proLékaře.cz | 15.8.2025

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv velikosti oka extruzní přepážky na vlastnosti jader určených k přípravě pelet s řízeným uvolňováním glukosy

Influence of the mesh of extrusion dies on the properties of cores intended for the preparation of pellets with controlled glucose release

Sylvie Pavloková • Aleš Franc • Jan Muselík • Dana Sabadková • Pavlína Kopecká • David Neumann

Došlo 13. prosince 2015 / Přijato 4. ledna 2016

Souhrn

Diabetes mellitus a jeho kompenzaci provází závažné komplikace. Jednou z nich je hypoglykemie, ke které dochází u pacientů užívajících insulin a/nebo některá perorální antidiabetika. Těmto stavům je možné předcházet lékovou formou s řízeným uvolňováním glukosy. K tomuto účelu byla navržena peletová jádra o třech různých velikostech odpovídajících rozměrům oka extruzní přepážky (0,6; 0,8; 1,0 mm) o čtyřech různých složeních. Jádra obsahují vždy 75–80 % glukosy a u každé kompozice i jednu osmoticky aktivní, resp. bobtnající látku, jako je kroskarmelosa sodná sůl (ADS), směs mikrokrystalické celulosy a sodné soli karmelosy Avicel RC 591 (RC), polyethylenglykol 6000 (PEG) a sodná sůl karboxymethylškrobu (CMS). Jádra byla připravena metodou extruze/sféronizace a jsou určena k následnému obalení polopropustným filmem na bázi ethylcelulosy. Samotná příprava ani fyzikální hodnocení peletových jader není součástí této práce. Jedná se o statistické hodnocení z již publikovaných prací, jejichž výsledky jsou zpracovány formou metaanalýzy s využitím analýzy hlavních komponent. Bylo shledáno, že velikosti jader se odlišují svými fyzikálními vlastnostmi. Ačkoliv vzorky o jednotlivých velikostech měly stejné složení i výrobní postup, jádra vzniklá extruzí skrze oko o velikosti 0,6, resp. 0,8 mm, vykazují podobné vlastnosti, zatímco jádra vzniklá extruzí skrze oko 1,0 mm se od zbylých dvou skupin spíše odlišují.

Klíčová slova: hypoglykemie • prodloužené uvolňování • glukosa • analýza hlavních komponent PCA • metaanalýza dat

Summary

Diabetes mellitus and its compensation are accompanied by serious complications. One of them is hypoglycaemia, which occurs in patients treated with insulin and/or certain peroral antidiabetics. Hypoglycaemic episodes can be prevented by a dosage form with controlled release of glucose. The pellet cores of four compositions and three different sizes corresponding to the diameter of extrusion screen mesh (0.6, 0.8, and 1.0 mm) were prepared for this purpose. The cores contain 75–80% of glucose combined with one of the following osmotically or swellable active agents: croscarmellose sodium (ADS), a mixture of microcrystalline cellulose and carmellose sodium Avicel RC 591 (RC), polyethylene glycol 6000 (PEG), and carboxymethyl starch (CMS). The cores were prepared by extrusion-spheronization and are intended for subsequent coating by a semipermeable membrane based on ethylcellulose. The aim of the work was to statistically evaluate the results of the physical evaluation of the pellets which were prepared and evaluated in previously published papers. The results are processed in the form of a meta-analysis using principle component analysis. The physical characteristics of the individual pellet sizes were different among themselves. Although the same compositions and manufacturing methods were used for all the pellets sizes, the cores produced through a 0.6 and 0.8 mm mesh screens showed similar properties while the properties of cores produced through a 1.0 mm mesh screen were rather different.

Key words: hypoglycemia • delayed release • glucose • principal component analysis PCA • meta-analysis of data

S. Pavloková • PharmDr. Aleš Franc, Ph.D. (✉) • J. Muselík • D. Sabadková • P. Kopecká
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta
Veterinární a farmaceutická univerzita
Palackého 1/3, 612 42 Brno, Česká republika
e-mail: franca@vfu.cz

D. Neumann
Dětská klinika 1. LF UK a FN, Hradec Králové, Česká republika

proLékaře.cz | 15.8.2025

Úvod

Koncentrace glukosy v krvi nižší než 3,9 mmol. l^{-1} je obvykle definována jako hypoglykemie[1)] a je častou závažnou komplikací léčby u obou typů diabetes mellitus[2, 3)]. Výskyt hypoglykemie souvisí s režimem podání insulinu, případně některých perorálních antidiabetik (PAD), v kombinaci se stravovacími návyky pacienta a jeho pohybovými aktivitami. Jedná se především o případy, kdy pacient nemá možnost dostatečného příjmu sacharidů, které by kompenzovaly nástup maximálního účinku inzulinu a/nebo PAD, což může vyústit v hypoglykemii. Problematická je zde pak snaha pacientů těmto stavům předcházet požitím stravy s nadměrným množstvím sacharidů, což může vést ke zdravotním komplikacím[4)]. Jako nadějná se proto k prevenci hypoglykemie ukázala léková forma obalených pelet s řízeným uvolňováním glukosy[5)].

Záměrem tohoto vývoje je přispět k optimalizaci vývoje této lékové formy zmenšením velikosti peletových jader s cílem usnadněného polykání zejména dětskými pacienty. Prvním krokem výroby pelet je zde příprava peletových jader s obsahem glukosy a osmoticky aktivní látky metodou extruze – sféronizace. Jádra jsou určena k obalení polopropustnou membránou z ethylcelulosy. Osmoticky aktivní látka při průchodu gastrointestinálním traktem zajistí průnik vody přes polopropustný obal do jádra pelety, která začne bobtnat. Po dosažení mezní hodnoty vnitřního osmotického tlaku dojde k narušení potahu a následnému uvolňování glukosy po diabeticky vhodném čase 120–360 minut[6)]. Tento *lag time* je vhodný pro kompenzaci maxima účinku inzulínu, případně PAD a zároveň pro zabezpečení optimální hladiny krevní glykemie v době, kdy pacient nemá možnost jíst nebo při plánované pohybové aktivitě.

K prevenci hypoglykemie se v diabetologii počítá s podáním jedné „výměnné jednotky“, kterou představuje 10 g glukosy. Jelikož je toto množství relativně objemné, cílem vývoje bylo zmenšit tento objem použitím co možná nejvyššího obsahu glukosy v jádrech na úkor dalších pomocných látek. Zároveň je potřebné zlepšit i polykatelnost, a to zmenšením velikosti peletových jader. To je nutné především pro léčbu dětských pacientů, u nichž je usnadnění polykání léku prioritou. Aspektem dosažení vysokého obsahu glukosy v jádrech (75 až 80 %) se zabývala předchozí práce, popisující výrobu čtyř složení pelet s obsahem kroskarmelosy sodné soli, Avicelu RC 591, polyethylenglykolu 6000 nebo karboxymethylškrobu sodné soli o přibližné velikosti jader 1 mm za použití oka extruzní přepážky o stejné velikosti 1,0 mm[5)]. Pozdější vývoj zahrnoval využití oka extruzní přepážky o velikostech 0,8 mm[7)] a 0,6 mm[8)]. Jelikož jsou jádra určena k následnému potažení polopropustnou membránou na bázi ethylcelulosy, je nutné, aby tato jádra měla vyhovující fyzikální vlastnosti. Při obalování jsou totiž jádra umístěna do fluidního vznosu, kdy musí rovnoměrně proudit v expanzní zóně, což zlepšuje zejména jejich sféricita. Dále jsou vystavena nárazům, a to jak vzájemným, tak nárazům na vnitřní stěny potahovacího zařízení. Z tohoto důvodu musí být dostatečně pevná, mechanicky odolná a málo abrazivní. Jádra se tedy hodnotí na sféricitu, charakter toku, rychlost vytékání otvorem, oděr a pevnost, a to v souvislosti s jejich konkrétním obsahem vlhkosti. Velikost dávky, která souvisí s objemem, je pak hodnocena pomocí zdánlivé a setřesné hustoty a velikost jader pomocí sítové analýzy. Kvalita, velikost i tvar jader se pak může projevit i v disolučním profilu následně obalených pelet.

Cílem této práce je pomocí statistické metaanalýzy již známých a publikovaných výsledků vlastností peletových jader posoudit, zda snižování jejich velikosti povede ke specifické změně fyzikálních vlastností. Vzájemné vztahy mezi fyzikálními vlastnostmi peletových jader, resp. velikostí oka extruzní přepážky, byly studovány pomocí metod vícerozměrné statistiky. Pro vizualizaci skryté struktury dat a usnadnění jejich interpretace byla využita analýza hlavních komponent (PCA).

Pokusná část

Materiál

Glukosa bezvodá (Dr. Kulich Pharma, Česká republika), mikrokrystalická celulosa – MCC Avicel® PH 101 (FMC Europe, Belgie), směs mikrokrystalické celulosy a sodné soli karboxymethylcelulosy – Avicel® RC 591 (FMC Europe, Belgie), sodná sůl kroskarmelosy – Ac-Di-Sol® (FMC Europe, Belgie), polyethylenglykol 6000 (Merck Schuchardt, Německo), karboxymethylškrob – Vivastar® P 5000 (JRS Pharma, Německo).

Statistické zpracování výsledků

Pro porovnání peletových jader podle velikosti byla vybrána vizualizace dat pomocí radarového grafu, který umožňuje na první pohled detekovat odlišnosti mezi skupinami. Pro lepší pochopení struktury dat byla z vícerozměrných metod využita analýza hlavních komponent (PCA). Zobrazení výstupů PCA v ordinačních diagramech umožňuje popsat jednak vztahy mezi proměnnými, jejich vzájemné korelace, ale také podobnosti mezi objekty. Především je však pomocí této statistické metody možné porovnat vliv charakteristik peletových jader na jejich rozdělení podle velikosti. Data byla zpracována v programu R, verze R 3.2.2[9)].

Výsledky a diskuze

Vstupní data použitá k metaanalýze

Součástí této práce nebyla příprava peletových jader, ale jedná se o statistické hodnocení na základě již publikovaných výsledků. Jde tedy o metaanalýzu z publikovaných dat. Tato publikovaná data byla naměřena na

*Tab. 1. Složení peletových jader**

Látka	Vzorek			
	ADS	RC	PEG	CMS
glukosa, bezvodá	80,0	75,0	75,0	80,0
Avicel PH 101	15,0	–	–	15,0
Ac-Di-Sol	5,0	–	–	–
Avicel RC 591	–	25,0	–	–
PEG 6000	–	–	25,0	–
Vivastar P	–	–	–	5,0

*koncentrace v % hmotnosti

proLékaře.cz | 15.8.2025

základě přípravy jader o třech různých velikostech odpovídajících velikostem oka extruzní přepážky (0,6; 0,8; 1,0 mm). Jádra o každé velikosti byla vyrobena ze čtyř odlišných složení. V jádrech je vždy obsaženo 75 % nebo 80 % glukosy a v každém složení je dále přítomna jedna osmoticky aktivní látka: Ac-Di-Sol, Avicel RC 591, polyethylenglykol 6000 a Vivastar P 5000, v uvedených případech doplněná o sféronizační látku, Avicel PH 101 (tab. 1). Jádra byla připravena metodou extruze – sféronizace a vysušena. Celkem tedy bylo hodnoceno 12 druhů pelet (čtyři složení vždy o třech velikostech) (tab. 1). Jádra byla hodnocena z hlediska uvedených technologických parametrů: tokové a mechanické vlastnosti, sféricita, aspektový poměr, vlhkost. Zároveň byly z peletových jader pořízeny snímky pomocí metody SEM (skenovací elektronová mikroskopie). Příprava i hodnocení peletových jader včetně jednotlivých výsledků jsou popsané v metodice již publikovaných článků[7, 8, 10].

Technologické parametry peletových jader

Nejprve bylo u všech vzorků zkoumáno, zda měřené technologické vlastnosti splňují požadovaná kritéria. Souhrnné charakteristiky peletových jader uvádí tabulka 2. Jedná se o hodnoty stanovené dle požadavků Evropského lékopisu[11] – u toku je uvedena průměrná hodnota stanovená ze tří měření, pro faktor sféricity a aspektový poměr byla vypočtena průměrná hodnota z hodnocení 100 individuálních částic, u ostatních veličin se jedná přímo o hodnotu naměřenou, případně vypočtenou. Charakter toku podle sypného úhlu, indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru lze podle Evropského lékopisu[11] u většiny peletových jader označit jako výborný (hodnoty v rozmezí: α = 25–30°, CI = 1–10 %; HR = 1,00–1,11), případně dobrý (α = 31–35°, CI = 11–15 %; HR = 1,12–1,18). Hodnoty rychlosti vytékání otvorem lze také označit jako přijatelné; doporučené kritérium je Fw > 9,5–10,5 g · s^{-1}, přičemž je tato limitní hodnota stanovena pro skleněné kuličky s průměrem 0,5–1,0 mm[12]. Téměř všechny vzorky také splnily podmínku pro požadovanou hodnotu oděru (Fr < 1,7 %)[13] a doporučované rozmezí pro faktor sféricity (rozmezí S = 0,8–1,0)[14]. Limit byl překročen pouze u aspektového poměru (za přijatelné považováno AR < 1,2)[15]. Hodnoty se pohybovaly v rozmezí AR = 1,21–2,17, což se ovšem pro následné obalení nejeví jako problematické, jelikož jsou ve farmaceutické technologii využívány i částice s nižší sféricitou[16].

Z výsledků je zřejmé, že se snižující se velikostí peletových jader se zhoršuje i jejich sféricita, což je především patrné ze snímků daných jader (obr. 1), a to nezávisle na jejich složení. Toto organoleptické pozorování snímků potvrzují i aspektové poměry (AR), jejichž hodnota je nepřímo úměrná velikosti peletových jader, což je rovněž pozorovatelné u všech kompozic. Nicméně tomuto závěru zdánlivě odporují hodnoty sféricity (S), z nichž by se mohlo zdát, že pelety všech velikostí jsou relativně kulaté. Nicméně tyto faktory sféricity jsou pro naše vzorky pravděpodobně zkreslené tím, že software, který byl použit při obrazové analýze, chybně převádí oválný tvar na kruhovitý, což se nám potvrdilo i v předcházejících pracech[10]. Obecně lze konstatovat, že se snižující se velikostí jader klesá jejich kulatost a že vzorky ADS a RC jsou kulatější než vzorky PEG a CMS.

Srovnání peletových jader podle velikosti

Pro porovnání skupin peletových jader podle velikosti byla data vynesena do radarového grafu[17] (obr. 2). Proměnným (studovaným parametrům peletových jader) odpovídají osy vycházející ze středu grafu. V provedení použitém v této práci jsou osy vykreslovány v procentech, přičemž nejvyšší hodnota dané proměnné je rovna 100 % (vnější okruh), nejnižší 0 % (vnitřní okruh). Tímto způsobem je umožněno zahrnout do vzájemného porovnání proměnné o různých rozsazích. Danou skupinu dat (jednotlivé velikosti peletových jader) reprezentuje tzv. hvězda, která vzniká spojením bodů vynesených na jednotlivé osy.

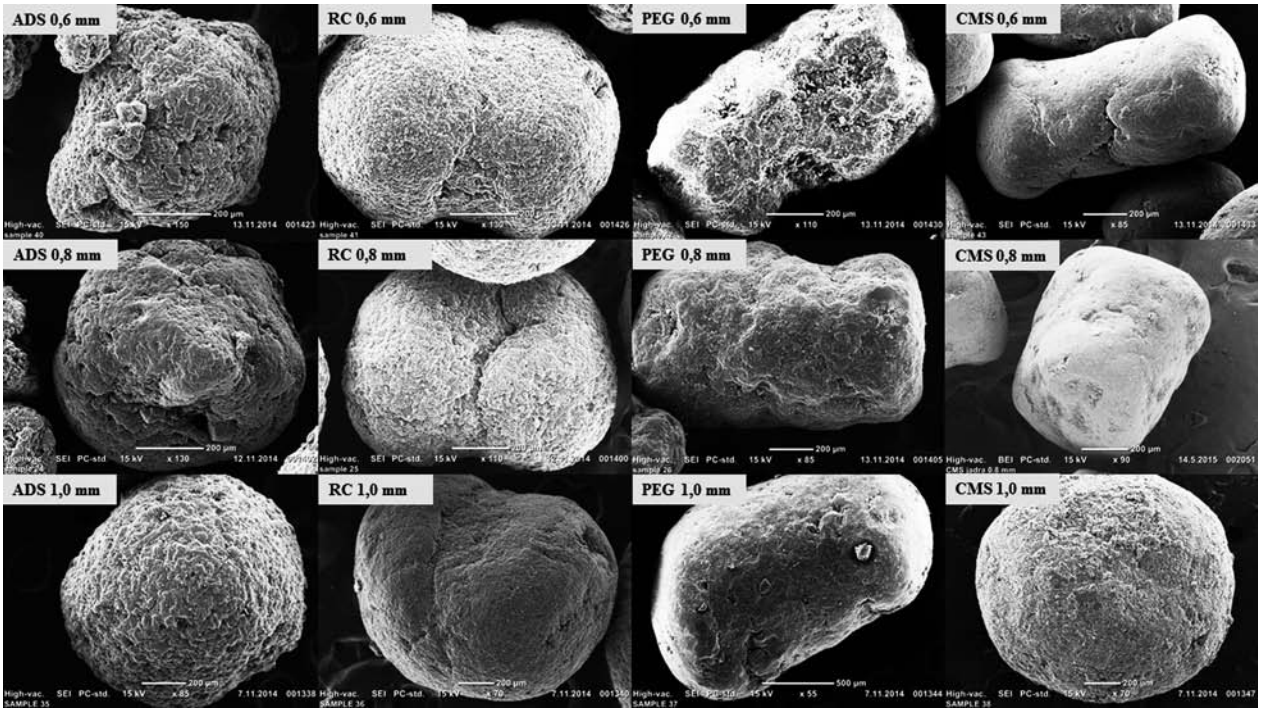
Zobrazen je vždy medián pro danou proměnnou v rámci skupiny, který je použit z důvodu menšího množství vzorků zahrnutých do analýzy jako robustní ukazatel středu. Z obrázku je na první pohled zřejmá odlišnost peletových jader o velikosti 1,0 mm od ostat-

Tab. 2. Vlastnosti peletových jader

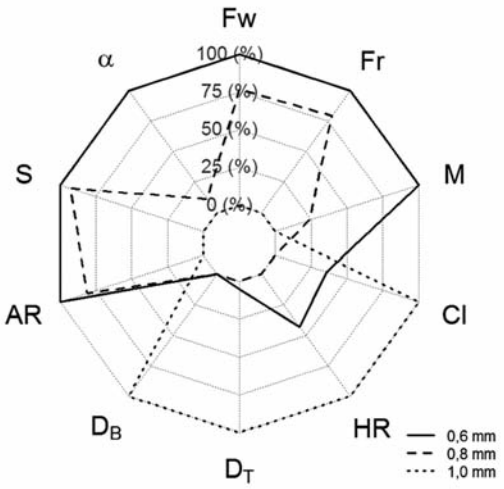
Oko extruzní přepážky	Složení	Fw	α	S	AR	D_B	D_T	HR	CI	M	Fr
1,0 mm	ADS	9,58	29° 37′	0,75	1,59	0,88	0,97	1,10	9,28	0,15	0,14
	RC	9,21	28° 22′	0,83	1,21	0,83	0,92	1,11	9,78	1,20	0,07
	PEG	9,03	31° 21′	0,75	1,59	0,75	0,79	1,05	5,06	0,15	0,25
	CMS	9,75	27° 41′	0,83	1,21	0,74	0,83	1,12	10,84	1,20	0,03
0,8 mm	ADS	10,44	29° 5′	0,90	1,64	0,68	0,74	1,09	8,11	2,46	1,92
	RC	10,46	29° 23′	0,88	1,71	0,75	0,81	1,08	7,41	1,03	0,24
	PEG	10,59	30° 48′	0,83	1,85	0,71	0,75	1,06	5,33	5,19	1,12
	CMS	10,50	29° 25′	0,83	1,89	0,77	0,82	1,06	6,10	1,18	0,51
0,6 mm	ADS	10,35	36° 58′	0,85	1,78	0,60	0,70	1,17	14,29	1,66	0,86
	RC	11,92	22° 15′	0,87	1,76	0,82	0,86	1,05	4,65	6,32	1,00
	PEG	9,19	32° 26′	0,79	1,96	0,72	0,74	1,03	2,70	4,90	1,00
	CMS	11,26	32° 48′	0,87	2,17	0,74	0,83	1,12	10,84	6,08	1,85

Fw – rychlost vytékání otvorem (g · s^{-1}), α – sypný úhel, S – faktor sféricity, AR – aspektový poměr, D_B – sypná hustota (g · cm^{-3}), D_T – setřesná hustota (g · cm^{-3}), HR – Hausnerův poměr, CI – index stlačitelnosti (%), M – obsah vlhkosti (%), Fr – oděr (%)

proLékaře.cz | 15.8.2025



Obr. 1. Snímky peletových jader (SEM)



Obr. 2. Radarový graf zobrazující srovnání peletových jader podle velikosti na základě hodnot mediánu pro vybrané proměnné

ních dvou skupin. Se vzrůstající velikostí peletových jader klesá aspektový poměr (AR), což koresponduje se získanými fotografickými výstupy. Dále s velikostí jader klesá faktor sféricity (S), sypný úhel (α), rychlost vytékání otvorem (Fw), oděr (Fr) a vlhkost (M). Hodnoty sypné hustoty (D_B), setřesné hustoty (D_T), Hausnerova poměru (HR) a indexu stlačitelnosti (CI) klesají v pořadí velikosti jader 1,0 mm – 0,6 mm – 0,8 mm.

Při porovnání relativních hodnot podle radarového grafu je patrné, že pelety o velikosti 0,6 mm mají výhodné vlastnosti především, co se týče vysoké hodnoty rychlosti vytékání otvorem a faktoru sféricity, která zde ovšem není dobrým ukazatelem sféricity částice, jak bylo popsáno v předcházejícím oddílu. U pelet o velikosti 0,8 mm lze za žádoucí považovat nízkou hodnotu Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti. A dále u pelet o velikosti 1,0 mm bylo dosaženo nízké hodnoty oděru, aspektového poměru a sypného úhlu.

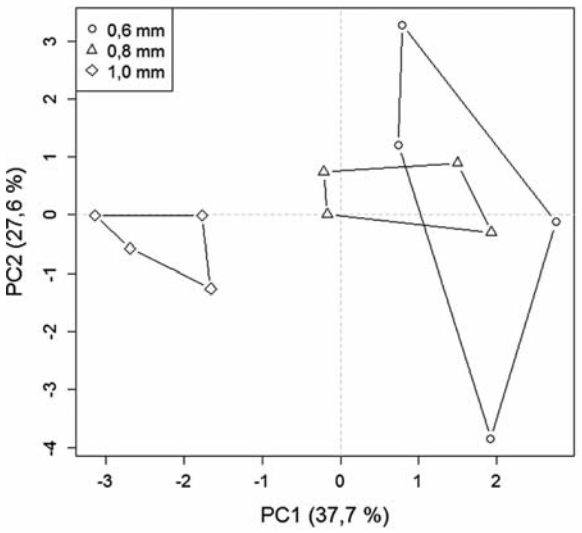
Analýza hlavních komponent

Pro redukci dimenzionality dat a lepší interpretaci získaných výsledků s minimální ztrátou informace byla vybrána analýza hlavních komponent (PCA), jejíž výstupní hlavní komponenty (PC) jsou lineární kombinací původních proměnných. Před aplikací metody PCA byla provedena standardizace dat na nulový sloupcový průměr a jednotkový rozptyl za účelem snížení odlišného vlivu proměnných s různým numerickým rozsahem. PCA model byl sestaven pomocí funkcí popsaných v literatuře[18]. Využitím metody PCA je interpretováno vždy jen několik prvních hlavních komponent, nejčastěji dvě. V tomto případě první dvě hlavní komponenty vysvětlují 65,3 % variability.

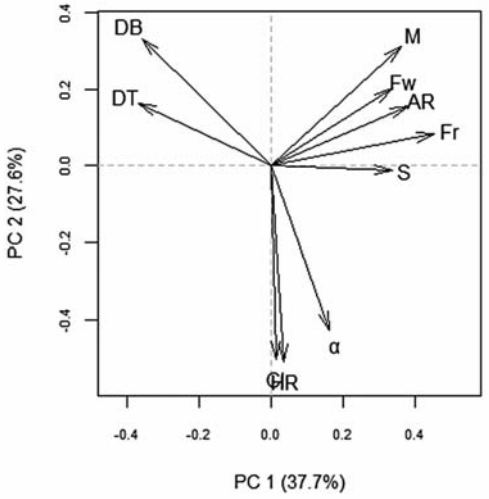
Vztahy mezi vzorky peletových jader jsou pozorovatelné v ordinačním diagramu objektů (obr. 3). Body ležící blízko u sebe mají podobné vlastnosti, zatímco body daleko od sebe se výrazně liší. V novém prostoru prvních dvou hlavních komponent lze pozorovat shluky pro jednotlivé velikosti peletových jader, přičemž jádra o velikosti 0,6 mm a 0,8 mm se jeví jako podobná, zatímco jádra o velikosti 1,0 mm jsou od ostatních dvou vyčleněna. Rozdělení jader do skupin podle velikosti umožňuje především první hlavní komponenta (PC1); shluku vzorků o velikosti 1,0 mm odpovídají záporné hodnoty na této ose, zatímco převážné většině vzorků o velikostech jádra 0,6 mm a 0,8 mm náleží hodnoty kladné. Osa PC2 k rozdělení objektů do skupin téměř nepřispívá.

Souvislosti mezi charakteristikami peletových jader zahrnutými do modelu lze sledovat v ordinačním diagra-

proLékaře.cz | 15.8.2025



Obr. 3. PCA: ordinační diagram objektů v prostoru prvních dvou hlavních komponent



Obr. 4. PCA: ordinační diagram proměnných v prostoru prvních dvou hlavních komponent

mu proměnných (obr. 4). Délka vektoru popisuje příspěvek původní proměnné k definici nového prostoru, tedy je přímo úměrná podílu vysvětlené variability; úhly mezi vektory vyjadřují míru korelace příslušných veličin. Jak je vidět podle délky vektorů, všechny proměnné v prostoru prvních dvou hlavních komponent přispívají k odlišení peletových jader podle velikosti přibližně stejnou mírou. Lze pozorovat tři skupiny proměnných definujících prostor. Na první pohled jsou patrné silně korelované proměnné Hausnerův poměr (HR) a index stlačitelnosti (CI), což je dáno způsobem jejich výpočtu, částečně s těmito veličinami koreluje také sypný úhel (α). Podobně můžeme pozorovat blízký vztah sypné hustoty (D_B) a setřesné hustoty (D_T). Ostatní proměnné (M, Fw, AR, Fr a S) do jisté míry také vzájemně korelují.

Srovnáním ordinačního diagramu objektů a ordinačního diagramu proměnných je možné zjistit váhy parametrů peletových jader pro jejich odlišení podle velikosti. Vektor proměnné vždy naznačuje růst veličiny v daném směru a objektům ležícím v této části prostoru odpovídá vysoká hodnota veličiny; naopak objekty ležící na opačné straně (přes počátek souřadnic) jsou charakterizovány nízkou hodnotou příslušného parametru. Srovnáním obrázků 3 a 4 je tedy zřejmé, že nejvyšší hodnotu pro shluk jader o velikosti 1,0 mm mají především proměnné D_B a D_T; pro jádra o velikosti 0,6 a 0,8 mm jsou to potom proměnné popisující tvar S, AR a dále Fr, Fw a M. Tato zjištění korespondují s výsledky jednorozměrné analýzy dat znázorněné v radarovém grafu na obrázku 2. Proměnné HR, CI a α přispívají k oddělení peletových jader podle velikosti pouze velmi malou mírou, jelikož jejich vektory silně korelují s osou PC2, zatímco s osou PC1 téměř nekorelují.

Jako u většiny vícerozměrných metod je vhodné, aby byl počet objektů oproti počtu proměnných co nejvyšší, proto by bylo žádoucí potvrdit výsledky na větším množství vzorků. Tuto statistiku lze tedy považovat za screeningové vyšetření. Odlišnosti mezi objekty o téže velikosti peletových jader jsou dány především rozdílem ve složení vzorků (ADS, RC, PEG, CMS). Pro další analýzu za účelem rozdělení dat do skupin pomocí omezeného počtu proměnných by bylo vhodné vyloučit z modelu vysoce korelované proměnné (D_B nebo D_T, HR nebo CI a dále několik proměnných ze skupiny M, Fw, AR, Fr a S podle potřeby). Zde však tento postup není vyžadován, jelikož záměrem PCA bylo popsat skryté vazby mezi všemi proměnnými a provést vizualizaci dat.

Závěr

Byla provedena metaanalýza z publikovaných výsledků hodnocení kvality jader pro vývoj pelet s řízeným uvolňováním glukosy k prevenci hypoglykemie. Srovnáním stanovených technologických parametrů s doporučovanými limity bylo zjištěno, že vlastnosti peletových jader vyhovují požadovaným kritériím. Užitím vícerozměrné statistiky (analýza hlavních komponent) byla nalezena především podobnost jader o velikosti 0,6 a 0,8 mm, jádra o velikosti 1,0 mm se mírně odlišují. K této diferenciaci přispívají téměř všechny uvažované vlastnosti: sypná a setřesná hustota, obsah vlhkosti, rychlost vytékání otvorem, aspektový poměr, oděr a faktor sféricity. Na základě srovnání peletových jader pomocí zobrazení dat v radarovém grafu, analýzy hlavních komponent a fotografických výstupů je patrné, že s rostoucí velikostí jader je dosaženo vyšší sféricity. Z hlediska zamýšleného podání pelet především dětským pacientům a tedy umožnění snadnějšího polykání je ovšem žádoucí velikost jader snížit, a to i za cenu nižší sféricity.

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

Střet zájmů: žádný.

proLékaře.cz | 15.8.2025

Literatura

1. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycaemia. 2005.
2. **Fisher M., Heller S. R.** Hypoglycaemia in clinical diabetes. 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons 1999.
3. **Fanelli C. G., Porcellati F., Pampenelli S., Bolli G. B.** Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. Diabetes Metab. Res. Rev. 2004; 20(2), 32–42.
4. **Ryan C., Gurtunca N., Becker D.** Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. Pediatr. Clin. North Am. 2005; 52, 1705–1733.
5. **Franc A., Dvořáčková K., Muselík J., Žvaková M., Slováková V., Vetchý D., Sabadková D., Neumann D., Goněc R.** Formulation of cores for the controlled release of glucose for prevention of hypoglycemia in diabetes patients. Čes. slov. Farm. 2014; 63, 206–212.
6. **Heng P. W., Chan L. W., Chew S. H.** Mechanism of pellet coat rupture and its effect on drug release. Chem. Pharm. Bull. 1999; 47(7), 939–943.
7. **Sabadková D., Franc A., Muselík J., Neumann D.** Coated pellets based on delayed release glucose as prevention of hypoglycemic episodes. Acta Pharmaceut. 2016 (v tisku).
8. **Franc A., Muselík J., Sabadková D., Neumann D.** Preparation of pellets with controlled release of glucose as prevention of hypoglycaemia in paediatric patients. Eur. J. Pharm. Sci. 2015; 75, 72–80.
9. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2015. https://www.r-project.org/
10. **Franc A., Sabadková D., Neumann D., Pavloková S., Kopecká P., Muselík J.** Interdiction of hypoglycemia in diabetic children by multiparticulate dosage form with controlled glucose release. Pharm. Dev. Technol. 2015; 1–8.
11. Council of Europe. European Pharmacopoeia, 8th edition. Council of Europe, Strasbourg 2013.
12. **Rabišková M.** Technologické parametry lékových mikroforem, jejich význam a metody jejich stanovení. Čes. slov. Farm. 1996; 45, 177–179.
13. **Rabišková M., Masteiková R., Chalupová Z., Dvořáčková K.** Lékové formy a biofarmacie: II. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita 2009.
14. **Podczeck F., Rahman S. R., Newton J. M.** Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis. Int. J. Pharm. 1999; 192, 123–138.
15. **Chopra R. F., Podczeck J. M., Alderborn G.** The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2002; 53, 327–333.
16. **Rhodes C. T., Porter S. C.** Coatings for controlled-release drug delivery systems. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1998; 24, 1139–1154.
17. **Saary M. Joan.** Radar plots: a useful way for presenting multivariate health care data. J. Clin. Epidemiol. 2008; 61(4), 311–317.
18. **Wehrens, R.** Chemometrics with R. 1st ed. Heidelberg: Springer 2011.