

О необходимости введения фармацевтико-технологического испытания «Однородность массы разделенных таблеток» в Государственную Фармакопею России

Егорова С.Н.¹, Павлова А.И.¹, Хафизова Г.Ф.¹, Хаятов А.Р.², Воробьева Н.В.¹

¹Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

²ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» (Казань)

On the need for introducing the pharmaceutical-technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets” in the State Pharmacopoeia of Russia

Egorova S.N.¹, Pavlova A.I.¹, Khafizova G.F.¹, Khayatov A.R.², Vorobyova N.V.¹

¹Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University

²“Medical Equipment and Pharmacy of Tatarstan”, State Unitary Enterprise (Kazan)

АННОТАЦИЯ

Цель исследования состояла в разработке подходов к оценке однородности массы долей при делении таблеток. Рассмотрена проблема деления таблеток на части для обеспечения необходимой дозы. Проведен опрос 18 медицинских сестер педиатрического стационара о практике деления таблеток, в ходе которого выявлено, что 78 % респондентов разделяют таблетки на 2 части и более (до 5 частей). Проведены испытания массы частей разделенных таблеток на соответствие требованиям общей федеральной статьи 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», предназначенной для неразделенных таблеток, и Европейской Фармакопеи (статья 0478: Таблетки; раздел: Деление таблеток). Установлена необходимость регламентации методов контроля за разделением таблеток. Предложено ввести в Государственную Фармакопею России фармацевтико-технологическое испытание «Однородность массы разделенных таблеток», гармонизированное с методикой Европейской Фармакопеи (статья 0478: Таблетки; раздел: Деление таблеток).

Ключевые слова: Фармакопея, деление таблеток, фармацевтико-технологические испытания.

ABSTRACT

The purpose of the study was to develop approaches to assessing the uniformity of mass fractions in subdividing tablets. The problem of dividing tablets into parts to provide the necessary dose is considered. A survey of 18 pediatric hospital nurses concerning practice of subdividing tablets was conducted during which we found that 78% of respondents divided tablets into 2 parts or more (up to 5). The fractions of subdivided tablets were tested for compliance with the requirements of the federal General Monograph 1.4.2.0009.15 “Mass uniformity of dosage forms” intended for non-divided tablets and the European Pharmacopoeia (article 0478 “Tablets”; section “Subdivision of tablets”). The need for regulation of methods for controlling the subdivision of tablets is established. It is proposed to introduce into the State Pharmacopoeia of Russia a pharmaceutical-technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets” harmonized with the European Pharmacopoeia methodology (article 0478 “Tablets”; section “Subdivision of tablets”).

Keywords: Pharmacopoeia, tablets subdivision, pharmaceutical and technological tests.

Поступила 02.02.2020
Принята 05.03.2019

*Автор, ответственный за переписку
Павлова Александра Игоревна: Институт фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
E-mail: missche@mail.ru

Received 02.02.2020
Accepted 05.03.2019

*Corresponding author
Pavlova Aleksandra Igorevna: Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia.
E-mail: missche@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дозирование лекарственных средств (ЛС) посредством деления на части таблетированных лекарственных форм является обычной практикой при применении лекарственных препаратов (ЛП) пациентами как в амбулаторных, так и в стационарных условиях [1]. Цели деления таблеток на части — облегчение проглатывания ЛП (например, детьми или гериатрическими пациентами), а также обеспечение необходимой дозировки ЛС — при отсутствии ЛП с требуемой дозировкой или в целях снижения финансовых затрат [2–4]. Особое значение деление таблеток имеет в педиатрической практике, что обусловлено отсутствием специальных детских лекарственных форм и дозировок многих ЛС [5, 6].

Для удобства деления таблеток на части ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры» предусматривает нанесение риски на таблетки диаметром более 9 мм — для деления на 2 части; могут быть нанесены перпендикулярно 2 риски, позволяющие разломить таблетку на 4 части. Это облегчает проглатывание крупных таблеток, но нанесение риски никак не связывается ОСТом со свойствами полученных при делении долей: дозировкой фармацевтических субстанций или массой частей разделенной таблетки.

Опасностями для пациента при разделении таблеток являются: нарушение точности дозирования фармацевтических субстанций, химическая деструкция лекарственных веществ и микробное загрязнение ЛП при разламывании и хранении частей («осколков»). Недопустимо деление таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, вследствие изменения локализации высвобождения и возможной деструкции фармацевтических субстанций в кислой среде желудка, а также таблеток пролонгированного действия — вследствие изменения профиля высвобождения и всасывания лекарственных веществ [3, 7]. Качественное разделение таблеток на части (обеспечивающее однородность дозирования и неизменность параметров высвобождения ЛС) возможно только в том случае, если это предусмотрено при фармацевтической разработке в отношении формы, размеров и прочности таблетки, глубины риски и других технологических параметров. Качество разделенных таблеток должно обеспечиваться регламентированными фармацевтико-технологическими и аналитическими испытаниями [8].

Разделение таблеток вручную может быть затруднительным, особенно для пациентов с нару-

INTRODUCTION

Dosage of pharmaceutical products (PP) by subdividing tablets into parts is a common practice when using medicinal preparations (MP) by patients in both outpatient and inpatient settings [1]. The purpose of subdividing tablets into parts is to facilitate the swallowing of MP (for example, by children or geriatric patients), as well as providing the necessary dosage of PP — in the absence of MP with the required dosage or in order to reduce financial costs [2–4]. The subdivision of tablets is of particular importance in pediatric practice, due to the lack of special children's dosage forms and dosages of many PP [5, 6].

For the convenience of subdividing tablets into parts Branch Standard 64-072-89 “Medicinal Products. Tablets. Types and sizes” provides for the break line on tablets with a diameter of more than 9 mm — for subdividing into 2 parts; 2 more break lines can be applied perpendicular to the previous one allowing the tablet to be broken into 4 parts. This facilitates the swallowing of large tablets, but the Branch Standard does not in any way associate the application of break lines with the properties of fractions obtained by subdividing: neither dosage of pharmaceutical substances, nor mass of subdivided tablet parts.

Dangers for a patient when subdividing tablets are: violation of the medication dose accuracy, chemical destruction of drugs and their microbial contamination during breaking and storage of parts (fractions). The subdivision of enteric-coated tablets is unacceptable due to changes in the localization of release and possible destruction of pharmaceutical substances in the acidic environment of the stomach, as well as sustained-release tablets due to changes in the release and absorption profile of drugs [3, 7]. High-quality subdivision of tablets into parts (ensuring dosage uniformity and constant parameters of PP release) is possible only if it is provided by pharmaceutical development with regard to shape, size and hardness of a tablet, depth of break lines and other technological parameters. The quality of the subdivided tablets should be ensured by regulated pharmaceutical, technological and analytical tests [8].

Manual subdivision of tablets can be difficult, especially for patients with impaired hand function — the elderly or suffering from rheumatic and other diseases [9]. In connection with the widespread practice of subdividing tablets into parts, various cutting-type devices have been developed

шенной функцией рук — пожилых или страдающих ревматическими и другими заболеваниями [9]. В связи с широким распространением практики деления таблеток на части разработаны различные устройства режущего типа (делители, таблеторезки и т. п.) [10]. Однако следует учитывать, что при использовании одного устройства для деления различных наименований таблеток возможно перекрестное загрязнение ЛП, приводящее к непредсказуемым последствиям как в аспекте терапевтического действия, так и в отношении химического взаимодействия ЛС.

Несмотря на промышленный выпуск таблеток с риской для деления, в Государственной Фармакопее XIV издания отсутствуют показатели качества для оценки частей разделенных таблеток, что делает непредсказуемыми эффективность и безопасность их применения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка подходов к оценке однородности массы долей при делении таблеток.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- изучить распространенность практики разделения таблеток на части в педиатрическом стационаре;
- изучить соответствие массы половинных долей таблеток при разделении по риске на 2 части требованиям общей фармакопейной статьи (ОФС).1.4.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»;
- изучить данные научной литературы и нормативно-технической документации по оценке качества разделенных таблеток;
- разработать предложения по контролю однородности массы частей таблеток, разделенных по риске.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились: научные публикации, нормативная документация (ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры», Государственная Фармакопея России и Европейская Фармакопея), Инструкции по медицинскому применению ЛП, представленные в Государственном реестре лекарственных средств России, анкеты постовых медицинских сестер, ЛП.

Проводили опрос (в форме анкетирования) постовых медицинских сестер, непосредственно обеспечивающих прием ЛП педиатрическими пациентами, на базе Детской республиканской клинической больницы Министерства здраво-

(dividers, tablet cutters etc.) [10]. However, it should be borne in mind that when using one device for subdividing various types of tablets, cross-contamination of MP is possible leading to unpredictable consequences both in terms of therapeutic effect and in relation to chemical interaction of PP.

Despite the industrial production of tablets with a break line for subdivision, the XIV edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation does not have quality indicators for evaluating parts of subdivided tablets, which makes the efficacy and safety of their use unpredictable.

AIM OF THE RESEARCH

Development of approaches to mass uniformity assessment in the subdivision of tablets.

To achieve this goal, the following tasks were set:

- to study the prevalence of practice of subdividing tablets into parts in a pediatric hospital;
- to study the compliance of the half fractions' mass of tablets splitted along break lines with the requirements of the State Pharmacopoeia General Monograph (GMP) 1.4.4.2.0009.15 "Uniformity of mass of dosage forms";
- to study the data of scientific literature and regulatory and technical documentation for assessing the quality of subdivided tablets;
- to develop proposals for controlling the mass uniformity of parts of tablets subdivided by break line.

MATERIALS AND METHODS

The objects of the study were: scientific publications, normative documentation (Branch Standard 64-072-89 "Medicinal products. Tablets. Types and sizes", the State Pharmacopoeia of Russia and the European Pharmacopoeia), Instructions for medical use of MP presented in the State Register of Russian Medicines, questionnaires of desk nurses, MP.

We conducted a survey (in the form of a questionnaire) of desk nurses who directly provided pediatric patients with MP at the Children's Republican Clinical Hospital (CRCH). A total of 18 desk nurses of CRCH somatic departments (allergology, cardiology, nephrology, children's, admission and diagnostics, pulmonology, endocrinology) were interviewed (100% for the period of the study in these departments).

To assess the mass uniformity of parts after breaking tablets, in this research we used 4 names of tablets with a break line and 1 name of tablets without it (Table 1).

охранения Республики Татарстан (ДРКБ). Всего было опрошено 18 постовых медицинских сестер соматических отделений ДРКБ (аллергологического, кардиологического, нефрологического, педиатрического, приемно-диагностического, пульмонологического, эндокринологического) (100 % на период исследования в данных отделениях).

Для оценки однородности массы частей при разломе таблеток в исследовании использованы 4 наименования таблеток, имеющих риск для деления, и 1 наименование таблеток — без риска (табл. 1).

Определение показателей качества частей разделенных таблеток проводили по методике ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», предназначенной для неразделенных таблеток, и Европейской Фармакопеи VI издания (статья (ст.) 0478: Таблетки; раздел (разд.): Деление таблеток). Для взвешивания использовали электронные аналитические весы Shinko Denshi HT-220CE (Япония).

Согласно ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», 20 таблеток взвешивали с точностью до 0.001 г, определяли среднюю массу таблетки и рассчитывали среднее значение для 1/2 таблетки. Таблетки разделяли пополам: если в инструкции не было оговорок о способе деления таблетки, то с помощью медицинского скальпеля таблетка по риске делилась на 2 части. Таблетки Бетасерк разделяли согласно инструкции — таблетка помещалась на твердую поверхность риской вверх, и деление происходило надавливанием на нее большим пальцем. От каждой таблетки произвольным образом отбирали одну из половинок,

The quality parameters for parts of subdivided tablets were determined according to the procedure of the GMP 1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms”, intended for non-subdivided tablets and the European Pharmacopoeia, VI edition (article (art.) 0478 “Tablets”; section (sect.): “Subdivision of tablets”). For weighing we used electronic analytical balance Shinko Denshi HT-220CE (Japan).

According to GMP.1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms”, 20 tablets were weighed within the accuracy of 0.001 g, the average weight of the tablet was determined and the average value for 1/2 tablet was calculated. The tablets were subdivided in halves: if instructions did not specify the method of dividing the tablet, then with the help of a medical scalpel, the tablet was subdivided into 2 parts along its break line. Betaserk tablets were subdivided according to the instructions — the tablet was placed on a hard surface with the break line up and the subdivision occurred by pressing on it with the thumb. One of the halves was randomly selected from each tablet which was weighed and the deviation from the average weight of 1/2 tablet (%) was calculated.

The dosage form was considered to pass the test if not more than 2 individual masses deviated from the average mass by an amount exceeding the permissible deviation indicated in Table 2. At the same time, no individual mass should deviate from the average mass by an amount 2 times the value indicated in the Table.

According to the requirements of the European Pharmacopoeia (art. 0478 “Tablets”; sect. “Subdivision of tablets”), we used 30 tablets, broke them in halves by the above methods and selected randomly

Таблица 1. Таблетки, использованные для деления
Table 1. Tablets used for subdivision

№ п/п No. in order	Наименование и дозировка ЛП Name and dosage of MP	Производитель Manufacturer
<i>Таблетки с риской / Tablets with break line</i>		
1	Оксациллина натриевая соль, таблетки 0.25 г Oxacillin sodium salt, tablets 0.25 g	АО «Татхимфармпрепараты» (Россия) JSC “Tatchempharmpreparaty” (Russia)
2	Парацетамол, таблетки 0.2 г Paracetamol, tablets 0.2 g	ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» (Россия) JSC “Pharmstandard-Tomskhimfarm” (Russia)
3	Аскорутин, таблетки 0.05 + 0.05 г Ascorutin, tablets 0.05 + 0.05 g	ОАО «Марбиофарм» JSC “Marbiopharm” (Russia)
4	Бетасерк, таблетки 0.016 г Betaserk, tablets 0.016 g	Майлан Лэбораториз САС (Франция) Mylan Laboratories SAS (France)
<i>Таблетки без риску / Tablets without break line</i>		
5	Димедрол, таблетки 0.05 г Diphenhydramine, tablets 0.05 g	ОАО «Дальхимфарм» (Россия) JSC “Dalkhimpharm” (Russia)

которые взвешивали и рассчитывали отклонение от средней массы 1/2 таблетки (%).

Лекарственную форму считали выдержавшей испытание, если не более 2 индивидуальных масс отклонялись от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение, указанное в табл. 2. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в 2 раза превышающую значение, указанное в таблице.

Согласно требованиям Европейской Фармакопеи (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток), использовали 30 таблеток, разламывали их пополам вышеуказанными способами и от каждой таблетки произвольно отбирали 1 часть для исследования. Взвешивали каждую из 30 половинок индивидуально и рассчитывали среднюю массу. Считали, что разделенная таблетка выдерживает испытание, если не более 1 единичной массы «половинки» выходит за пределы от 85 до 115 % от общего значения средней массы. Таблетки не соответствуют тесту, если более 1 единичной массы «половинки» находится вне указанного интервала или 1 индивидуальная масса «половинки» выходит за пределы 75–125 % от средней массы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетирования постовых медицинских сестер соматической службы ДРКБ установлено, что большая часть респондентов (89 %) является опытными специалистами: имеет стаж работы 10–15 лет и 1-ю или 2-ю квалификационную категорию. Респондентам был задан вопрос: «Приходится ли Вам разделять таблетки на части?», на который 78 % респондентов ответили утвердительно, отметив в анкете все предложенные варианты ответа (от 2 до 5 и более частей). Это подтверждает наличие проблемы обеспечения точности дозирования при разделении таблеток, поскольку однородность массы полученных при разломе частей таблетки не регламентирована нормативной документацией и, следовательно, деление таблетки не может гарантировать получение необходимой дозы ЛС.

1 part of each tablet for the test. We weighed each of 30 halves individually and calculated the average mass. It was considered that the subdivided tablet stands the test if not more than 1 unit mass of the half goes beyond 85 to 115% of the total average mass. Tablets do not meet the test if more than 1 unit mass of the half is outside the specified interval or 1 individual mass of the half goes beyond 75–125% of the average mass.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of the survey of desk nurses of the CRCH somatic service, it was found that the majority of respondents (89%) are experienced specialists: they have 10–15 years of work experience and the qualification category 1 or 2. The respondents were asked the question: “Do you have to subdivide tablets into parts?”, to which 78% of the respondents answered in the affirmative, marking in the questionnaire all the proposed answer options (into 2 to 5 or more parts). This confirms that there is a problem in ensuring the accuracy of dosage during subdivision of tablets, since the uniformity of the mass of the tablet parts obtained during splitting is not regulated by the product specification file and, therefore, subdivision of tablets cannot guarantee getting the required dose of PP.

The importance of control over the subdivision of tablets is indicated by the Food and Drug Administration (FDA), USA, noting that if the tablet is approved by the FDA for subdivision, this is specified on the package [11]. Otherwise, it is not guaranteed that two halves of the subdivided tablet will exhibit the same effect in the body.

In experimental studies, when subdividing the tablets at break line, it was found that breaking by hand leads to crumbling of tablets, so the tablets were subdivided using a scalpel. The exception was Betaserk tablets 0.016 g which were easily and evenly subdivided according to break line by method specified in the Instruction for Medical Use — pressing by the thumb. Diphenhydramine tablets which have no break lines crumbled both with manual division and with a scalpel.

Таблица 2. Допустимые отклонения от средней массы дозированных лекарственных форм — таблеток без оболочек (ОФС.1.4.2.0009.15)

Table 2. Permissible deviations from the average mass of dosage forms — uncoated tablets (GMP.1.4.2.0009.15)

Средняя масса, мг / Average mass, mg	Допустимое отклонение, % / Permissible deviation, %
80 и менее / 80 and less	10.0
Более 80, но менее 250 / More than 80 but less than 250	7.5
250 и более / 250 and more	5.0

На важность контроля за разделением таблеток указывает Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США), отмечая, что если таблетка одобрена FDA для деления, то это указывается на упаковке [11]. В противном случае не гарантируется, что две половины разделенной таблетки будут проявлять одинаковое действие в организме.

В экспериментальных исследованиях при делении по риске таблеток установлено, что разламывание вручную приводит к крошению таблеток, поэтому таблетки разделяли с помощью скальпеля. Исключение составляли таблетки Бетасерк 0.016 г, которые легко и ровно по риске разделялись способом, указанным в инструкции по медицинскому применению — надавливанием большим пальцем. Таблетки Димедрол, не имеющие риска, крошились как при ручном делении, так и при разделении скальпелем.

Поскольку в отечественной нормативной документации не предусмотрены критерии и нормы качества частей разделенных таблеток, оценку однородности долей таблетки при разломе проводили согласно ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» для неразделенных таблеток. В Европейской Фармакопее представлен тест для оценки однородности массы разделенных частей таблетки (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток). Его использование регламентировано в случае, когда деление таблеток необходимо для приема определенной дозы ЛС. Европейская Фармакопея устанавливает требования к точности деления таблеток, если возможность деления указана на этикетке продукта [12, 13].

Результаты взвешивания таблеток и исследования вариативности массы 1/2 частей разделенных таблеток представлены в табл. 3.

Результаты оценки однородности массы 1/2 частей разделенных таблеток согласно ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что части разделенных по риске исследованных ЛП: Оксациллина натриевая соль, таблетки 0.25 г, Парацетамол, таблетки 0.2 г, Аскорутин, таблетки 0.05 + 0.05 г, а также ЛП, не имеющего риска (Димедрол, таблетки 0.05 г) — не соответствуют фармакопейным требованиям по однородности массы. В отличие от вышеприведенных наименований, таблетки Бетасерк 0.016 г при делении по риске позволяют получить части, отклонения в массе которых соответствуют требовани-

Since the domestic product specification file does not provide criteria and quality standards for the parts of subdivided tablets, the uniformity of tablet fractions during splitting was assessed according to GMP.1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms” for non-subdivided tablets. The European Pharmacopoeia presents a test to assess the mass uniformity of subdivided parts of a tablet (art. 0478 “Tablets”; sect. “Subdivision of tablets”). Its use is regulated in the case when subdivision of tablets is necessary for administration of a certain dose of PP. The European Pharmacopoeia establishes requirements for the accuracy of tablets’ subdivision if the possibility of it is indicated on the product label [12, 13].

The results of weighing tablets and studying the weight variability of 1/2 parts of subdivided tablets are presented in Table 3.

The results of the assessment of mass uniformity of 1/2 parts of subdivided tablets according to GMP.1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms” presented in Table 3 indicate that parts of the investigated MP divided by break lines: Oxacillin sodium salt, tablets 0.25 g, Paracetamol, tablets 0.2 g, Ascorutin, tablets 0.05 + 0.05 g, as well as break line-free MP (Diphenhydramine, tablets 0.05 g) — do not meet pharmacopoeial requirements for mass uniformity. In contrast to the items mentioned above, Betaserk tablets 0.016 g when subdivided by break line, allow to obtain parts with deviations in mass corresponding to the requirements of GMP 1.4.2.000.000.15 “Uniformity of mass of dosage forms.”

Evaluation of the subdivided tablets parts for compliance with the requirements of the European Pharmacopoeia showed that Oxacillin sodium salt tablets 0.25 g and Betaserk tablets 0.016 g during subdivision meet the requirements of art. 0478 of the European Pharmacopoeia. It should be noted that the possibility of subdividing Betaserk tablets, developed in accordance with the requirements of the European Pharmacopoeia for taking 0.008 g of MP, is indicated by the manufacturer in the Instructions for Medical Use and is provided with ease and accuracy of breaking. For Betaserk tablets 0.024 g the possibility of splitting at break line is indicated by the manufacturer in the Instructions for Medical Use only to facilitate swallowing of the drug.

Paracetamol 0.2 g, Ascorutin and Diphenhydramine 0.5 g tablets do not pass the test for uniformity of parts during subdivision. It is advisable to subdivide them only to facilitate swallowing.

ям ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Оценка разделенных частей таблеток на соответствие требованиям Европейской Фармакопеи показала, что таблетки Оксациллина натриевой соль 0.25 г и Бетасерк 0.016 г при делении соответствуют требованиям ст. 0478 Европейской Фармакопеи. Следует отметить, что возможность деления таблеток Бетасерк, разработанных с учетом требований Европейской Фармакопеи, для приема 0.008 г ЛС указана производителем в Инструкции по медицинскому применению и обеспечивается легкостью и точностью разламывания. Для таблеток Бетасерк 0.024 г производителем в Инструкции по медицинскому применению указана возможность разламывания по риску только для облегчения проглатывания ЛП.

Таблетки Парацетамол 0.2 г, Аскорутин и Димедрол 0.5 г не выдерживают испытание на однородность долей при разделении таблеток. Их целесообразно разделять только для облегчения проглатывания.

Сопоставляя требования ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» и Европейской Фармакопеи (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток), следует отметить, что методика ст. 0478 не связывает допустимое отклонение частей при разломе со средней массой неразделенной таблетки и допускает более широкий диапазон отклонений единичного значения массы доли от среднего значения (до 25 %), тогда как в ОФС.1.4.2.0009.15 такой диапазон составляет от 10 до 20 % в зависимости от средней массы единицы лекарственной формы. Однако методика Европейской Фармакопеи, специально разработанная для оценки однородности массы частей разделенных таблеток, регламентирует испытание (деление на части) большего количества таблеток (30), по сравнению с ОФС.1.4.2.0009.15, предусматривающей определение массы 20 единиц лекарственной формы.

Таким образом, фармацевтическая разработка ЛП в таблетированных формах с учетом требований Европейской Фармакопеи по однородности массы частей разделенных таблеток, подбор формы пресс-инструмента, состава вспомогательных веществ и технологии получения таблеток с риской позволяют делить таблетку на достаточно равные части, обеспечивая при этом необходимую точность дозирования ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают необходимость регламентации мето-

Comparing the requirements of GMP.1.4.2.0009.15 “Uniformity of mass of dosage forms” and the European Pharmacopoeia (art. 0478 “Tablets”; sect. “Subdivision of tablets”), it should be noted that the methodology of Article 0478 does not associate the permissible deviation of the parts during the breaking with the average mass of non-subdivided tablet and allows a wider range of deviations of a single value of the fraction mass from the average value (up to 25%), whereas in GMP 1.4.2.0009.15 this range is from 10 to 20% depending on the average weight of a dosage unit. However, the methodology of the European Pharmacopoeia, specifically developed for assessing the uniformity of the mass of parts of subdivided tablets, regulates the test (subdivision into parts) of a larger number of tablets (30) compared with GMP 1.4.2.0009.15 which involves determining the mass of 20 units of the dosage form.

Thus, the pharmaceutical development of MP in tablet forms, taking into account the requirements of the European Pharmacopoeia on mass uniformity of the subdivided tablets' parts, the selection of the tablet tooling form, the composition of excipients and the tablets production technology with break line allow the tablet to be subdivided into fairly equal parts meanwhile ensuring the necessary accuracy of PP dosage.

CONCLUSION

The results of the study show the need for regulation of methods controlling the subdivision of tablets. This is of particular importance for MP used in pediatric practice. In the product specification file on the PP registration procedure, it is necessary to provide in the Instructions for Medical Use of the MP an indication on the purpose of break line application: for ease of oral intake or for ensuring the necessary dose of the drug. In the process of pharmaceutical development of tablets requiring subdivision for adjustment drug dosage, a selection of excipients, a tablet tooling and tableting conditions are needed to ensure that the tablet parts be equal when splitted. It is advisable to include into the State Pharmacopoeia of Russia the pharmaceutical and technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets”, harmonized with the methodology of the European Pharmacopoeia (art. 0478 “Tablets”; sect. “Subdivision of tablets”).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 3. Однородность массы 1/2 частей разделенных таблеток
Table 3. The uniformity of mass of 1/2 parts of subdivided tablets

№ п/п No. in order	Наименование и дозировка ЛП Name and dosage of MP	ОФС.1.4.2.0009.15 / GMP.1.4.2.0009.15	Европейская Фармакопея (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток) European Pharmacopoeia (art. 0478 "Tablets"; sect. "Subdivision of tablets")		
			Количество индивидуальных масс, отклоняющихся от средней массы на величину: The number of individual masses deviating from the average mass by the amount:	Соответствие требованиям этой статьи Compliance with the requirements of this article	Соответствие требованиям этой статьи Compliance with the requirements of this article
			превышающую допустимое отклонение, указанное в табл. 2 exceeding the permissible deviation indicated in Table 2	в 2 раза превышающую допустимое значение 2 times exceeding the allowable value	85–115 % 75–125 %
1	Оксациллина натриевая соль, таблетки 0.25 г Oxacillin sodium salt, tablets 0.25 g	5	1	Не соответствует Noncompliance	1 0 Соответствует Compliance
2	Парацетамол, таблетки 0.2 г Paracetamol, tablets 0.2 g	10	6	Не соответствует Noncompliance	6 3 Не соответствует Noncompliance
3	Аскорутин, таблетки 0.05 + 0.05 г Ascorutin, tablets 0.05 + 0.05 g	9	3	Не соответствует Noncompliance	2 0 Не соответствует Noncompliance
4	Димедрол, таблетки 0.05 г Diphenhydramine, tablets 0.05 g	9	5	Не соответствует Noncompliance	8 4 Не соответствует Noncompliance
5	Бетасерк, таблетки 0.016 г Betaserk, tablets 0.016 g	0	0	Соответствует Compliance	0 0 Соответствует Compliance

дов контроля за разделением таблеток. Это имеет особое значение для ЛП, использующихся в педиатрической практике. В нормативной документации по процедуре регистрации ЛС необходимо предусмотреть указание в Инструкции по медицинскому применению ЛП о цели нанесения риски: для удобства приема или для обеспечения необходимой дозы ЛП. В процессе фармацевтической разработки таблеток, требующих деления для подбора дозы, необходим выбор вспомогательных веществ, пресс-инструмента и усло-

вий таблетирования, обеспечивающих равенство частей таблетки при разламывании. В Государственную Фармакопею России целесообразно включить фармацевтико-технологическое испытание «Однородность массы разделенных таблеток», гармонизированное с методикой Европейской Фармакопеи (ст. 0478: Таблетки; разд.: Деление таблеток).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elliot I., Mayxay M., Yeuichaixong S., Lee S.J., Newton P.N. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health // *Trop. Med. Int. Health*. 2014. Vol. 19 (7). P. 754–760. doi: 10.1111/tmi.12309.
2. Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В. Целесообразность и комфортность деления таблеток // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 2: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8673>. Дата обращения: 17.01.2020.
3. Кривовяз Е.В. Деление таблеток: преимущества и риски // *Украинский журнал клин. и лабораторной медицины*. 2013. Т. 8, № 1. С. 79–81.
4. Carey H., Fondriest M. Cost-savings from an antipsychotic tablet-splitting program // *PT*. 2017. Vol. 42 (6). P. 384–393.
5. Nidanapu R.P., Rajans S., Mahadevan S., Gitanjali B. Tablet splitting of antiepileptic drugs in pediatric epilepsy: potential effect on plasma drug concentrations // *Paediatr. Drugs*. 2016. Vol. 18 (6). P. 451–463. doi: 10.1007/s40272-016-0193-1.
6. Richey R.H., Hughes C., Craig J.V. et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice // *Int. J. Pharm.* 2017. Vol. 518 (1–2). P. 155–166. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.032.
7. Mosena S., Van Der Merwe E. The appropriateness and risks of tablet splitting // *S.A. Pharmaceut. J.* 2009. Vol. 76 (7). P. 30–36.
8. Katakam L.N.R. Split-half tablets: a complete review for analytical testing // *As. J. Pharm. Clin. Res.* 2019. Vol. 12 (9). P. 27–38. doi: 10.22159/ajpcr.2019.v12i9.34601.
9. Anders Ekedahl B.E. Patients experiences of splitting tablets // *Clin. Med. Res.* 2013. Vol. 2 (4). P. 58–62. doi: 10.11648/j.cmr.20130204.14.
10. Habib W.A., Alanizi A.S., Abdelhamid M.M., Alanizi F.K. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter // *Saudi Pharm. J.* 2014. Vol. 22 (5). P. 454–459. doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.014.
11. Best Practices for Tablet Splitting. URL: <https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting>. Дата обращения: 17.01.2020.
12. Van Santen E., Barends D.M., Frijlink H.W. Breaking of scored tablets: a review // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002. Vol. 53 (2). P. 139–145. doi: 10.1016/s0939-6411(01)00228-4.

REFERENCES

1. Elliot I., Mayxay M., Yeuichaixong S., Lee S.J., Newton P.N. (2014). The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. *Trop. Med. Int. Health*, 19 (7), 754–760. doi: 10.1111/tmi.12309.
2. Kuznetsov A.A., Kabakova T.I., Kuznetsov A.V. (2013). The feasibility and comfortability of tablets subdivision. *Modern Problems of Science and Education*. Retrieved on January 1, 2020 from <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8673>. In Russ.
3. Krivoviyaz E.V. (2017). Splitting tablets: benefits and risks. *Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 8 (1), 79–81.
4. Carey H., Fondriest M. (2017). Cost-savings from an antipsychotic tablet-splitting program. *PT*, 42 (6), 384–393.
5. Nidanapu R.P., Rajans S., Mahadevan S., Gitanjali B. (2016). Tablet splitting of antiepileptic drugs in pediatric epilepsy: potential effect on plasma drug concentrations. *Paediatr. Drugs*, 18 (6), 451–463. doi: 10.1007/s40272-016-0193-1.
6. Richey R.H., Hughes C., Craig J.V. et al. (2017). A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice. *Int. J. Pharm.*, 518 (1–2), 155–166. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.032.
7. Mosena S., Van Der Merwe E. (2009). The appropriateness and risks of tablet splitting. *S.A. Pharmaceut. J.*, 76 (7), 30–36.
8. Katakam L.N.R. (2019). Split-half tablets: a complete review for analytical testing. *As. J. Pharm. Clin. Res.*, 12 (9), 27–38. doi: 10.22159/ajpcr.2019.v12i9.34601.
9. Anders Ekedahl B.E. (2013). Patients experiences of splitting tablets. *Clin. Med. Res.*, 2 (4), 58–62. doi: 10.11648/j.cmr.20130204.14.
10. Habib W.A., Alanizi A.S., Abdelhamid M.M., Alanizi F.K. (2014). Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm. J.*, 22 (5), 454–459. doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.014.
11. Best Practices for Tablet Splitting (2020). Retrieved on January 17, 2020 from <https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting>.
12. Van Santen E., Barends D.M., Frijlink H.W. (2002). Breaking of scored tablets: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 53 (2), 139–145. doi: 10.1016/s0939-6411(01)00228-4.

13. Green G., Berg C., Polli J.E., Barend D.M. Pharmacopeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets // *Pharmacopeial Forum*. 2009. Vol. 35 (6). P. 1598–1612.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Егорова Светлана Николаевна — д-р фармацевт. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Павлова Александра Игоревна — ординатор Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Хафизова Галина Фоатовна — ординатор Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Хаятов Айрат Рустемович — начальник отдела закупок изделий медицинского назначения и дезинфицирующих средств ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» (Казань).

Воробьева Наталья Владимировна — канд. фармацевт. наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Образец цитирования: Егорова С.Н., Павлова А.И., Хафизова Г.Ф., Хаятов А.Р., Воробьева Н.В. О необходимости введения фармацевтико-технологического испытания «Однородность массы разделенных таблеток» в Государственную Фармакопею России // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 2. С. 20–29.

13. Green G., Berg C., Polli J.E., Barend D.M. (2009). Pharmacopeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets. *Pharmacopeial Forum*, 35 (6), 1598–1612.

ABOUT THE AUTHORS

Egorova Svetlana Nikolayevna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Deputy Director for Educational Activities, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Pavlova Aleksandra Igorevna — Resident, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Khafizova Galina Foatovna — Resident, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Khayatov Airat Rustemovich — Head, Department for Procurement of Medical Devices and Disinfectants, “Medical Equipment and Pharmacy of Tatarstan”, State Unitary Enterprise (Kazan).

Vorobyova Natalya Vladimirovna — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Citation example: Egorova S.N., Pavlova A.I., Khafizova G.F., Khayatov A.R., Vorobyova N.V. (2020). On the need for introducing the pharmaceutical-technological test “Uniformity of mass of subdivided tablets” in the State Pharmacopeia of Russia. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 20–29.