

TIINA ERÄNEN
*Asiantuntijaproviisori,
HUS-Apteekki*

HEIDI HENTONEN
*Farmaseutti,
TYKS / Lasten ja nuorten klinikka,
Varsinais-Suomen lääkehuolto*

MERJA POTRYKUS
*Farmaseutti
Tutkija, Fimea*

ANNA SANTAMÄKI
*Osastofarmaseutti,
Lastenkliniikka,
HUS-Apteekki*

KIRSTI TORNIAINEN
*FaT
Sairaala-apteekkari, TYKS
Johtaja, Varsinais-Suomen lääkehuolto*

TOM WIKBERG
*FaT, dosentti
Laboratoriopäällikkö, Fimea*

Lasten lääkinnässä käytettävien TABLETTIEN PUOLITETTAVUUS KÄYTÄNNÖSSÄ

Markkinoilla ei aina ole tabletteja, jotka sisältävät lasten lääkintään sopivan pienen annoksen. Silloin joudutaan usein turvautumaan tablettien puolittamiseen. Puolittaminen voi olla vaikeaa, eikä puolikkaiden annostarkkuus ole yhtä hyvä kuin kokonaisten tablettien.

Käyttäjän tarve puolittaa tabletteja syntyy yleisesti kolmesta syystä (Rodenhuis ym. 2004): Annostelu voi edellyttää vahvuudeltaan pienimmän markkinoilla olevan tabletin jakamista, ja suurten tablettien nieleminen helpottuu palasina. Lisäksi lääkekustannukset voivat olla pienempiä käyttämällä puolitettuja tabletteja, sillä saman valmisteen eri vahvuuksien hinta saattaa olla miltei sama riippumatta tablettien sisältämästä lääkeainemäärästä.

Kaikkia tablettimuotoisia lääkevalmisteita ei voida jakaa osiin. Esimerkiksi depot- ja enterotabletit ovat lääkemuotoja, joiden toiminta yleensä edellyttää tablet-

tien nielemistä kokonaisina. Vaikka jakamiselle ei olisi lääkkeen toimintaan liittyviä esteitä, voi jakourteellistenkin tablettien puolittamiseen liittyä ongelmia (Rosenberg ym. 2002, van Santen ym. 2002): Tablettien puolittaminen voi olla vaikeaa, puolikkaat ja siten myös annokset voivat olla erikokoisia ja tabletti voi murentua puolitettaessa.

Lasten lääkinnässä jaettujen tablettien koko ja siihen liittyvä annostarkkuus ovat oleellisia asioita. Sairaaloissa ja etenkin kotioloissa tärkeä tabletin ominaisuus voi siis olla myös puolittamisen helppous, joko käsin tai tarkoitusta varten hankitulla tabletin puolittajalla.

Tablettien puolittaminen käytännössä lastensairaaloissa

Sairaaloissa on edelleen pula lapsipotilaille sopivista tehdasvalmisteisista lääkemuodoista, kuten nestemäisistä oraalisesti annosteltavista lääkevalmisteista tai riittävän pienen lääkeaineannoksen sisältävistä tableteista. Lapsen ikä sekä käytettävissä oleva enteraalinen antotapa (*per os*, nenämahaletku, PEG-nappi) vaikuttavat lääkeshoidon käytännön toteutukseen sairaaloissa.

Pienet lääkeannokset voidaan usein toteuttaa vain jakamalla tabletteja tai valmistamalla niistä sairaala-apteekissa annosjauheita tai kapseleita. Käytännön hoitotyössä joudutaan jakamaan myös tabletteja, joissa ei ole jakouurretta. Jopa entero- tai depottabletteja on jaettu tai murskattu vaihtoehtoisten valmisteiden puuttuessa.

Tablettien jakamiskäytännössä on eroja sairaaloiden, osastojen ja henkilöiden välillä. Tabletit jakaa osiin sairaanhoitaja tai farmaseutti joko käsin tai tabletin puolittajalla.

Käytännössä yleisimpiä ongelmia tablettien jakamisessa ovat tablettien mureneminen ja epätasainen jakautuminen, jolloin annostarkkuus ei aina ole toivotunlainen. Jos tabletissa ei ole jakouurretta tai tabletti on kooltaan pieni, valmisteen jakaminen on erityisen vaikeaa

ja varsinkin neljäsosiin jakaminen vaatii tarkkuutta. Näissä tilanteissa tabletin käsin jakaminen ei ole mahdollista.

Fimean tutkimus tablettien puolittumisesta

Fimean valvontalaboratorio tutki valikoiman jakourteellisia tabletteja, joita sairaaloissa joudutaan puolittamaan lapsille sopiviksi annoksiksi. Puolittamiskokeen tekivät laboratorion työntekijät, joita ei ohjeistettu erikseen puolittamistekniikasta. Näin jäljiteltiin tilannetta, jossa tabletti puolitetaan esimerkiksi kotona.

Kokeet toteutettiin siten, että neljä henkilöä puolitti käsin taittamalla kukin 30 tablettia jokaisesta tutkittavasta tablettivalmisteesta. Lisäksi viides henkilö käytti puolittamiseen kahta erilaista tabletinpuolittajaa ja puolitti jokaisesta tutkittavasta tablettivalmisteesta 30 tablettia kummallakin. Kokonaiset tabletit punnittiin ja puolittamisen jälkeen puolikkaat punnittiin erikseen.

Tuloksista laskettiin puolikkaiden painojen prosentuaalinen osuus kokonaisten tablettien painosta ja tablettipuolikkaiden painojen vaihtelu. Lisäksi laskettiin, miten käsin tehty puolittaminen onnistui, kun tuloksiin sovellettiin Euroopan farmakopean tablettien puolitettavuudelle esitettyjä kriteerejä. Tämä toteutettiin valitsemalla 30 tabletin puolikkaista vuoroin oikeanpuoleisen,



vuoroin vasemmanpuoleisen puolikkaan punnitustulos. Farmakopean testin mukaan tabletit läpäisevät testin, jos korkeintaan yksi 30 puolikkaasta painaa 75–85 % tai 115–125 % eikä yksikään puolikkaista paina alle 75 % tai yli 125 % niiden keskimassasta. Lisäksi määritettiin tablettien murtolujuus ja halkaisija. Kooste tuloksista on esitetty **taulukossa 1**.

Tulosten tarkastelua

Taulukon 1 tuloksista nähdään, että tablettipuolikkaiden keskimassa on hyvin lähellä 50 %:a kokonaisten tablettien massasta. Tämä osoittaa, että tässä tutkimuksessa puolitetut tabletit jakautuivat hyvin kahdeksi osaksi, eikä massaa menetetty murenemisen takia. Ongelma monen tabletin kohdalla onkin hajonta puolikkaiden painoissa: tabletit eivät siis säännönmukaisesti lohkea kahdeksi samansuuruisiksi puolikkaaksi.

Käsin puolitettaessa nähdään myös, että henkilön ”käsiala” vaikuttaa tulokseen – keskihajonnan vaihtelu neljän eri henkilön tekemien puolikkaiden välillä oli verrattain iso. Käsin puolitettaessa saatiin pienimmät suhteelliset hajonnat tableteille, joilla oli suuri murtolujuus. Tämä on linjassa aikaisemmin esitettyjen tulosten kanssa, joiden mukaan kovemmat tabletit puolittuvat tasaisemmin (van Santen 2002). Toisaalta hyvin kovat tabletit voivat olla käytännössä hankalia puolittaa (van der Steen 2010).

Puolittajalla hajonta ja siihen liittyvä annostarkkuus eivät yleensä olleet parempia kuin käsin puolitettaessa. Vaikka puolittajilla ei ainakaan tässä materiaalissa saavutettu etua painojen toistettavuudessa, sellaisen käyttö helpottaa usein varsinkin pienten (halkaisija alle 8 mm) tablettien puolittamista.

Euroopan farmakopeassa esitetään Subdivision of tablets -testi jakourteellisille tableteille, joita jaetaan osiin lääkemäärältään kokonaista tablettia pienemmän annoksen aikaansaamiseksi. Tuotekehityksen aikana jakourteiden toimivuus tulee testata tekemällä käsin jaetuille osille painoihin perustuva jakelutarkkuuskoe. Testi esitetään Tablets-monografiassa otsikon Production alla, eikä tätä ominaisuutta siksi systemaattisesti tutkita viranomaisten jälkivalvonnassa.

Tässä tutkimuksessa farmakopean kokeen kriteerit täyttyivät kaikissa tehdyissä kokeissa kolmessa tapauksessa (A, E ja J, **taulukko 1**). Vain yhden tabletin (L) puolittaminen ei onnistunut kertaakaan farmakopean

kriteerit täyttävällä tavalla. Tämän tabletin valmisteyhteenvedossa ei ole mainintaa siitä, että tabletti voitaisiin puolittaa.

Johtopäätökset

Jakourteellisten tablettien jaettavuuteen on viime vuosina kiinnitetty yhä enemmän huomiota. Esimerkiksi Yhdysvalloissa FDA (Food and Drug Administration) harkitsee puolitettaville tableteille uusia vaatimuksia. Jaettaviksi tarkoitettujen, jakourteellisten tablettien ominaisuuksille on elokuussa 2011 julkaistussa ohjeluonnoksessa (FDA 2011) esitetty joukko vaatimuksia, joiden täytyessä tabletilla on toiminnallinen jakouurre (functional score). USP (The United States Pharmacopoeia) suunnittelee julkaisevansa tämän sisältöisen yleisluvun luonnoksen kuluvan vuoden alkupuoliskolla (Thompson 2012).

Tämänkin käytännönläheisen tutkimuksen tulokset puoltavat käsitystä siitä, että lasten lääkehoitoon tulisi olla saatavilla lääkkeitä, joiden sisältämä lääkeaineannos olisi heitä varten oikein mitoitettu. Näin annostelu olisi tarkempaa ja helpompaa, ja lasten lääketurvallisuus varmentuisi. ■

Kiitämme tutkimukseen osallistuneita Laura Linnanpää-Hankimoa, Isaela Qvarnberg-Tanskasta, Hürol Samaletdiniä ja Yvonne Ylitolosta.

Kirjallisuutta

European Pharmacopoeia 7.6. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare within the Council of Europe, Strasbourg 2012.

Rodenhuis N, ym. The rationale of scored tablets as dosage form. Eur J Pharm Sci 2004; 21: 305–8.

Rosenberg JM, ym. Weight variability of pharmacist-dispensed split tablets. J Am Pharm Assoc 2002; 42: 200–5.

van Santen E, ym. Breaking of scored tablets: a review. Eur J Pharm Biopharm 2002; 53: 139–45.

Schumann C. Neue Tablettenform: Exakt Teilbar. Pharm Ztg 1995; 140: 39–45.

Tablet scoring: nomenclature, labeling, and data for evaluation. FDA, Draft Guidance 2011.

Thompson CA. New term will distinguish tablets known to split in half. Am J Health Syst Pharm 2012; 69: 1619–21.

Taulukko 1. Puolitetut tabletit, niiden halkaisija ja murtolujuus, puolikkaiden keskimääräinen prosentuaalinen paino kokonaisesta, puolikkaiden painojen hajonta ilmaistuna vaihteluvälinä ja keskihajontana sekä puolittamisen onnistuminen Euroopan farmakopeassa esitetyn testin kriteerien mukaan.

Puolitetun tabletin vaikuttava aine ja vahvuus	Tabletin halkaisija ja murtolujuus	Käsin	Käsin	Puolittaja A	Puolittaja B
		Puolikkaiden prosentuaalinen keskipaino (vaihteluväli) kokonaisesta ¹ sekä farmakopean puolittavuuskokeen onnistuminen ²	Puolikkaiden painojen suhteellinen keskihajonta (keskihajonnan vaihteluväli neljällä eri henkilöllä)	Puolikkaiden prosentuaalinen keskipaino (vaihteluväli) kokonaisista ¹ sekä puolikkaiden painojen suhteellinen keskihajonta	Puolikkaiden prosentuaalinen keskipaino (vaihteluväli) kokonaisista ¹ sekä puolikkaiden painojen suhteellinen keskihajonta
Tabletti A Ursodeoksikoolihappo 150 mg	11 mm 142 N	49,8 (42–57) % 4/4	RSD = 4,3 % (3,2–5,5 %)	49,9 (41–59) % RSD = 6,5 %	49,8 (47–54) % RSD = 3,3 %
Tabletti B Allopurinoli 100 mg	9 mm 79 N	49,7 (38–63) % 2/4	RSD = 7,7 % (6,9–9,0 %)	49,3 (37–59) % RSD = 7,0 %	49,4 (43–57) % RSD = 6,5 %
Tabletti C Allopurinoli 300 mg	12 mm 95 N	49,8 (42–58) % 2/4	RSD = 7,3 % (4,7–9,4 %)	49,3 (43–55) % RSD = 5,3 %	49,4 (43–58) % RSD = 4,8 %
Tabletti D³ Allopurinoli 100 mg	8 mm 79 N	49,9 (39–61) % 2/4	RSD = 7,4 % (4,6–9,2 %)	49,4 (42–56) % RSD = 6,5 %	49,1 (43–57) % RSD = 5,6 %
Tabletti E³ Allopurinoli 300 mg	ovaali tabletti 494 N ⁴	49,9 (46–54) % 4/4	RSD = 2,8 % (2,3–3,5 %)	49,5 (46–55) % RSD = 5,4 %	49,9 (48–52) % RSD = 2,2 %
Tabletti F⁵ Atsatiopriini 50 mg	8 mm 81 N	49,8 (37–63) % 2/4	RSD = 8,8 % (6,1–12,1 %)	49,8 (38–62) % RSD = 13,5 %	49,7 (37–63) % RSD = 10,5 %
Tabletti G³ Deksametasoni 1,5 mg	7 mm 35 N	49,8 (38–65) % 1/4	RSD = 10,8 % (7,3–14,6 %)	49,1 (34–61) % RSD = 11,9 %	48,9 (38–58) % RSD = 11,2 %
Tabletti H⁵ Furosemiidi 20 mg	6 mm 37 N	49,5 (24–72) % 1/4	RSD = 9,8 % (6,8–14,2 %)	48,2 (32–65) % RSD = 18,0 %	48,6 (37–65) % RSD = 13,2 %
Tabletti I Hydrokortisoni 10 mg	7 mm 35 N	49,9 (31–68) % 3/4	RSD = 7,8 % (6,1–11,0 %)	49,5 (38–59) % RSD = 10,8 %	49,3 (40–60) % RSD = 10,3 %
Tabletti J³ Varfariinatrium 3 mg	7 mm 87 N	49,2 (41–56) % 4/4	RSD = 4,6 % (2,4–6,3 %)	49,6 (41–60) % RSD = 11,5 %	49,6 (41–57) % RSD = 8,4 %
Tabletti K³ Varfariinatrium 5 mg	7 mm 62 N	49,8 (41–60) % 1/4	RSD = 9,7 % (7,4–11,1 %)	49,4 (39–60) % RSD = 14,6 %	49,4 (38–60) % RSD = 13,1 %
Tabletti L Prednisoloni 5 mg	7 mm 69 N	49,7 (34–65) % 0/4	RSD = 11,4 % (9,5–12,7 %)	49,5 (38–64) % RSD = 13,9 %	49,5 (37–63) % RSD = 12,9 %
Tabletti M Prednisoloni 20 mg	9 mm 54 N	50,0 (42–59) % 2/4	RSD = 7,5 % (5,2–9,5 %)	49,6 (43–57) % RSD = 5,0 %	49,0 (40–58) % RSD = 9,6 %
Tabletti N³ Spironolaktoni 25 mg	7 mm 32 N	49,5 (41–61) % 1/4	RSD = 8,6 % (6,8–9,8 %)	49,3 (42–59) % RSD = 8,9 %	49,2 (42–57) % RSD = 8,0 %

¹ Punnittujen puolikkaiden keskimassa (suluissa vaihteluväli) prosentteina kokonaisten tablettien keskimassasta (käsin n = 180, puolittajilla n = 30).

² Euroopan farmakopean Subdivision of Tablets -testin läpäisseiden testien lukumäärä / tehtyjen testien kokonaismäärä.

³ Valmisteen valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitaan, että tabletti voidaan puolittaa.

⁴ Mitattu kohtisuoraan jakouurretta vasten.

⁵ Valmisteen valmisteyhteenvedossa/pakkausselosteessa mainitaan, että tabletit tulee niellä kokonaisina.