. Obal je ve vodě nerozpustný a brání uvolňování glukózy v prvních fázích disoluce (120 resp. 360 min). Časem dochází k pronikání vody mikropóry do jádra pelety, kde dojde k aktivaci pomocných látek. Mikrokrystalická celulóza vytvoří kapilární strukturu, která umožňuje pronikání vody do středu pelety; sodná sůl karmelózy způsobí na vnitřní straně membrány osmotický přetlak a umožní zrychlené uvolňování látek přes membránu, případně má za následek rupturu membrány. V závislosti na množství polymerního filmu tak dojde k vzniku rozdílného a potřebného časového zpoždění, které je identické s nástupem maxima některých podávaných inzulínových analog. Další aspekty složení a přípravy těchto glukózových pelet

ve vztahu k jejich fyzikálním vlastnostem jsou diskutovány v odborném článku (9).

Závěr

Celkově se dá shrnout, že vhodnou kombinací koncentrace obalu a pomocných látek v jádrech pelet se podařilo připravit pelety s obsahem glukózy, které zpozdí uvolňování o 120 a 360 minut, což tvoří benefit pro předcházení hypoglykémii. Jedna dávka aplikovaných pelet bude tvořená 1 diabetologickou výměnnou jednotkou, tj. 10 g glukózy. Čas opoždění uvolňování glukózy lze při stejném složení jádra ovlivnit množstvím naneseného obalu, a získat tak pelety, které uvolňují glukózu v časech odpovídajících diabetologické praxi.

Tato práce vznikla v rámci projektu IGA MZ
č. 14479/2013, Příprava lékové formy
s řízeným uvolňováním glukózy
k prevenci hypoglykemických stavů.

Literatura

1. American diabetes association workgroup on hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American diabetes association workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245–1249.
2. Clayton DV, Woo AJ, Yale F. Hypoglycemia: canadian diabetes association clinical practice guidelines expert committee. *Can J Diabetes* 2013; 13(Suppl 4): 69–71.
3. Hopkins D. Exercise-induced and other daytime hypoglycemic events in patients with diabetes: prevention and treatment. *Diabetes Res Clin Pr* 2004; 4(Suppl 9): 35–39.
4. Frier BM. Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr* 2004; 4(Suppl 9): 1–52.
5. Fisher M, Frier BM. Hypoglycaemia in clinical diabetes. Hoboken, NJ: John Wiley 2007: 346 s.
6. Ryan C, Gurtunca N, Becker AD. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Sem Ped Neurol* 2005; 12(3): 163–177.
7. Neumann D, Franc A, Muselík J. Kompozice lékové formy s řízeným uvolňováním glukózy k prevenci hypoglykémii. Patentová přihláška, PV 2013–338.
8. The Esteé Corp, 1994. Method of controlling the release of carbohydrates by encapsulation and composition therefor. US Patent: 5545410.
9. Franc A, Dvořáčková K, Muselík J, Žvaková M, Slováková V, Vetchý D, Sabadková D, Neumann D, Goněc R. Příprava peletových jader pro řízené uvolňování glukózy k prevenci hypoglykémii u diabetiků. *Čes Slov Farm* 2014; 63(3): 206–212.

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 1. 4. 2015

PharmDr. Aleš Franc, Ph.D.

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU
Palackého tř. 1/3, 612 42, Brno
Franc@vfu.cz