



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 nesnadněji se léky vysazují. Dochází přitom k vyššímu kolísání plazmatické