

Gliklazyd – postać leku a efekt terapeutyczny, wybór preparatu

Tytuł angielski

Matylda Resztak¹, Tadeusz Hermann²

¹ Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

(Farm Współ 2011; 5: 83-86)

Słowa kluczowe:

Summary

(Farm Współ 2011; 5: 83-86)

Keywords:

Cukrzyca typu 2 to przewlekła choroba metaboliczna charakteryzująca się zarówno insulinoopornością, jak i zaburzonym wydzieleniem insuliny. Rozpowszechnianie siedzącego trybu życia i otyłość sprzyjają rozwojowi zaburzeń wydzielenia insuliny, co aktywuje kaskadę zdarzeń rozpoczynającą się niewyrównaną hiperglikemią, powstawaniem stresu oksydacyjnego oraz rozwojem późnych powikłań cukrzycowych. Bardzo ważne jest więc wczesne rozpoznanie choroby i szybkie wprowadzenie postępowania terapeutycznego. Leki doustne wraz z dietą są podstawowym narzędziem w leczeniu tego typu cukrzycy [1].

Gliklazyd jest lekiem hipoglikemizującym należącym do II generacji pochodnych sulfonylomocznika. Wykazuje on duże powinowactwo i dużą selektywność względem zależnych od ATP kanałów potasowych komórek β wysp trzustki [2,3]. W czasie leczenia gliklazydem zwiększa się również insulinooporność. Pod wpływem działania insuliny wychwyt glukozy

przez perfundowane mięśnie szkieletowe szczurów z cukrzycą, leczonych gliklazydem zwiększył się 2-krotnie w porównaniu z nieleczoną grupą kontrolną [4]. Oprócz działania przeciwcukrzycowego charakteryzuje się również szeregiem korzystnych działań pozatrzustkowych. Przeprowadzone badania pokazały, że stosowanie gliklazydu jest obarczone małym ryzykiem hipoglikemii [5,6] oraz niskim wskaźnikiem wtórnych powikłań [7].

Gliklazyd jest lekiem słabo rozpuszczalnym w wodzie. Według systemu klasyfikacji BCS (Biopharmaceutics Classification System) opracowanego przez Amidon'a i współpracowników [8], gliklazyd zaliczany jest do klasy II [9]. System ten uwzględnia cechy istotne dla dwóch pierwszych etapów procesu LADME, czyli uwalniania (rozpuszczania) i wchłaniania (przenikalności przez nabłonek i inne bariery biologiczne). Klasa II obejmuje leki lipofilowe i nierozpuszczalne w wodzie, które po uwolnieniu z

postaci leku są dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego. Rozpad postaci leku decyduje o szybkości wchłaniania substancji czynnej. W przypadku substancji zaliczanych do klasy II uwalnianie może być etapem limitującym wchłanianie i można spodziewać się korelacji wyników *in vitro* i *in vivo* (IVIV) [10].

Właściwości fizykochemiczne gliklazylu sprawiają, iż stopień wchłaniania leku do krwioobiegu zależy od jego uwalniania z postaci leku. Zjawisko to wykorzystano w technologii postaci gliklazylu. Preparaty gliklazylu dostępne na rynku można podzielić na dwie grupy. Preparaty klasyczne IR szybko uwalniające substancję czynną, charakteryzujące się kinetyką uwalniania I rzędu (Diabesidum-Jelfa, Diabrezide-Molteni). Najszybciej substancja uwalniana jest z preparatu Diabrezide, już po upływie 30 min uwolnione zostaje 98% leku. To samo stężenie dla preparatu Diabesidum osiągnięte zostaje po upływie 100 min [11]. Natomiast preparat Diaprel MR 30 mg – Servier, należy do postaci o modyfikowanym uwalnianiu. Po 6 h badania uwalnia się 59,64% substancji leczniczej. Proces uwalniania można zaliczyć do procesu kinetyki zerowego rzędu a stała szybkości reakcji wynosi $2,02 \cdot 10^{-3} \% \cdot s^{-1}$ [11].

Uwalnianie gliklazylu z postaci leku zależy od składu postaci leku. W skład preparatów o niemodyfikowanym uwalnianiu wchodzi m.in. skrobia ziemniaczana, laktoza, powidon magnezu, koloidalny dwutlenek krzemu, behenian glicerolu. Natomiast postać gliklazylu o modyfikowanym uwalnianiu sporządzona jest na bazie hydrofilowej matrycy hypromelozowej. W kontakcie z sokiem żołądkowym polimer hypromelozowy pęcznieje tworząc żel, który stopniowo uwalnia substancję leczniczą [12,13]. W ten sposób uzyskuje się profil uwalniania charakteryzujący się dużą powtarzalnością [14,15]. Proces uwalniania leku następuje niezależnie od pH w dwunastnicy i jelicie cienkim. Stężenie leku we krwi jest stałe i nie wykazuje wahań, jakie mogą pojawić się w przypadku preparatów klasycznych [3,16]. Spowolnienie uwalniania w preparatach MR można uzyskać poprzez modyfikację proporcji substancji pomocniczych takich jak kollidon SR lub maltodekstryny. Kollidon SR jest mieszaniną fizyczną składającą się w 80% z hydrofobowego octanu poliwinylu, w 19% z hydrofilowego powidonu (poliwinylpiperolidonu), w 0,8% z laurylosiarczanu sodu i w 0,2% z koloidalnego dwutlenku krzemu. Octan poliwinylu jest dobrym hydrofobowym plastyfikatorem. Dzięki niemu matrycę można uformować pod wpły-

wem niewielkich sił nacisku. Natomiast powidon ulega stopniowemu przebudowaniu w kontakcie z wodą, w wyniku czego w matrycy tabletki powstają pory, przez które dyfunduje substancja lecznicza. Bardzo dobra ściśliwość, niska higroskopijność oraz twardość i odporność na ścieranie otrzymanych tabletek czynią kollidon SR ważną substancją pomocniczą w produkcji preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu [17].

Także maltodekstryny opóźniają uwalnianie gliklazylu. To naturalne sacharydy zawierające D-glukozę i dekstrozę (α -D-glukopiranoza), wykorzystywane jako substancje wiążące i wypełniające w tabletkowaniu bezpośrednim, granulacji na mokro i w procesie powlekania tabletek. Z rosnącą długością łańcucha maltodekstryn od MD 200 do MD 050 proces uwalniania spowalnia się, dzięki zmniejszającej się rozpuszczalności w wodzie [18]. Z najnowszych badań wynika, że gliklazyl może być również inkorporowany do matrycy żelowej tworzonej przez alginian wapnia [12].

Dostępność biologiczna gliklazylu z tabletek wynosi około 80% [19]. Maksymalne stężenie gliklazylu w surowicy po jednorazowym podaniu *per os* 80 mg leku występuje w czasie od 2 do 8 godzin i wynosi w przybliżeniu 5 mg/l, przy czym może obejmować zakres stężeń od 1 do 10 mg/l. Stan stacjonarny ustala się po dwóch dniach podawania doustnego. Parametry farmakokinetyczne zmieniają się proporcjonalnie wraz z dawką. Stężenie maksymalne gliklazylu we krwi po podaniu postaci klasycznej, jest wysokie i przyjmuje wartości od 3,44 do 4,12 mg/l [20,21], w czasie t_{max} od 3 do 5 h. Natomiast tabletki o modyfikowanym uwalnianiu zawierające dawkę 30 mg charakteryzowane są przez następujące parametry farmakokinetyczne: $c_{max} = 0,74$ mg/l, $t_{max} = 7$ h, $AUC_{0 \rightarrow \infty} = 15$ mg-h/l [11].

Badania porównujące skuteczność działania dwóch form gliklazylu u ludzi prowadzone są długofalowo i nie skupiają się na dobowych zmianach poziomu glukozy wywołanych podaniem danej postaci leku [22,23]. Badania przeprowadzone dla pochodnych sulfonylomocznika nie pokazują bezpośredniej zależności pomiędzy stężeniem leku we krwi a efektem hipoglikemizującym. Liczne obserwacje wskazują, że gliklazyl wykazuje efekt obniżenia glukozy w dawkach terapeutycznych nawet o połowę niższych niż maksymalne dawki zalecane przez producentów. Preparaty o krótkim okresie działania podaje się od 2 do 4 razy dziennie w dwóch dawkach od 80 do 320 mg/dobę. W świeżo rozpoznanej cukrzycy leczenie rozpoczyna się

od dawki 80 mg/dobę, którą zwiększa się co 3-5 dni, do momentu uzyskania normoglikemii lub do osiągnięcia dawki maksymalnej. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu dawkuje się raz dziennie, dawki zwiększane są o 30 mg do dawki maksymalnej 120 mg/dobę w czasie od 2 do 4 tygodni [3]. Shaw i wsp. stwierdzili, że zwiększenie dawki gliklazu IR do 160 mg/dobę, w przewlekłej terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, nie prowadzi do większego efektu hipoglikemicznego, zwiększanie dawki może nie mieć znaczącego efektu klinicznego [24,25]. W przeprowadzonych dwuletnich badaniach nad modyfikowaną postacią leku, wykazano spadek przeciętnego poziomu HbA_{1c} o 0,43% (od 7,84% do 7,41%) w przypadku pacjentów leczonych wyłącznie gliklazidem MR. Również badania GUIDE [26] wskazują na obniżenie średnich wartości hemoglobiny glikowanej z 8,4% do wartości 7,2% dla badanych leczonych gliklazidem MR. W badaniach DIACOM pacjenci, którym zmieniono stosowanie gliklazu w dawce 80 mg, na gliklazyd MR w dawce 30 mg również znacząco poprawili poziom HbA_{1c} [27,28].

Wadą terapii gliklazidem MR jest jej koszt, należy jednak pamiętać, że zmniejszenie częstotliwości dawkowania ułatwi pacjentowi stosowanie się do wskazań lekarza (tzw. *compliance*) a początkowy większy koszt, zostaje wyrównany przez zyski uzyskane z poprawy glikemii, co przemawia na korzyść tej postaci leku.

Adres do korespondencji:

Matylda Resztak

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Święcickiego 6; 60-781 Poznań



mresztak@ump.edu.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

- Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64:1339-58.
- Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii. Warszawa: Fundacja Büchnera Split Trading; 2005.
- Harrower A. Gliclazide Modified Release: From once-daily administration to 24-hour blood glucose control. *Metabolism* 2000;49:7-11.
- Poulido N, Suarez A, Casanova B, Romero R, Rodriguez E, Ravira A. Gliclazide treatment of streptozotocin diabetic rats restores GLUT4 protein content and basal glucose uptake in skeletal muscle. *Metabolism* 1997;46:10-13.
- Palmer KJ, Brogden RN. Gliclazide-an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1993;46:92-125.
- Mailhot J. Efficacy and safety of gliclazide in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a Canadian multicenter study. *Clin Ther* 1993;15:1060-8.
- Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulphonylureas. *J Diab Complicat* 1994;8:201-3.
- Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. Theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995;12:413-20.
- Chien-Ho C, Hsiu-O H, Shyr-Yi L. In vitro in vivo correlation investigations on formulation design of a once daily controlled release dosage form of gliclazide. *J Chromatogr B* 2007;859:141-6.
- Gothoskar AV. Biopharmaceutical Classification of Drugs. www.pharmainfo.net.
- Hermann TW, Dobrucki R, Piechocki S, Resztak M, Reh R. Pharmaceutical availability of gliclazide from selected matrix formulation tablets. *Med Sci Monit* 2005;11:181-8.
- Al-Kassas RS, Al-Gohary OM, Al-Faadhel MM. Controlling of systemic absorption of gliclazide through incorporation into alginate beads. *Int J Pharm* 2007;341:230-7.
- Batch J. The effects of ingestion time of gliclazide in relation to meals on plasma glucose, insulin and C-peptide levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:465-7.
- McGavin JK, Perry CM, Goa KL. Gliclazide Modified Release. *Drugs* 2002;62:1357-64.
- Scherthaner G. Gliclazide Modified Release: A Critical Review of Pharmacodynamic, Metabolic, and Vasoprotective Effects. *Metabolism* 2003;52:29-34.
- Drouin P, Standl E. Gliclazide modified release: result of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:414-21.
- www.pharma-solutions.basf.com

18. Janiec W, Kurpińska J. Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. Warszawa: WL PZWL; 2005.
19. Campbell DB. The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide: a review. *Diab Res Clin Pract* 1991;14:21-36.
20. Główka F, Hermann T, Zabel M. Dostępność biologiczna gliklazylu z tabletek Diabezid Jelfa. *Terapia i Leki* 1997;7-8:229-235.
21. Kim H, Yun M, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of gliclazide in healthy volunteers. *Arch Pharm Res* 2003;26:564-8.
22. Drouin P. Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study. *J Diab Complicat* 2002;14:535-42.
23. Lu CH, Chang CC, Chuang LM, Wang CY, Jiang YD, Wu HP. Double-blind, randomized, multicentre study of the efficacy and safety of gliclazide-modified release in the treatment of Chinese type 2 diabetic patients. *Diab Obes Metab* 2006;8:184-91.
24. Shaw KM, Wheeley MS, Campbell DB, Ward JD. Home blood glucose monitoring in non-insulin-dependent diabetics: the effect of gliclazide on blood glucose and weight control, a multicentre trial. *Diabet Med* 1985;2:484-90.
25. Rambiritch V, Naidoo P, Butkow N. Dose-response relationships of sulfonylureas: will doubling the dose double the response? *South Med J* 2007;11:1132-6.
26. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
27. Rambiritch V, Naidoo P. Gliclazide modified release. *Drugs* 2005;65:1449-50.
28. Kardas P. The DIACOM study (effect of dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the compliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diab Obes Metab* 2005;7:722-8.