



Dokładność i bezpieczeństwo podziału tabletek

Accuracy and safety of tablet subdivision

Michał Meisner^{1,A–D,F}, Piotr Kuśnierz^{1,A–D,F}, Beata Sarecka-Hujar^{2,A,D–F}, Sławomir Wilczyński^{2,C–F}

¹ Student VI roku Farmacji, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Polska

² Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Meisner M, Kuśnierz P, Sarecka-Hujar B, Wilczyński S. Dokładność i bezpieczeństwo podziału tabletek. Med Og Nauk Zdr. 2020; 26(4): 354–359. doi: 10.26444/monz/130681

■ Streszczenie

Wprowadzenie. Praktyka dzielenia tabletek jest popularna zarówno wśród pacjentów, jak i lekarzy. Tabletki można dzielić na mniejsze części w celu uzyskania pożądanej dawki i dostosowania jej do aktualnych potrzeb pacjenta. Manipulowanie dawką leku ma na celu: poprawę skuteczności farmakoterapii, ograniczenie występowania działań niepożądanych zależnych od dawki czy zminimalizowanie kosztów leczenia.

Cel pracy. Przegląd dostępnego piśmiennictwa analizującego problem dzielenia tabletek i omówienie tego aspektu farmakoterapii, z akcentem na precyzję dzielenia tabletek i jego bezpieczeństwo dla pacjenta.

Metoda. Autorzy artykułu przy jego pisaniu korzystali z dostępnych baz danych: PubMed, Google Scholar, Embase, które przeszukano z wykorzystaniem następujących słów kluczy: „splitting”, „subdivision”, „tablets”, „halves of tablets” (ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w czerwcu 2020 roku).

Opis stanu wiedzy. Dzielenia tabletek dokonuje się w przypadku leków wymagających stopniowego zwiększania dawki, a następnie po okresie właściwego leczenia, powolnego zmniejszania dawki w celu uniknięcia nasilonych efektów zespołu abstynencyjnego wynikającego ze specyfiki działania tych leków. Odnosi się to głównie do leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków oraz nasennych i uspokajających, a także anksjolityków, stosowanych w leczeniu psychiatrycznym. Podzielenie tabletki na części ułatwia jej przyjmowanie, co jest niezmiernie ważne dla pacjentów mających problemy z połknięciem (dysfagią). Szacuje się, że prawie połowa populacji nie jest w stanie przyjąć tabletki w całości, głównie pacjenci geriatryczni, dzieci i pacjenci z zaburzeniami psychicznymi.

Słowa kluczowe

tabletki, jednolitość masy, podział tabletek, precyzja podziału, wymagania farmakopealne

■ Abstract

Introduction. Tablet subdivision is a common practice among patients and doctors. Tablets can be divided into smaller parts to obtain the desired dose and adjust this dose to the actual needs of the patient. Manipulation of the drug dose is aimed at improvement of the effectiveness of pharmacotherapy, reduction of the occurrence of dose-dependent side effects, or minimization of treatment costs.

Objective. The aim of the study is to discuss the available data concerning the problem of tablets subdivision, the precision of this practice and its safety for the patient.

Methods. The following databases were searched: PubMed, Google Scholar, Embase using the appropriate key words: „splitting”, „subdivision”, „tablets”, „halves of tablets” (last search in June 2020).

State of knowledge. Tablet subdivision is performed in the case of drugs requiring a gradual increase in the dose, and then, after a period of appropriate treatment, slowly reducing the dose in order to avoid the increased effects of the withdrawal syndrome resulting from the specific action of these drugs. This applies mainly to antidepressants, neuroleptics, hypnotics and sedatives, as well as anxiolytics used in psychiatric treatment. Parts of tablets are also easier to swallow, which is especially important for patients with swallowing problems (dysphagia). It is estimated that almost half of the population is unable to swallow tablets in full, mainly geriatric patients, children and patients with mental disorders.

Key words

tablets, mass uniformity, pharmacopeia requirements, tablet subdivision, precision of subdivision

WPROWADZENIE

Stałe doustne formułacje substancji leczniczych są jedną z najstarszych metod dostarczania leku do organizmu. W przypadku konieczności wyboru postaci leku pozostają nadal opcją preferowaną zarówno przez pacjenta, jak i lekarza. Tabletki doustne charakteryzują się łatwością podawania i nieinwazyjnością. Ich produkcja jest mało skomplikowana,

Adres do korespondencji: Beata Sarecka-Hujar, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Kasztanowa 3, 41-200, Sosnowiec, Polska
e-mail: beatasarecka@poczta.onet.pl

Nadesłano: 14.10.2020; zaakceptowano do publikacji: 19.11.2020; publikacja online: 16.12.2020

a substancja lecznicza (ang. *active pharmaceutical ingredient*, API) w formie tabletek ma bardzo dobrą trwałość i stabilność. Szacuje się, że połowa przepisywanych na świecie leków ma postać tabletek. Zaobserwowano różnych odpowiedzi na tę samą dawkę API w zależności od cech osobniczych, takich jak m.in.: waga i wielkość powierzchni ciała pacjenta, spowodowało wzrost zapotrzebowania na dostępność leków w większej, różnorodnej liczbie dawek [1, 2]. Ze względu na stosunkowo małe zróżnicowanie dawek preparatów leczniczych niektóre tabletki można dzielić na mniejsze części w celu uzyskania pożądanej dawki, a tym samym dostosowania jej do aktualnych potrzeb pacjenta [1]. Manipulowanie dawką leku ma na celu: poprawę skuteczności farmakoterapii, ograniczenie występowania działań niepożądanych zależnych od przyjętej dawki czy zminimalizowanie kosztów leczenia [2]. Tabletkę podzieloną na mniejsze części jest też łatwiej przyjmowana, zwłaszcza przez pacjentów mających problemy z połykaniem. Według różnych źródeł dysfagia, u podstaw której mogą leżeć schorzenia współistniejące, dotyczy nawet 50% populacji, a częstość jej występowania w populacji wzrasta wraz z wiekiem [1, 3, 4].

W przypadku leków podawanych drogą donaczyniową problem z pobraniem odpowiedniej, dokładnie wyliczonej dawki praktycznie nie istnieje. Jest to jednak możliwe tylko w warunkach lecznictwa zamkniętego. W leczeniu ambulatoryjnym najbardziej popularnymi postaciami leków są formy doustne, najczęściej tabletki. Wiele z dostępnych na rynku tabletek występuje w kilku różnych dawkach, co ułatwia dobranie optymalnej farmakoterapii dla pacjenta. Jednak niektóre preparaty lecznicze w postaci tabletek ze względu na stosunkowo małe zróżnicowanie dawek można dzielić na mniejsze części w celu uzyskania pożądanej dawki, dostosowanej do aktualnych potrzeb pacjenta [1].

W pediatrii, psychiatrii oraz u pacjentów geriatrycznych największym problemem jest ustalenie odpowiedniej dawki leku [1]. W przypadku pacjentów pediatrycznych lekarze mierzą się z niezwykle ciężkim wyzwaniem z uwagi na fakt, że wiele procesów metabolicznych zachodzi u dzieci w innym tempie, co związane jest z ich nie w pełni wykształconą aktywnością metaboliczną i hormonalną oraz mniejszą masą [5]. Podobnie u ludzi w podeszłym wieku, u których następuje zmiana aktywności metabolicznej enzymów, obserwowane są różnice we wchłanianiu i dystrybucji substancji leczniczych. Z kolei w psychiatrii dobranie dawek jest kwestią bardzo indywidualną i nie ma utartych schematów działania; każdy przypadek powinien być traktowany indywidualnie i z należytą starannością w celu osiągnięcia jak najlepszych wyników terapii. W ostatniej z wymienionych grup dąży się przede wszystkim do zmniejszenia rozmiaru tabletki i ułatwienia jej połykania.

Celem pracy był przegląd dostępnego piśmiennictwa analizującego problem dzielenia tabletek i omówienie tego aspektu farmakoterapii.

METODA

Do wyszukania publikacji dotyczących problemu dzielenia tabletek użyto dostępnych baz danych: PubMed, Google Scholar, Embase. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: „splitting”, „subdivision”, „tablets”, „halves of tablets” (ostatnie wyszukiwanie miało miejsce w czerwcu 2020). W zdecydowanej większości wyszukane artykuły pochodzą

z ostatnich 5 lat. Niniejsza dyskusja opiera się na danych, które naszym zdaniem są najciekawsze i najbardziej istotne. Przeszukiwanie baz danych było prowadzone przez wszystkich autorów.

PRAKTYKA DZIELENIA TABLETEK

Dzielenie tabletek praktykuje się w przypadku leków wymagających stopniowego zwiększania dawki, a następnie po okresie właściwego leczenia – powolnego zmniejszania dawki w celu uniknięcia nasilonych efektów zespołu abstynencyjnego wynikającego ze specyfiki działania tych leków. Odnosi się to głównie do leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków oraz nasennych i uspokajających, a także anksjolityków, stosowanych w leczeniu psychiatrycznym [2, 6]. Pacjenci leczeni określonym preparatem ze względu na przebieg choroby mogą także wymagać częstych zmian schematu dawkowania i co za tym idzie są niejednokrotnie zmuszeni do podziału tabletek, aby dostosować dawkę do potrzeb organizmu [1]. Warto nadmienić, że jest to praktykowane zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i w placówkach ochrony zdrowia [7, 8].

Stosowane są różne metody podziału tabletek, od przelamywania ich w dłoniach, przez cięcie nożem lub nożyczkami aż do wykorzystywania specjalnie do tego celu przeznaczonych gilotynek. Innym sposobem dzielenia tabletek wyłącznie w celu zapewnienia możliwości podania ich pacjentom, którzy z jakiegoś powodu nie są w stanie przyjąć leku w postaci tabletki, jest kruszenie ich na proszek. Do zgniatacia tabletek należy jednak podchodzić ostrożnie, gdyż zabieg ten może zmienić właściwości farmakokinetyczne postaci leku, skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo leku. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć stałych doustnych postaci leku, bardziej odpowiednie jest zastąpienie ich alternatywnym preparatem doustnym (np. płynnym, ulegającym rozpadowi w jamie ustnej, musującym) lub alternatywną drogą podawania lekarstwa. Jeśli nie ma innej możliwości, należy rozważyć zmiaczenie tabletki, jeżeli jej podział jest przewidziany w karcie charakterystyki produktu leczniczego. Większość wytycznych zaleca stosowanie do tego celu moździerzka i pistla lub specjalnej kruszarki do tabletek [9]. Odnosząc się do najbardziej inwazyjnej metody dzielenia tabletek, polegającej na ich rozkruszeniu, autorzy badań zaznaczają, że nie ma na świecie żadnych konkretnych wytycznych regulujących sposób działania kruszarek. Metoda kruszenia daje najlepsze rezultaty i najmniejsze straty leku przy zastosowaniu schematu działania polegającego na podwójnym przepłukaniu urządzenia do kruszenia tabletek i bezpośrednim przeniesieniu okruchów wraz z popłuczynami do pojemnika jednorazowego użytku, z którego pacjent zażywa lek. Brak szczegółowych norm dotyczących szczelności urządzeń kruszących budzi wątpliwości co do stopnia utraty substancji leczniczej z powodu ich użytkowania. Ponadto konieczne są kolejne badania, które powiązałyby wydajność pokruszonych tabletek z używanym do tego celu sprzętem oraz ze sposobem wykorzystania tego sprzętu przez użytkownika [9].

Jak pokazują badania, najlepszym sposobem dzielenia tabletek jest zastosowanie gilotynki, co skutkuje mniejszą utratą masy oraz gwarantuje najwyższą jednolitość podziału względem masy części tabletek [8, 10]. Najbardziej widoczne jest to w przypadku tabletek o niskiej wytrzymałości

mechanicznej, bardziej podatnych na kruszenie. Wyniki badań Seong i wsp. [10] oraz Habib i wsp. [11] wskazują, że do podziału tabletek o mniejszej wytrzymałości mechanicznej najlepiej użyć specjalnego rozdzielnika. Jednocześnie autorzy utrzymują, że optymalnym rozwiązaniem dla pacjentów byłoby zagwarantowanie przez firmy farmaceutyczne szerszego spektrum dostępnych dawek określonych preparatów, aby uniknąć konieczności dzielenia tabletek [11].

Istotne jest, aby dzielić jedynie tabletki przystosowane do tego celu. Do tabletek, których zdecydowanie nie można dzielić, należą m.in. tabletki o modyfikowanym uwalnianiu, doustne systemy terapeutyczne oraz tabletki powlekane [5]. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu oraz systemy terapeutyczne zawierają znacznie większą dawkę API w porównaniu do tabletek konwencjonalnych, dlatego ich podział może spowodować uwolnienie całej dawki a w konsekwencji wzrost działań niepożądanych. Bezwzględnie nie należy dzielić tabletek dojelitowych, których otoczka jest odporna na działanie soku żołądkowego. Po podaniu podzielonej tabletki dojelitowej może nastąpić dezaktywacja API w soku żołądkowym lub silne podrażnienie błony śluzowej żołądka. Dzielone nie powinny być również tabletki podjęzykowe, które w szybki sposób uwalniają API w jamie ustnej, oraz tabletki pokryte otoczką maskującą nieprzyjemny smak i zapach.

Konieczność dzielenia tabletek ze względu na brak możliwości wytworzenia preparatów w dowolnej dawce sprawiła, że wiele firm farmaceutycznych wychodząc naprzeciw ogólnym oczekiwaniom rozpoczęło produkcję preparatów leczniczych w postaci tabletek, na powierzchni których znajdują się linie podziału, służące do precyzyjnego wyznaczenia miejsca, w którym otrzymana się stosunkowo równe dawki. Niestety linie podziału nie gwarantują powstania idealnie równych części, co w efekcie prowadzi do różnych niepożądanych efektów opisanych we wcześniejszej części pracy [4]. Warto również wspomnieć, że umieszczenie przez producenta linii podziału na tabletkę nie zawsze jest równoznaczne z zaleceniem dzielenia danego preparatu, choć często w taki właśnie sposób odbierane jest przez pacjentów. Farmakopea Europejska podaje, że w charakterystyce produktu leczniczego, który zawiera tabletki z linią podziału, powinna być umieszczona jedna z następujących informacji:

- Linia podziału służy jedynie do ułatwienia przełamania tabletki na części łatwiejsze do połknięcia, a nie do dzielenia na części równe co do dawki.
- Tabletkę może zostać podzielona na równe połowy.
- Tabletki nie wolno dzielić.

Informacja taka jest bardzo ważna zarówno dla pacjentów, jak i pracowników służby zdrowia, ze względu na fakt, iż w żadnej dotychczasowej farmakopei nie ustalono dokładnych wytycznych odnośnie do ustalania zawartości substancji czynnej w tabletkach podzielonych. Jednakże wg Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) tabletki dzielone powinny spełniać identyczne wymagania jak te stawiane tabletkom niedzielnym o takiej samej wytrzymałości [2]. Jednocześnie brak linii podziału powinien być jasną wskazówką dla pacjenta, że takiej tabletki nie powinno się dzielić [8].

DZIELENIE TABLETEK – NOWA KONCEPCJA PRZEMYSŁU FARMACEUTYCZNEGO

Pomimo pozornej prostoty tego działania, dzielenie tabletek jest nową koncepcją w przemyśle farmaceutycznym, której skutki i metody są nadal badane. Brakuje podstaw, aby stwierdzić, że skuteczność tabletek po podziale jest równa ich skuteczności bez ingerencji w strukturę. Nierówny podział tabletki może powodować znaczne wahania w podawanej dawce, wynikające z:

- ukruszenia się części tabletki w miejscu podziału,
- odpryśnięcia w postaci proszku, w efekcie przełamania, części substancji aktywnej [8, 12].

Ponadto, po podziale tabletek może dochodzić do zmiany profilu uwalniania API w wyniku powstania nowej płaszczyzny o innych wymiarach. Oprócz wahań zawartości leku w powstałych po podziale częściach istnieje kilka innych problemów, które związane są ze stabilnością substancji czynnej wystawionej na działanie określonych czynników. Zmiana struktury tabletki sprawia, że zawarta w niej substancja zostaje w większym stopniu wystawiona na wpływ światła i wilgoci. Warunkuje to przyspieszenie procesów oksydacji i degradacji.

W niektórych przypadkach procesy te mają tak duże znaczenie, że części tabletek, których nie zażywa się bezpośrednio po podziale, powinny być o razu odrzucane, np. metamizol poddany działaniu ww. czynników poddaje się degradacji zaraz po podziale. Oprócz tego dzielenie indukuje zmianę rozpuszczalności leku oraz zachwianie parametru kruchości tabletek, co prowadzi do dalszej utraty masy powstałych części tabletek. Z powodu zmian kruchości i potencjalnych dalszych fluktuacji masy tabletki podzielone uważa się za formę, którą należy przyjąć od razu, bezpośrednio po dokonaniu podziału, ponieważ wszelkie testy umożliwiające dopuszczenie danej postaci leku do obrotu i gwarantujące jej stabilność przeprowadzane są na tabletkach o niezmięnionej strukturze [8].

Z reguły dzielenie tabletek nie jest zalecane, wyjątki stanowią preparaty witamin oraz leków przeciwbólowych [11]. Z kolei według europejskich organów regulacyjnych praktyka dzielenia tabletek jest odradzana niezależnie od typu leku, który ma podlegać dzieleniu [4]. Z tego powodu należy wziąć pod uwagę znaczenie kliniczne potencjalnie nierównego dzielenia tabletek zawierających substancje silnie działające lub o wąskim indeksie terapeutycznym, takie jak: leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina czy kwas walproinowy), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD, imipramina, nortryptylina czy klozapina), sole litu, lewotyrosyna, leki immunosupresyjne, warfaryna, digoksyna [6, 13, 14].

Można zauważyć pewną nieścisłość, mianowicie preparaty stosowane w leczeniu psychiatrycznym stanowią jednocześnie grupę leków, które nie powinny być poddawane dzieleniu, jednak ze względu na specyfikę działania są one dzielone.

Przeprowadzono badania, w wyniku których precyzyjnie określono wahania zawartości substancji leczniczej w częściach tabletek uzyskanych poprzez dzielenie. W przypadku preparatu z hydrochlorotiazidem spośród 94 ochotników, którzy dzielili tabletki w określonych warunkach, aż 41,3% porcji uzyskiwanych w wyniku tego zabiegu odbiegało masą od wartości uznanej za optymalną, tj. zakres zmienności

był większy niż 10%. Ponadto 12,4% części tabletek uzyskanych przez ochotników różniło się od optymalnej wartości o ponad 20% [15]. W pracy analizującej dzielenie tabletek z propranololem zauważono znaczące odchylenia masy i zawartości substancji leczniczej w częściach tabletki po jej podzieleniu. Autorzy wskazują, że tak duże odchylenie od optymalnej zawartości leku stwarza realne zagrożenie dla powodzenia terapii [16].

Przy omawianiu tematu podziału tabletek oraz wpływu tego zabiegu na ich strukturę oraz dokładność dawkowania należy wspomnieć o najważniejszych czynnikach wpływających na wymienione parametry. Tabletki o mniejszych rozmiarach w większości odznaczają się większym zróżnicowaniem masy po podziale w porównaniu do tabletek o większych rozmiarach. Różnice te często znacząco przekraczają przyjęte wartości dozwolone [17]. Podzielone tabletki powinny cechować się jednolitością masy, co oznacza, że więcej niż jedna część nie może przekraczać wartości 85–115% średniej masy dla danej części oraz żadna nie może przekraczać zakresu 75–125% średniej masy danej części. FDA dodatkowo zaleca określanie straty masy wynikającej z podziału, która nie powinna przekraczać 3% [18, 19].

Badania sugerują, że sposób formulacji może mieć również znaczący wpływ na to, w jakim stopniu dana tabletki nadaje się do dzielenia. Sugeruje się, że aby uzyskać tabletki o dużej przydatności do dzielenia, należałoby zastosować metodę formowania poprzez tłoczenie. Metoda ta wykorzystuje półautomatyczną operację, w której mokrą, granulowaną mieszkankę wtłacza się do formy, aby uzyskać tabletki o pożądanym kształtach i rozmiarach. W procesie tym należy zwrócić szczególną uwagę na dobór cząstek o zbliżonej wielkości. Różna wielkość poszczególnych cząstek masy tabletkowej może prowadzić do nieprawidłowej szybkości nasypowej, co może wpływać na jednolitość masy tabletek. Różne rozmiary cząstek prowadzą do ich segregacji, co z kolei skutkuje brakiem homogeniczności w tabletkach. Tym samym tabletki mogą zachować odpowiednią masę, ale mogą je tworzyć granulaty o różnej wielkości, co po podziale tabletki może sprawiać, że w dwóch częściach tabletki znajdują się cząstki o różnej wielkości, mające wpływ na parametry farmakokinetyczne leku. W związku z powyższym zaleca się przesianie gotowego granulatu przez zestaw sit i odseparowanie większych cząsteczek [20]. Metoda ta, choć skuteczna w warunkach laboratoryjnych, może okazać się problematyczna przy produkcji na masową skalę. Dodatkowo po uformowaniu masy w tabletki są one suszone na tacy lub w specjalnych piecach, co może okazać się niekorzystne dla struktury tabletek ze względu na trudność w uzyskaniu odpowiedniej ich twardości [1]. Innym ważnym czynnikiem, który może mieć znaczący wpływ na precyzję podziału tabletki, jest dodatek substancji pomocniczych. Substancje pomocnicze, wpływając bezpośrednio na właściwości fizyczne powstałych tabletek, decydują o ich kruchości oraz ścieralności. W badaniu Pereira i wsp. [21] analizowano wpływ substancji wypełniających i lepiszczy na dokładność dzielenia tabletek. Autorzy zastosowali jako wypełniacze: celulozę mikrokrystaliczną (MCC), fosforan dwuwapniowy (DCP), lub mieszkankę MCC-DCP w stosunku masowym 1: 1. Jako lepiszcza zastosowano hydroksypropylocelulozę (HPC), poliwinylpirolidon (PVP) lub ich mieszkankę w stosunku 1: 1. Tabletki formowano metodą granulacji na mokro a następnie tłoczono z użyciem tabletkarki rotacyjnej. Zaobserwowano w mikroskopie skaningowym, że struktura

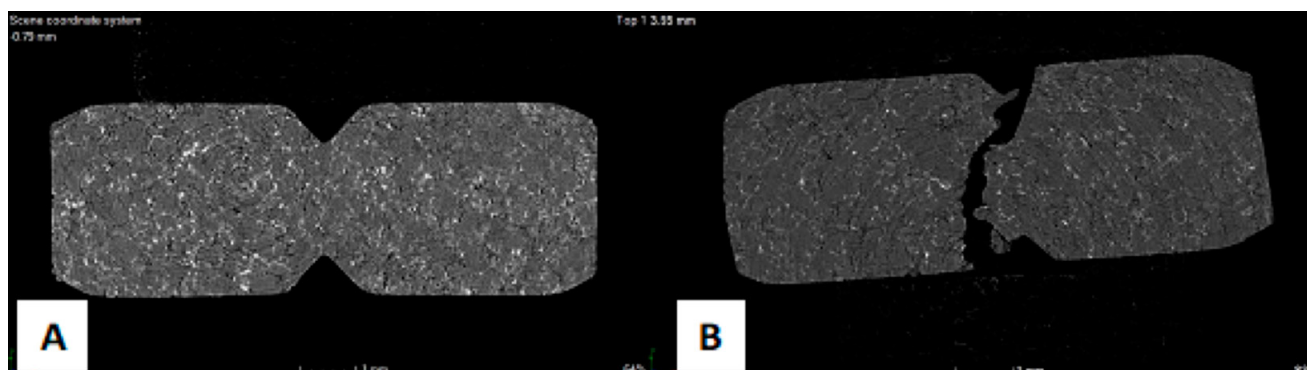
tabletek z DCP była bardziej jednorodna i zbita niż w przypadku tabletek z MCC (struktura nieregularna i luźna), co skutkowało większą dokładnością podziału. Rodzaj lepiszcza nie wpływał na dokładność podziału tabletek z DCP, natomiast poprawiał dokładność podziału tabletek z MCC [21]. Inne badania wręcz jednoznacznie wskazują na konieczność opracowania nowoczesnych metod formowania tabletek mających podlegać podziałowi. W tym wypadku największy nacisk powinno się położyć na opatentowanie metod dających równomierne rozmieszczenie substancji leczniczej nie tylko w całej tablecce, ale również w jej częściach powstałych po podziale [22].

W procesie mieszania należy zwrócić uwagę na jednorodność użytych proszków, która, gdy jest niska, spowoduje niską jednorodność substancji w gotowych tabletkach. Dużą rolę w tym procesie odgrywa również wydajność użytego mieszadła, na którą wpływają następujące czynniki: typ mieszadła, prędkość robocza, czas mieszania, objętość mieszkanki, właściwości cząstek: rozmiar, spójność, gęstość, kształt [20].

Postać leku przed wprowadzeniem na rynek podlega wielu kontrolom mającym na celu określenie ich przydatności do stosowania, skuteczności i bezpieczeństwa dla pacjenta. Jednym z najważniejszych testów jest badanie jednolitości masy tabletek. Stanowi ono test, który jest prezentowany w każdej światowej farmakopei jako jedna z podstawowych metod kontroli postaci leku. Badanie jednolitości masy tabletek jest kluczowe dla kwestii podania pacjentowi precyzyjnie określonej dawki koniecznej do uzyskania wymiernych efektów terapeutycznych. Ma to ogromne znaczenie nie tylko w odniesieniu do tabletek przyjmowanych w całości, poddawanych skrupulatnym badaniom przed wprowadzeniem do obrotu, lecz również w przypadku tabletek dzielonych, które, jak wcześniej wspomniano, są bardziej narażone na wahania parametrów z powodu stosunkowo niewielkiej dokładności podziału [4].

KONTROLA PODZIELONYCH TABLETEK

Farmakopea Polska nie dostarcza niestety niezbędnych wskazówek dotyczących oceny podzielonych tabletek. Natomiast Farmakopea Europejska oraz FDA podają pewne informacje, na podstawie których można określić, jakie testy powinny być brane pod uwagę podczas kontroli tabletek podzielonych. Powinny się one charakteryzować jednolitością masy, po podziale tabletki strata masy nie powinna przekraczać 3% [18, 19]. Ponadto podzielone części powinny spełniać wymogi jednolitości składu oraz czasu rozpadu, identyczne jak w przypadku tabletek niepodzielonych. Zasadna wydaje się również kontrola homogenności rozmieszczenia substancji czynnej w otrzymanych po podziale częściach tabletki, do czego użyteczne mogą okazać się nowoczesne metody obrazowe. Wykorzystywane są w tym celu metody umożliwiające zarówno ocenę 2D, jak i strukturę 3D tabletek oraz pomiary spektroskopowe, pozwalające na ocenę homogeniczności rozmieszczenia API w postaci leku. Do tych metod należy np. spektroskopia Ramana (ang. *Raman spectroscopy*). Technika ta bazuje na efekcie Ramana, polegającym na pomiarze promieniowania rozproszonego [23]. Podstawę w spektroskopii ramanowskiej stanowi pomiar rozproszenia Ramana, czyli nieelastycznego rozpraszania fotonów. Metoda ta, przy użyciu odpowiedniego algorytmu, pozwala na ilościową



Rycina 1. Rycina 1. Skany mikrotomograficzne całej (A) i podzielonej (B) tabletki zawierającej karbamazepinę uzyskane z użyciem mikrotomografu komputerowego Phoenix v|tome|x, General Electric (badania własne)

analizę rozmieszczenia API w postaci leku [24]. Inną metodą wykorzystywaną do badań nad homogenicznością API jest technika desorpcji/ionizacji wspomaganą matrycą (ang. *matrix assisted laser desorption ionisation*, MALDI) [25, 26], która pozwala na nieinwazyjne odparowywanie (desorpcję) i jonizację molekuł, zarówno o małych, jak i większych rozmiarach.

Inną nowatorską metodą oceny struktury tabletek podzielných jest mikrotomografia rentgenowska (mikrotomografia komputerowa, ang. *computer microtomography*), która pozwala na nieinwazyjne scharakteryzowanie mikrostruktury analizowanych próbek. Przy jej użyciu możliwe jest rozróżnienie elementów z dokładnością poniżej 1 μm . W mikrotomografii promienie rentgenowskie są absorbowane, przechodząc przez analizowaną próbkę. Im próbka/obiekt jest gęstszy, tym więcej promieniowania jest absorbowane. Rycina 1 przedstawia przykładowe skany struktury całej i podzielonych tabletki zawierającej karbamazepinę uzyskane w mikrotomografii.

DYSKUSJA

Jak wskazują dane literaturowe, zjawisko dzielenia tabletek jest mocno rozpowszechnione na całym świecie. Powodami, dla których praktyka ta jest tak spopularyzowana, są czynniki ważne zarówno dla pacjenta (wygoda, cena), jak i lekarza (możliwość uzyskania optymalnej dawki dla konkretnego pacjenta, uniknięcie działań niepożądanych). W związku z tym tabletki są dzielone nie tylko przez pacjentów w warunkach domowych, lecz również przez wykwalifikowany personel w placówkach medycznych [1, 2].

W publikacji Mascarenhas Starling i wsp. [7] poruszono nie tylko kwestię dzielenia leków, ale dodatkowo temat częstotliwości dzielenia leków psychotropowych. Badanie to miało charakter retrospektywny i zostało przeprowadzone na grupie 632 pacjentów geriatrycznych (w wieku 60 i więcej lat), spośród których 40% cierpiało na demencję. Celem badania było określenie, z jaką częstotliwością pacjenci w opisanej powyżej grupie wiekowej dzielą tabletki. Analiza wykazała, że 34,9% badanych dzieliło leki w postaci tabletek, przy czym aż 72,7% spośród nich to osoby dzielące leki psychotropowe [7].

Na podatność tabletki do podziału wskazuje związek pomiędzy jej wielkością i kształtem. W badaniu Helmy [27] poddano analizie 16 leków najczęściej stosowanych w warunkach szpitalnych w Egipcie. Na wstępie przeprowadzono kontrolę

jakości tabletek uwzględniającą pomiar masy całych tabletek i części powstających po ich podziale oraz pomiar zawartości substancji leczniczej. Do podziału tabletek zastosowano nóż kuchenny. Ponieważ Farmakopea Stanów Zjednoczonych nie definiuje jasno norm dla zawartości substancji leczniczej w tabletkach, autorka pracy przyjęła zakres 90–110% jako akceptowalny dla średniej masy i zawartości substancji czynnej w całych tabletkach, jak i w częściach powstałych po ich podziale. Wyjątkowo dla tabletek z digoksyną, z uwagi na bardzo wąski indeks terapeutyczny, ustalone zostały granice akceptacji 95–105% [27]. Wśród badanych leków znalazły się substancje lecznicze z różnych grup, takie jak mirtazapina, bromazepam, karwedilol, losartan, amiodaron, metformina i leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Przed podziałem wszystkie bez wyjątku tabletki poddane badaniu spełniały stawiane im wymagania, natomiast po podziale na dwie części 16,2% z nich nie spełniało norm dotyczących masy, a 15% odbiegało od normy dotyczącej zawartości substancji czynnej – plasując się poniżej lub powyżej przyjętego zakresu. Analiza wyników pracy pokazała, że tabletki charakteryzujące się owalnym kształtem i większym rozmiarem bardziej nadają się do podziału. Ze względu na mniejsze ryzyko związane z wahaniami dawki również leki o szerokim indeksie terapeutycznym lepiej sprawdzają się jako tabletki, które można dzielić.

Do analizy rozmieszczenia substancji coraz częściej wykorzystuje się nowoczesne zaawansowane metody analityczne, w tym mikrotomografię. Badanie wykorzystujące wspomnianą technikę przeprowadzili Wilczyński i wsp. [14], analizując 36 tabletek o modyfikowanym uwalnianiu, zawierających jako substancję czynną teofilinę. Przy pomocy mikrotomografu zobrazowano wnętrza tabletek, a następnie porównano sumę objętości i powierzchni wypełniających je peletek. Przeprowadzono również symulacje, na podstawie których wyliczono optymalną liczbę peletek w tabletkce o danej masie. Największe zróżnicowanie ilości substancji leczniczej w połówkach tabletek, jakie zaobserwowano, to 133,83 mg dla jednej części i 165,18 mg dla drugiej części tabletki powstałej po podziale. Oznacza to, że potencjalna dawka substancji leczniczej w jednej części tabletki może odbiegać od innej części tabletki aż o 31,35 mg, czyli o ponad 20% dawki zawartej w połowie tabletki.

Oprócz mikrotomografii rentgenowskiej w analizie zawartości substancji czynnej w tabletkach zastosowanie mogą znaleźć metody takie jak spektroskopia Ramana lub wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC). W pracy Gomez i wsp. [24] sprawdzono możliwość wykorzystania

spektroskopii Ramana do oznaczenia zawartości substancji leczniczej. W tym celu przebadano preparat Sintrom 1 oraz Sintrom 4, które zawierają acenokumarol w ilości odpowiednio 1 mg i 4 mg. Tabletki zostały przeanalizowane pod względem zawartości substancji leczniczej przy użyciu spektroskopii Ramana, lecz przeprowadzono analizę wykorzystującą jako odnośnik wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC). Następnie przeanalizowano części tabletek powstałe po ręcznym podziale. Dla części tabletek przeprowadzono również zgodną z normami farmakopealnymi analizę masy. Na podstawie wyników otrzymanych ze spektroskopii ramanowskiej, które zostały porównane z wynikami analizy chromatograficznej, wykazano, że metoda jest przydatna do kontroli jednolitości rozproszenia składników tabletki bez konieczności ingerowania w ich strukturę. Jednocześnie badania dowiodły, że zróżnicowanie masy w przypadku podziału tabletki na cztery części może sięgać aż 60% [24]. Z tego powodu, pomimo spełnienia norm z zakresu zawartości substancji leczniczej w całej tabletkie oraz pomimo bardzo zadowalającego rozmieszczenia substancji leczniczej, podział tabletek stwarza realne ryzyko znaczących wahań przyjmowanej dawki leku [24].

PODSUMOWANIE

Dzielenie tabletek pomimo pozornej prostoty stanowi bardzo złożony temat do rozważań. Nie ulega wątpliwości, że powinno być przeprowadzane przez osoby o odpowiednich kwalifikacjach i zdolnościach manualnych, najlepiej przy użyciu wyspecjalizowanych narzędzi. Dobór narzędzia i metody dzielenia ma szczególnie duże znaczenie w przypadku dzielenia tabletek zawierających leki o wąskim indeksie terapeutycznym, w przypadku których wahania ilości substancji leczniczej mają decydujący wpływ na powodzenie terapii i wystąpienie działań niepożądanych. W parze z wieloma zaletami dzielenia tabletek idzie również wiele wad, bezpieczeństwo tej praktyki jest sprawą niejednoznaczną i na podstawie wielu źródeł naukowych nie jest ona polecana ani lekarzom, ani pacjentom. Niewątpliwie w celu dogłębnego przeanalizowania problemu potrzebne są dodatkowe badania charakteryzujące się wysoką czułością, na licznej próbie i obejmujące duży zakres tabletek obecnych na rynku.

PIŚMIENNICTWO

- Jacques ER, Alexandridis P. Tablet scoring: Current practice, fundamentals, and knowledge gaps. *Appl Sci*. 2019; 9(15): 3066. <https://doi.org/10.3390/app9153066>
- Bubić-Pajić N, Račić A, Gatarić B. Whole vs. Half-tablets: A case of Diazepam. *Scr Med (Brno)*. 2019; 50: 153–160. <https://doi.org/10.5937/scriptamed50-23360>
- Westmark S, Melgaard D, Rethmeier LO, et al. The cost of dysphagia in geriatric patients. *Clin Outcomes Res*. 2018; 10: 321–326. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S165713>
- Zaid AN, Ghoush AA, Al-Ramahi R, et al. Evaluation of the discrepancy between the European pharmacopoeia test and an adopted United States pharmacopoeia test regarding the weight uniformity of scored tablet halves: Is harmonization required? *PDA J Pharm Sci Technol*. 2012; 66: 20–27. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2012.00791>
- Somogyi O, Meskó A, Csorba L, et al. Pharmaceutical counselling about different types of tablet-splitting methods based on the results of

- weighing tests and mechanical development of splitting devices. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 106: 262–273. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.071>
- Janiec W. *Kompendium farmakologii*. Warszawa: PZWL; 2015.
- Mascarenhas Starling F, Medeiros-Souza P, Francisco De Camargos E, et al. Tablet Splitting of Psychotropic Drugs for Patients with Dementia: A Pharmacoepidemiologic Study in a Brazilian Sample. *Clin Ther*. 2015; 37: 2332–2338. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.08.015>
- Auricchio MT, Yano HM, Santos AP, et al. Evaluation of the content of atenolol tablets divided with a knife and homemade machine cutter. *ACTA Paul Enferm*. 2011; 24: 74–79. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002011000100011>
- Thong MY, Manrique YJ, Steadman KJ. Drug loss while crushing tablets: Comparison of 24 tablet crushing devices. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0193683. doi: 10.1371/journal.pone.0193683
- Seong S, Shin J, Kim D, et al. The effect of tablet splitting on the mass loss, uniformity, and stability: by hand or splitter? *J Asian Assoc Sch Pharm*. 2019; 8: 7–14.
- Habib WA, Alanizi AS, Abdelhamid MM, et al. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm J*. 2014; 22: 454–459. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.014>
- Arnet I, von Moos M, Hersberger KE. Wrongly Prescribed Half Tablets in a Swiss University Hospital. *Int J Clin Med*. 2012; 3(7): 637–643. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2012.37114>
- Ashrafpour R, Ayati N, Sadeghi R, et al. Comparison of Treatment Response Achieved by Tablet Splitting Versus Whole Tablet Administration of Levothyroxine in Patients with Thyroid Cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2018; 6: 108–112. <https://doi.org/10.22038/aojnmb.2018.26793.1187>
- Wilczyński S, Koprowski R, Duda P, et al. Microtomographic studies of subdivision of modified-release tablets. *Int J Pharm*. 2016; 511: 899–912. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.07.069>
- McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998; 18(1): 193–197.
- Eserian JK, Lombardo M. Evaluation of Quality Attributes of Propranolol Split Tablets: Focus on Dose Variability. *Infarma – Ciências Farm*. 2017; 29: 371. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v29.e4.a2017.pp371-378>
- Bridgeman PJ, Rynn KO. Medication reconciliation in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65(24): 2325–2326. <https://doi.org/10.2146/ajhp080199>
- Green G, Berg C, Polli JE, et al. Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets. *Pharmacoepial Forum*. 2009; 35(6): 1598–1612. <https://doi.org/10.13140/2.1.4057.6807>
- FDA (Food and Drug Administration). Guidance for Industry – Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation. *Cent Drug Eval Res*. 2013; 5.
- Dülle M, Özcoban H, Leopold CS. Analysis of the powder behavior and the residence time distribution within a production scale rotary tablet press. *Eur J Pharm Sci*. 2018; 125: 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.10.008>
- Pereira GRS, Taveira SF, Cunha-Filho M, et al. The Effects of Fillers and Binders on the Accuracy of Tablet Subdivision. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19: 2929–2933. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1144-7>
- Rao Katakam LN. Split-Half Tablets: a Complete Review for Analytical Testing. *Asian J Pharm Clin Res*. 2019; 12(9): 27–38. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i9.34601>
- Nagy B, Farkas A, Borbás E, et al. Raman Spectroscopy for Process Analytical Technologies of Pharmaceutical Secondary Manufacturing. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20(1): 1. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1201-2>
- Gómez DA, Coello J, Maspocho S. Raman spectroscopy for the analytical quality control of low-dose break-scored tablets. *J Pharm Biomed Anal*. 2016; 124: 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.02.055>
- Gut Y, Boiret M, Bultel L, et al. Application of chemometric algorithms to MALDI mass spectrometry imaging of pharmaceutical tablets. *J Pharm Biomed Anal*. 2015; 105: 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.047>
- Dingle TC, Butler-Wu SM. MALDI-TOF mass spectrometry for micro-organism identification. *Clin Lab Med*. 2013; 33: 589–609. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2013.03.001>
- Helmy SA. Tablet splitting: Is it worthwhile? Analysis of drug content and weight uniformity for half tablets of 16 commonly used medications in the outpatient setting. *J Manag Care Pharm*. 2015; 21: 76–86. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.1.76>