

ВИЗНАЧЕННЯ ВІДХИЛЕННЯ ВМІСТУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У РАЗІ ПОДІЛУ ТАБЛЕТОК

Ключові слова: поділ таблеток, вміст діючої речовини, однорідність маси

Рационалізація фармакоterapiї є провідним шляхом підвищення якості лікування в умовах лімітованого фінансування галузі охорони здоров'я різних країн світу [1].

Протягом останніх років спостерігається погіршення якості надання фармацевтичної допомоги пацієнтам, що зумовлено низкою причин, зокрема економічних. Клінічна цінність кожного лікарського засобу визначається його ефективністю та безпечністю. Проте, незважаючи на появу на фармацевтичному ринку великої кількості препаратів, під час вибору медичними працівниками оптимального варіанту терапії з точки зору фармакоекономічної оцінки все частіше відбувається призначення готових твердих дозованих лікарських засобів, розділених на декілька частин пацієнтом [2, 3]. Поряд з певною економічною вигодою, яку приносить практика поділу таблеток на частини, існують сумніви та застереження щодо точності дозування, комплаєнтності та результативності фармакоterapiї.

Тому, велика кількість сучасних фармацевтичних досліджень направлена на вивчення проблеми поділу таблетованих лікарських засобів [2-6]. Так, в дослідженні кардіопрепаратів, які містять бісопролол, було встановлено, що внаслідок крихтоутворення за рік втрачається 33 таблетки Коронал (Zentiva a. s., Чехія), 38 таблеток Біол (LEK d. d., Ізраїль), 39 таблеток Конкор (MERCK KGaA, Ірландія), 41 таблетка Бідоп (GEDEON RICHTER Plc., Угорщина) та 77 таблеток Ніпертен (КРКА-РУС ООО, Росія). В останньому разі втрачається понад 21% лікарського препарату, що не може не мати впливу на ефективність терапії та додаткові витрати на медичну допомогу [6].

Також відмічено, що практично неможливо досягти необхідного дозування у разі розламування таблетки руками. Проте, навіть використання спеціальних пристроїв для поділу таблеток призводить до відхилення у 13%, тоді як дозування у разі поділу за допомогою ножа і ножиць у 31% випадків спричинює зміну дозування, загрозову для пацієнта [6].

Подрібнення таблеток часто робить їх непридатними для лікування, оскільки у 70% випадків призводить до зменшення необхідної дози діючої речовини, що ставить під сумнів доцільність здійснення фармакоterapiї. У разі сумісного подрібнення комбінованих лікарських засобів у декілька разів підвищується ризик розвитку побічних ефектів внаслідок непрогнозованої фармакокінетики та фармакодинаміки зазначених препаратів.

Поділ таблеток також застосовують у фармацевтичній практиці для підбору оптимальної дози препарату, якщо лікарська форма необхідної дози відсутня на фармацевтичному ринку. Операція поділу може бути зумовлена необхідністю призначення препарату дітям або пацієнтам похилого віку у разі відсутності спеціально розроблених лікарських форм з відповідною концентрацією діючих речовин, у разі підбору або зниження дози та в умовах необхідності частого корегування дози.

Так, механічний поділ ферментних препаратів з метою зменшення дози для застосування в педіатричній практиці не забезпечує очікуваного результату, оскільки при цьому порушується захисна оболонка і головна складова ферментних препара-

тів – ліпаза – швидко втрачає активність у кислому середовищі шлунка (при рН < 4 відбувається її незворотна інактивація). Таким чином, порушується одна з найбільш важливих умов реалізації дії ферментного препарату – обов’язковий захист його кислотостійкою оболонкою [2].

Основним чинником, що дає змогу хворому прийняти рішення про можливість поділу таблетки, є наявність розподільчої риски, проте вона не завжди передбачає поділ на рівні дози, а, переважно, зумовлена тільки полегшенням ковтання.

До того ж, у більшості випадків розділення таблетки хворий здійснює методом розлому (для лікарських форм більшого розміру) або розрізання (розколу) з застосуванням гострих предметів (переважно ножа або ножиць). Тому, під час виконання дослідження поділ таблетованих лікарських засобів на частини здійснювали за допомогою ножа, що максимально наближає експеримент до умов, в яких виконують цю операцію пацієнти.

Матеріали та методи дослідження

Об’єктами дослідження стали такі препарати: Еналаприл (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я», Україна), Каптоприл (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна), Левоміцетин (ВАТ «Монфарм», Україна), Дротаверин (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна).

Випробування «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» здійснювали за методикою Державної Фармакопеї України (ДФУ) 1.0: 20 одиниць дозованого лікарського засобу (таблеток), відібраних за статистично обґрунтованою схемою, було зважено (кожну окремо) на лабораторних електронних ТехноВагах ТВЕ-0,3-0,005 4-го класу точності (Україна) і розраховано середню масу. Окрім того, було розраховано середню масу діючої речовини в кожній з частин за умови рівномірного її розподілу в масі таблетки. Згідно з ДФУ лікарський засіб витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує значення, зазначене у табл. 1. При цьому, жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на величину, що у два рази перевищує вказане відхилення [7].

Т а б л и ц я 1

Припустиме відхилення в середній масі таблеток

Середня маса, мг	Припустиме відхилення, %
80 і менше	10
Більше 80, але менше 250	7,5
250 і більше	5

Результати дослідження та обговорення

Першим етапом було здійснено зважування цілих таблеток, розраховано їхні середні маси та відхилення у масі таблеток.

За даними нормативно-технічної документації (НТД) було визначено маси цілих таблеток, після чого теоретично розраховували маси половинних та четвертинних частин за умови рівномірного поділу (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Нормативні показники маси досліджуваних зразків

Показник	Еналаприл	Каптоприл	Левоміцетин	Дротаверин
Маса цілої таблетки, г	0,1000	0,1000	0,5500	0,1400
Маса половинної частини, г	0,0500	0,0500	0,2750	0,0700
Маса четвертинної частини, г	0,0250	0,0250	0,1375	0,0350

Другим етапом дослідження був розрахунок відхилення маси діючої речовини в цілих таблетках від зазначеної в НТД, а також визначення відхилення її вмісту в половинних та четвертинних частинах зразків від передбачуваних за умови рівномірного поділу зразка та за умови рівномірного розподілу діючої речовини у масі таблетки.

Дослідження зразків цілих та половинних частин таблеток Еналаприл показало, що внаслідок поділу на дві частини втрата маси діючої речовини становить 0,0003 г (6%). Поділ таблеток Каптоприл здійснювався зі ще вищою похибкою, про що свідчить відхилення у масі діючої речовини 6,4% (0,0008 г в половині таблетки) (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

**Відхилення маси діючої речовини
досліджуваних зразків таблеток Еналаприл та Каптоприл**

Показник	Ціла таблетка		½ таблетки (у разі поділу навпіл)	
	Еналаприл	Каптоприл	Еналаприл	Каптоприл
Маса, зазначена в НТД, г	0,0100	0,0250	0,0050	0,0125
Маса середня, г	0,0099	0,0245	0,0047	0,0114
Відхилення, %	1,0	2,0	7,0	8,6
Втрати в масі у разі поділу, г	–	–	0,0003	0,0008

Через неможливість здійснення поділу таблеток Еналаприл та Каптоприл на чотири частини внаслідок їхньої підвищеної крихкості, подальші розрахунки для вищезазначених лікарських засобів не виконували.

Для досліджуваних препаратів Дротаверин та Левоміцетин визначення відхилення вмісту діючої речовини здійснювали як для цілих таблеток, так і для зразків, утворених внаслідок поділу на дві та чотири частини.

Так, поділ таблеток Дротаверин на дві частини спричинює втрату діючої речовини на 3,5% (0,0007 г), а під час утворення четвертинних частин відбувається відокремлення порошкоподібної маси, що призводить до втрати 0,0009 г діючої речовини (9%) (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

**Відхилення маси діючої речовини
досліджуваних зразків таблеток Дротаверин**

Показник	Ціла таблетка	½ таблетки (у разі поділу навпіл)	¼ таблетки (у разі поділу на чотири частини)
Маса, зазначена в НТД, г	0,0400	0,0200	0,0100
Маса середня, г	0,0383	0,0184	0,0083
Відхилення, %	4,29	7,86	17,14
Втрати в масі при поділі, г	–	0,0007	0,0009

Під час розділення досліджуваних зразків таблеток Левоміцетин на дві частини втрата в масі діючої речовини становить 0,0065 г, а наступний поділ призводить до зменшення вмісту левоміцетину у зразку ще на 0,0046 г (2,6% та 3,7% відповідно) (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

**Відхилення маси діючої речовини
досліджуваних зразків таблеток Левоміцетин**

Показник	Ціла таблетка	½ таблетки (у разі поділу навпіл)	¼ таблетки (у разі поділу на чотири частини)
Маса, зазначена в НТД, г	0,5000	0,2500	0,1250
Маса середня, г	0,4909	0,2389	0,1148
Відхилення, %	1,82	4,44	8,15
Втрати в масі при поділі, г	–	0,0065	0,0046

В и с н о в к и

1. Таким чином, виконане дослідження дає змогу зробити висновок про нераціональність самостійного поділу таблеток пацієнтами, оскільки коливання вмісту діючої речовини від 1% для цілих таблеток (Еналаприл) до 8,6% у разі поділу навпіл (Каптоприл) та 17,14% у разі поділу на чотири частини (Дротаверин) ставить під сумнів доцільність, адекватність та ефективність фармакотерапії.

2. Результати дослідження доцільно впроваджувати в додипломну та післядипломну освіту провізорів та фармацевтів, враховуючи їх залучення до процесу фармакотерапії.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Воробьев П. А., Ансентьева М. В., Борисенко О. В. и др.* Клинико-экономический анализ. 3-е изд. / Под ред. П. А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

2. *Mosena S., Merwe E.* The appropriateness and risks of tablet splitting // SA Pharmac. J. – 2009. – N 9. – P. 30–36.

3. *Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Фофанова Т. В.* Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? // Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 4 (66). – С. 238–243.

4. *Quinzler R., Gasse C., Schneider A. et al.* The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – N 62 (12). – P. 1065–1073.

5. Tablet splitting: a risky practice [Електронний ресурс] / U. S. Department of Health and Human Services. U. S. Food and Drugs Administration. – 2009. – Режим доступу: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm171492.htm>.

6. Исследование кардиопрепаратов, содержащих бисопролол, на выполнение требований общей статьи Европейской фармакопеи, а также механических свойств таблеток по дополнительно введенным показателям / Министерство обороны РФ. Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз. – М., 2010. – 33 с.

7. Державна фармакопея України / Державне п-во «Науково-експериментальний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 531 с.

Надійшла до редакції 13. 02. 2013.

Е. В. Кривовяз

Винницький національний медичний університет імені Н. І. Пирогова

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТКЛОНЕНИЯ В СОДЕРЖАНИИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ДЕЛЕНИИ ТАБЛЕТОК

Ключевые слова: деление таблеток, содержание действующих веществ, однородность массы

А Н Н О Т А Ц И Я

Проведено определение однородности массы дозированного лекарственного средства и действующего вещества для четырех образцов целых таблеток, а также их половинных и четвертинных частей. Установлено, что при делении пополам отклонение содержания действующего вещества составляет от 1% до 8,6%, а при делении на четыре части – от 8,15% до 17,14%. Обоснована необходимость доведения до провизоров информации о возможности и последствиях деления твердых дозированных лекарственных средств промышленного производства для обеспечения адекватной фармакотерапии.

O. V. Kryvoviaz
Vinnitsya national Pirogov memorial medical university

DEVIATIONS OF ACTIVE SUBSTANCES CONTENT AT DIVISION TABLETS

Key words: tablets splitting, active substances content, mass homogeneity

A B S T R A C T

Definition of a mass homogeneity dose of the drug substance and the mode of action for four samples of whole tablets, and their half and quarters parts. It was found that deviations of active substances content at dividing into two parts is 1% to 8,6%, at four parts dividing – 8,15% to 17,14%. The necessity of information possession on the feasibility and implications of the division of solid dosage medicines industrial production for pharmacists is substantiated.

Електронна адреса для листування з автором: SK16124@rambler.ru