



Příprava tvrdých želatinových tobolek s klesajícím obsahem diazepamu k léčbě závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích

PharmDr. Aleš Franc, Ph.D., Mgr. Jan Elbl, doc. Mgr. Jan Muselík, Ph.D., doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D., doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU

V současné době existují v celém světě miliony lidí závislých na benzodiazepinech. Forma somatické i psychické závislosti znemožňuje okamžité vysazení léčiv. Jedním z dlouhodobě osvědčených léčebných postupů je převedení pacientů na diazepam, který má dlouhý biologický poločas. Po stabilizaci následuje postupné snižování dávek až do stavu placeba. Vhodnou lékovou formou se jeví tvrdé želatinové tobolky, ve kterých mohou být kromě diazepamu obsaženy i další adjuvantní léčiva z řady antipsychotik, antidepresiv a betablokátorů, zmírňujících abstinenční příznaky. Vzhledem k nízkým dávkám léčiv musí mít tobolky vyhovující obsahovou stejnoměrnost dle požadavků ČL 2017. V běžné lékárenské praxi se nepodařilo tomuto požadavku vyhovět. Při použití vhodného plniva a běžného kuchyňského mixéru je ale možné požadavek splnit. Výsledkem jsou tobolky s obsahem diazepamu v rozsahu 2,125 až 0,492 mg, určené ke snižování dávky o 15 %. Zvolená technologie zaručí způsobilost procesu, a je tedy schopna produkovat/vyrábět tobolky v rámci tolerovaného rozmezí hodnot pro hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost.

Klíčová slova: léková závislost, benzodiazepiny, Z-hypnotika, tvrdé tobolky, obsahová stejnoměrnost.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Aleš Franc, Ph.D., franca@vfu.cz
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU
Palackého tř. 1/3, 612 42 Brno

Převzato z: Prakt. lékáren. 2018; 14(e4): e50–e56
Článek přijat redakcí: 11. 9. 2018
Článek přijat k publikaci: 19. 10. 2018



Preparation of hard gelatin capsules with decreasing diazepam content for treatment of benzodiazepines and Z-hypnotics addiction

At present, millions of people in the world are addicted to benzodiazepines. The form of both somatic and psychic addiction does not permit immediate discontinuation of these drugs. One of methods, which has been used successfully for long time, is to switch the patients to diazepam. Diazepam has long biological half-life and after stabilization, gradual dose reduction until placebo dose is reached can follow. Hard gelatinous capsules seem to be the most suitable dosage forms for this process because they may contain also other drugs alleviating abstinence symptoms – antipsychotics, antidepressants, or beta blockers. Because of low doses of these active substances, the capsules need to meet pharmacopoeial requirements for content uniformity of dosage units. In common pharmacy practice, it is very difficult to meet this requirement. If suitable filler and common kitchen mixer are used, it is possible and diazepam capsules containing 2.125 to 0.492 mg of active substance can be produced, allowing for dose reduction in 15% decrements. This technology guarantees the capability of the process, that is, capsules within required mass and content uniformity limits can be produced/manufactured.

Key words: drug addiction, benzodiazepines, Z-hypnotics, hard capsules, content uniformity.

Závislost na benzodiazepinech

V dnešní době postihuje závislost na sedativech a hypnoticích typu benzodiazepinů a Z-hypnotik v České republice (ČR) alarmující počet jedinců. Laický tisk odhaduje pravidelné uživatele na statisíce (1). Během roku 2016 uvedlo 9,9 % respondentů, že za posledních 12 měsíců požilo sedativum nebo hypnotikum, což činí 6,0 % mužů a 13,5 % žen. Ve věkové skupině 55–64 let činila prevalence užívání sedativ nebo hypnotik dokonce 14,3 %. Užití sedativ a hypnotik bylo ve stejném roce nejčastější příčinou nefatální intoxikace drogami, a to v celkově 377 případech. Následoval pervitin s 297 případy (2). V celosvětovém měřítku se pak jedná o miliony ohrožených lidí, kteří tyto léky pravidelně a dlouhodobě užívají (3). Tyto závislosti jsou velmi rezistentní a není možné je řešit náhlým vysazením léku. Vzrůstající trend je pak výsledkem zejména nesprávné a neuvážené preskripce a je živěn internetovým prodejem

léčiv. Mnozí adiktologové přitom tvrdí, že závislost na benzodiazepinech je nebezpečnější než závislost na opiátech, včetně heroinu, a má i trvalejší zdravotní následky (4). Samotné benzodiazepiny mají komplexní anxiolytické, sedativní, hypnotické a myorelaxační účinky, které mají v krátkodobém horizontu velmi dobré terapeutické výsledky. Je to způsobeno tím, že komplexně ovlivňují GABA receptory. Podobné závislosti vytvářejí i Z-hypnotika (zolpidem, zalepon, zopiclon a eszopiclon), i když jsou vzhledem ke GABA receptorům mnohem selektivnější (5). I když cílem tohoto článku není popis farmakologické charakteristiky, kterou je možné získat i z české odborné literatury (6, 7), přesto je nutné zmínit alespoň některé. Z hlediska tvorby závislosti je podstatný zejména biologický poločas jednotlivých léčiv a vztah jejich ekvivalentních dávek (viz Tab. 1). Obecně platí, že čím kratší je biologický poločas, tím ne- snadněji se léky vysazují. Dochází přitom k vyššímu kolísání plazmatické

Tab. 1. Charakteristiky jednotlivých benzodiazepinů

Léčivo	Biologický poločas (h)	Ekvivalent v mg (p. o.)
alprazolam	6–12	0,5
bromazepam	10–20	5
clobazam	12–60	20
clonazepam	18–50	0.5
diazepam	14–100	10
eszopiclon	6	3
flunitrazepam	18–26	1
chlordiazepoxid	5–30	25
medazepam	36–200	10
nitrazepam	15–38	10
oxazepam	4–15	20
prazepam	36–200	10–20
quazepam	25–100	20
temazepam	8–22	20
triazolam	2	0.5
zaleplon	2	20
zolpidem	2	20
zopiclon	5–6	15

hladiny a snáze se projevují nežádoucí účinky, jako rebound fenomén, insomnie, tachykardie, agorafobie, tiky a dyskineze, úzkost, deprese, třes, křeče, psychotické stavy včetně halucinací, a při náhlém vysazení hrozí

Obr. 1. Kuchyňský mixér Tefal Kaleo


až epileptický záchvat, delirizace a někdy i smrt (8, 9). Pacienti jsou proto důrazně varováni před náhlým ukončením dlouhodobého užívání, a to i v případě neprokázané závislosti (10).

Způsoby detoxifikace

Byla popsána řada způsobů léčby lékové závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích, ale zatím nejdostupnější a nejbezpečnější se jeví převedení pacienta na diazepam v tzv. ekvivalentní dávce, která je rozdílná vzhledem k jednotlivým léčivům a způsobí relativně stabilní plazmatickou hladinu léku a jeho metabolitů (viz Tab. 1).

Tab. 2. Složení jednotlivých šarží a statistické hodnocení

Síla (mg)		2,125	1,806	1,535	1,305	1,109	0,943	0,801	0,681	0,579	0,492
Průměrná hmotnost (%)		101,8	98,3	102,2	98,6	101,7	99,7	101,8	99,0	101,7	99,1
Průměrná hmotnost (RSD)		1,79	1,51	1,18	1,00	1,70	1,61	1,38	1,91	1,28	1,62
Průměrný obsah (%)		101,7	105,5	103,9	103,6	99,1	103,8	103,3	106,2	105,8	102,9
Průměrný obsah (RSD)		5,00	3,24	2,53	4,24	2,97	4,78	4,24	3,49	6,83	4,88
Cpk ČL 2.9.5	92,5–107,5 % 1)	1,39	1,65	2,11	2,51	1,47	1,55	1,82	1,31	1,95	1,54
	85–115 % 2)	2,79	3,31	4,22	5,02	2,95	3,11	3,62	2,61	3,90	3,08
Cpk ČL 2.9.6	85–115 % 3)	1,00	1,54	1,97	1,18	1,69	1,05	1,18	1,43	1,28	1,03
	75–125 % 4)	1,67	2,57	3,29	1,97	2,81	1,74	1,96	2,39	1,22	1,71

1) Jedná se o limit pro minimálně 18 z 20 vzorků; 2) jedná se o limit pro všech 20 vzorků; 3) jedná se o limit pro minimálně 9 z 10 vzorků; 4) jedná se o limit pro všech 10 vzorků

Charakteristiky jednotlivých benzodiazepinů (10, 11)

Převod pacienta na diazepam se obvykle provádí postupně tak, že pacient dostane nejprve svou obvyklou dávku léčiva, poté část původního léčiva a část diazepamu například formou dvou odlišných podání, a nakonec je dávka samotného diazepamu kaskádovitě snižována. Podrobnější popis snižování dávek včetně jednotlivých schémat vysazování uvádí například manuál profesorky Ashtonové, který je dostupný online (10). Během detoxifikačního režimu je k potlačení úzkosti a překonávání insomnie zároveň možné využít sedativních antidepresiv jako jsou mirtazapin nebo trazodon, případně atypických antipsychotik, jako je quetiapin nebo tiaprid. K prevenci epileptického záchvatu může posloužit valproát nebo karbamazepin a k eliminaci tachykardie je úspěšně využíván propranolol (12, 13).

Možnosti farmaceutické technologie

Základní komplikací při detoxifikaci je zatím absence vhodné lékové formy, která by zaručovala přesné dávkování, resp. snižování dávek diazepamu. V ČR existují tablety s obsahem 5 mg, jejichž půlením, resp. čtvrcením je možné získat dávku 1,25 mg, to však naráží na několik problémů. Závislý pacient je zde při snížení dávky psychicky stresován a navíc tento způsob neumožní snižování dávky o menší než právě toto množství. Při opakovaném dělení tablet není ani zaručena reprodukovatelnost dávky (14). Při ambulantní terapii rovněž nelze spoléhat na disciplínu pacienta, že snížení dávky opravdu zrealizuje (12). Pomineme-li samotný stres při rozpoznání závislosti a často průvodní blok navštívit psychiatra-adiktologa, pacient při detoxifikaci čelí několika dalším stresujícím faktorům. Má strach, jak bude snášet přechod na diazepam,



obává se každého snížení dávky a zpravidla největším problémem je vysazení nízkých, zbytkových dávek (tzv. syndrom prázdné ruky). Vedle toho se mu jako komplikace mohou jevit i další doprovodná léčiva (15). Elegantní řešení proto může zajistit lékárník metodou přípravy tvrdých želatinových tobolek, které budou obsahovat jak původní léčivo, tak substituční diazepam, včetně případných adjuvantních léčiv. Tobolka s různým obsahem bude vypadat vždy stejně, pacient si nemusí být vědom přechodu na další léčivo, přísady adjuvantních léčiv ani postupného snižování dávky. Podstatným aspektem lékové formy bude dobrá obsahová stejnoměrnost, kterou zajišťuje uniformita enkapsulované tobolkoviny a hmotnostní stejnoměrnost lékové formy (16).

K nalezení vyhovující obsahové stejnoměrnosti tobolkoviny byla experimentálně zvolena řada plniv a vyzkoušena technologie mísení v třence a v kuchyňském mixéru při různých časech mísení. Postup mísení v třence nebyl blíže specifikován, aby odrážel běžný, empirický postup při magistraliter přípravě. Ke zlepšení hmotnostní stejnoměrnosti byla zvolena různá zhutnění tobolkoviny během enkapsulace. Celý design pokusu včetně výsledků byl publikován v časopise *European Journal of Hospital Pharmacy*, přičemž bylo zjištěno, že jako nejvýhodnější plnivo se jeví bezvodý fosforečnan vápenatý. Ten díky své vysoké hustotě a dobrým tokovým vlastnostem umožní rovnoměrnou distribuci léčivé látky v celém objemu tobolkoviny. Její zhutnění o 10 % během plnění pak zlepší hmotnostní stejnoměrnost, která s obsahovou stejnoměrností úzce souvisí (12).

Příprava a hodnocení lékové formy

Jednotlivé síly tobolek uvedené v Tab. 1 byly připraveny smísením diazepamem (Dr. Kulich Pharma, Hradec Králové, Česká republika) a bezvodého

fosforečnanu vápenatého (Di-Cafos A60, Chemische Fabrik Budenheim, Německo). Látky byly odváženy a míseny po dobu 30 sekund při rychlosti 400 otáček za minutu v kuchyňském mixéru (Tefal Kaleo 676210, Francie). Jedna násada směsi činila 200,0 g tobolkoviny a k rozplnění 30 tobolek se jí odvážilo vždy 32,43 g. Každá násada obsahovala takové množství diazepamem, aby odpovídalo deklarovanému obsahu v jedné tobolce (viz Tab. 1). Tobolkovina byla poté rozplněna do želatinových tobolek o velikosti 0 (Dr. Kulich Pharma, Česká republika) pomocí ručního strojku pro plnění třiceti tobolek (Heros, Olomouc, Česká republika). Velikost tobolek byla zvolena s ohledem na možnost enkapsulace dalších adjuvantních léčiv. Tobolky byly hodnoceny dle ČL 2017 na hmotnostní, resp. obsahovou stejnoměrnost (čl. 2.9.5, resp. čl. 2.9.6). Výše uvedený postup byl vyhodnocen z celé řady pokusů jako nejvýhodnější (17) a metodika odběru a zpracování vzorků, včetně analytických metod a statistického zpracování, jsou detailně popsány v publikovaném článku (12).

Výsledky a diskuze

Pacienti, kteří jsou závislí na benzodiazepinech a Z-hypnoticích, mohou konzumovat dávky ekvivalentní až stovkám miligramů diazepamem (18). Vzhledem k dostupnosti tablet s obsahem 5 mg diazepamem je do určité míry možné snižovat dávku počtem tablet. Samozřejmě i zde se, namísto konzumace řádově desítek tablet, jeví jako výhodné používat jedinou tvrdou želatinou tobolku s vysokým obsahem diazepamem. U takovéto dávky navíc nebude problém s obsahovou stejnoměrností, protože ta se zhoršuje až se snižováním množství léčiva, které je nutné smísit před enkapsulací s plnivem (19). Problém nastane u nízkých dávek. Proto bylo jako počáteční dávka k přípravě tobolek zvoleno množství 2,125 mg v jedné dávce, což



je množství získané rozpůlením tablety (2,5 mg), snížené o 15 %. Pokud bude tato dávka dále snižována o stejný podíl, což je zároveň limitem pro lékopisnou obsahovou stejnoměrnost (průměr $\pm 15\%$), po deseti sníženích bude dosaženo dávky 0,492 mg, kterou je obvykle možné bezpečně vysadit (10). U senzitivních pacientů je možné dále pokračovat placebem, případně tobolkou s obsahem adjuvantních léčiv (16).

Z Tab. č. 2 je patrné, že všechny připravené síly ve formě tvrdých želatinových tobolek v rozsahu 2,125 – 0,492 mg diazepamů odpovídají limitům pro hmotnostní, resp. obsahovou stejnoměrnost. Hodnota procesního indexu způsobilosti C_{pk} , vypočtená jako rozdílný průměrné hodnoty souboru a deklarované lékopisné meze, vydělený trojnásobkem směrodatné odchylky, určuje způsobilost procesu. Ve farmaceutickém průmyslu se obvykle považuje hodnota $C_{pk} \geq 1$ za vyhovující z hlediska Správné výrobní praxe pro jistění kvality pevných lékových forem (20). Z hlediska lékárenského provozu, pro který jsou závazné pouze lékopisné požadavky, všechny připravené šarže vyhověly lékopisným požadavkům na obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost a na základě výpočtu hodnot C_{pk} byla doložena způsobilost procesu. Z hlediska lékárenského provozu, pro který jsou závazné pouze lékopisné požadavky, pak všechny síly se statistickou významností ($C_{pk} \geq 1$) splňují dané limity. Lékopisné požadavky ovšem nebyly splněny při běžné přípravě tvrdých želatinových tobolek metodou mísení v porcelánové třence (13).

Uvedených poznatků ohledně vlivu způsobu mísení na obsahovou stejnoměrnost je možné i obecněji využít například v nemocničních

lékárnách při přípravě většího množství tobolek s nízkým obsahem různých léčiv, kde při použití třenky nemusí být zajištěna produkce tobolek s vyhovujícím obsahem. Při použití vhodného plniva a kuchyňského mixéru s rychlým mísením lze očekávat rovnoměrnou distribuci léčivé látky v tobolkovině a opakovatelnost přípravy tobolek s ohledem na splnění lékopisných požadavků. Podrobnější informace o výběru plniva a času mísení je možné nalézt v literatuře (12).

Závěr

Magistraliter přípravou tvrdých želatinových tobolek se snižujícím se obsahem diazepamů vždy o 15 % až do koncentrace 0,5 mg, s případnou přísadou adjuvantních léčiv ve formě antipsychotik, antidepresiv, antikonvulziv a betablokátorů, je možné podstatně zlepšit compliance pacienta při ambulantní detoxifikaci u lékových závislostí na benzodiazepinech a Z-hypnoticích. Tobolky během detoxifikace mají vždy stejný vzhled i tvar a pacient není vystaven stresu přechodem na diazepam, přísadou adjuvantních léčiv ani snižováním dávek. Při použití kuchyňského mixéru a vhodného plniva, v tomto případě bezvodého fosforečnanu vápenatého, je možné získat tobolky s vyhovující obsahovou stejnoměrností. Při přípravě tobolek je nutné vycházet vždy z plniva s deklarovanou distribucí velikosti částic.

V další léčbě je možné pokračovat placebem. V navazujícím výzkumu se zaměříme na možnost přípravy tvrdých tobolek z 1% triturátu diazepamů.



LITERATURA

1. Loskot T. Jímá mě hrůza, jak moc Češi zobou! říká primář psychiatrie. Týden.cz. 31. 07. 2018 - https://www.tyden.cz/rubriky/zdravi/jima-me-hruza-jak-moc-cesi-zobou-rika-primar-psychiatrie_490791.html
2. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, Janíková B, Leštinová Z, Rous Z, Kiššová L, Kozák J, Nechanská B, Vlach T, Černíková T, Fidesová H. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2016. Praha: Národní monitorovací středisko pro drogy a závislost; 2017: 4–9.
3. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. JAMA 2015; 72: 136–142.
4. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 854–859.
5. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The Problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. Dtsch. Aerzteblatt 2015; 112: 1–7.
6. Vašutová K. Léčba nespavosti. Prakt. lékařství 2009; 5: 70–75.
7. Mikušová J. Závislost na benzodiazepinech - společensky závažný, zdravotně nebezpečný, ale stále podceňovaný jev. Edukafarm.cz 2010; 3: 14–15.
8. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J. Management of alcohol withdrawal delirium. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 1405–1412.
9. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. J. Subst. Abuse Treat. 1991; 8: 19–28.
10. Ashton HC. Ashton Manual - Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. benzo.org.uk 2002 - <https://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>
11. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 2716–2724.
12. Franc A, Kubová K, Elbl J, Muselík J, Vetchý D, Šaloun J, Opatřilová R. Diazepam filled hard capsules intended for detoxification of patients addicted to benzodiazepines and Z-drugs. Eur. J. Hosp. Pharm. 2016 in print.
13. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr. Opin. Psychiatry 2005; 18: 249–255.
14. Hill S, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. J. Manag. Care Pharm. 2009; 15: 253–261.
15. Hänninen V, Koski-Jännes A. Narratives of recovery from addictive behaviours. Addiction 1999; 94: 1837–1848.
16. Franc A. Lékárenská příprava vysoce uniformních tvrdých tobolek s klesajícím obsahem diazepamů k ambulantní detoxifikaci pacientů závislých na sedativech a hypnoticích. Prakt. lékařství 2018. 14 (Suppl A): 4.
17. Elbl J, Franc A, Kubová K, Vysloužil J, Muselík J, Šaloun J, Opatřilová R. Individually prepared diazepam hard capsules for benzodiazepines and z-drugs addiction treatment. The 2nd European conference on pharmaceuticals. Krakow, Poland, 3-4 April 2017.
18. Harrison M, Busto U, Naranjo CA, Kaplan HL, Sellers EM. Diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. Clin. Pharmacol. Ther. 1984; 36: 527–533.
19. Meza CP, Santos MA, Romañach RJ. Quantitation of drug content in a low dosage formulation by transmission near infrared spectroscopy. AAPS PharmSciTech 2006; 7: 206–214.
20. Muselík J, Franc A, Doležel P, Goněc R, Krondlová A, Lukášová I. Influence of process parameters on content uniformity of a low dose active pharmaceutical ingredient in a tablet formulation according to GMP. Acta Pharm. 2014; 64: 355–367.