



je množství získané rozpůlením tablety (2,5 mg), snižené 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 rozdíl 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% trituruátu diazepamů.