



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 zlepšuje 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 želatinovou 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