

Butlletí de Prevenició d'Errors de Medicació

de Catalunya

Vol. 20, núm. 3 · juliol – setembre 2022



Butlletí de
Prevenició d'Errors
de Medicació
de Catalunya

- Fraccionament de formes galèniques d'administració de medicaments

Fraccionament de formes galèniques d'administració de medicaments ■

Eduardo L. Mariño. Unitat de Farmàcia Clínica i Atenció Farmacèutica. Secció de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona.

■ Introducció

Recordem de forma molt sintètica que la dosi d'un medicament es refereix a la quantitat (massa) de fàrmac, principi actiu o substància activa que, juntament amb els excipients i després d'un procés tecnològic, donarà lloc a un medicament (que és el que físicament manegem) i que, després de la realització d'estudis preclínic i clínic i l'autorització administrativa, és el que finalment s'administrarà. Ja dèiem que:¹

Des de fa temps les formes farmacèutiques es defineixen com la disposició externa que, després d'un procés tecnològic, es dona als excipients i a les substàncies o principis actius per facilitar-ne

l'administració i modificar-ne l'acció, en convertir-los en un medicament. La forma farmacèutica quedarà determinada, doncs, pel tipus d'activitat terapèutica que es busqui i s'adaptarà a la millor o a l'única de les vies d'administració possibles, que permetin una dosificació senzilla i una administració còmoda. Alhora es buscarà que resulti fàcil d'emmagatzemar i conservar i que la fabricació sigui eficient.

Entre les possibles definicions que podem prendre per a la forma farmacèutica, potser la més operativa sigui la d'adoptar la de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris:

«Forma galènica o forma farmacèutica: la disposició a què s'adaptin els principis actius i excipients per a constituir un medicament. Es defineix per la combinació de la forma com el producte farmacèutic és presentat pel fabricant i la forma com és administrat.»

Clàssicament considerem la via d'administració oral com la més fisiològica i còmoda per al pacient que, per als medicaments d'acció sistèmica, presenta la possibilitat d'absorció dels fàrmacs i de pas a la circulació sanguínia en alguns dels seus diferents nivells, majoritàriament el gastrointestinal. Si a més considerem aquesta via d'administració molt més desitjable com més gran sigui la durada del

tractament, les noves formes farmacèutiques, bàsicament, tindran com a objectius:

- a) Acomodar nous principis actius, com ara els d'origen biotecnològic amb característiques difícils que fan que en molts casos només s'emprin vies parenterals.*
- b) Acomodar principis actius ja formulats com a medicaments en formes farmacèutiques utilitzades, millorades per la modificació de les propietats químiques i/o fisicoquímiques del fàrmac, cosa que permet fins i tot canviar la via d'administració.*
- c) Acomodar també principis actius ja formulats en noves formes farmacèutiques que facilitin l'administració del medicament ja que milloraran el compliment terapèutic del pacient i disminuiran d'aquesta manera la font més gran de variabilitat interindividual i intraindividual, i s'aconseguirà una major efectivitat.*

Bona part de la problemàtica de modificació de la forma farmacèutica pot derivar de l'exposat anteriorment.

■ Marc conceptual

La fabricació industrial d'un medicament amb un o més d'un fàrmac o principi actiu, després d'haver-se realitzat tots els estudis preclínic i clínic necessaris i haver obtingut l'aprovació de l'autoritat competent, en el nostre cas l'Agència Europea del Medicament (EMA) o l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS), té la finalitat bàsica de proveir la millor solució terapèutica possible per a qui el rebrà, tant si és un pacient com una persona sana (vacunes) o algú del qual en volem saber l'estat de salut (agents de diagnòstic). Aquest medicament amb freqüència desitgem que tingui una acció sistèmica, és a dir, que una vegada administrat s'alliberi, es dissolgui el principi actiu i s'absorbeixi des del lloc d'administració i arribi a la sang que habitualment serà la que s'encarregarà, mitjançant els processos de distribució, que el principi actiu arribi al "lloc d'acció" i produeixi el seu efecte terapèutic. Aquesta acció terapèutica no és, de vegades, l'única que es produeix

per falta d'una total especificitat del fàrmac i/o d'una exclusiva arribada al "lloc" desitjat, fins al punt que en ocasions seguim l'acció terapèutica controlant l'efecte indesitjable fins i tot tòxic. El que sempre succeeix és que en la fabricació del medicament es busca que la dosi (massa) de principi actiu en la formulació sigui la màxima possible que accedeixi a la circulació sistèmica en condicions de ser distribuïda. Aquí apareix el concepte de "**biodisponibilitat**" com la velocitat d'absorció i la quantitat de fàrmac inalterat que accedeixi a la circulació sistèmica en condicions de distribuir-se, que desitgem que sigui la més gran possible, superant les conegudes com a "perdues per efectes de primer pas presistèmic" (abans de l'absorció), durant l'absorció i després de l'absorció en el seu primer pas pel fetge via la vena porta. D'aquesta manera un important objectiu és obtenir una forma galènica que tingui un 100% de biodisponibilitat o la més gran possible, motiu pel qual realitzarem els estudis necessaris arribant fins i tot a modificar l'alliberament del principi actiu.

D'acord amb això i amb totes les precaucions a prendre en fer generalitzacions en aquestes temàtiques, podríem dir en una primera aproximació que **la forma farmacèutica o forma galènica no hauria de ser modificada respecte al que apareix a la fitxa tècnica del medicament** que conté la informació utilitzada per a la seva aprovació i que podem fàcilment trobar a la base de dades CIMA de l'AEMPS.

També hem de considerar que en molts casos ens trobem amb **pacients crònics** en qui especialment estem interessats a poder recórrer a l'ús oral com a via d'administració que a més també és la més fisiològica i que d'altra banda hi ha altres aspectes a considerar com que la forma farmacèutica sigui fàcil i còmoda d'utilitzar per aconseguir la major coincidència possible entre l'esquema terapèutic establert i el que el pacient acaba realitzant (compliment, concordança) i que no tots els pacients necessiten la mateixa dosi de principi actiu.

■ Formes farmacèutiques sòlides per a administració per via oral i la seva manipulació

Per diverses causes que després exposarem, pot ser que s'acabin modificant les formes farmacèutiques

en general, encara que ara només ens referirem a aquelles d'administració per via oral per a acció sistèmica. No obstant això, a títol d'exemple citarem només dos casos diferents: **pegats i supositoris**. Pel que fa als pegats, la problemàtica de retallar els sistemes terapèutics transdèrmics o pegats oblidant-nos que tenen un sistema d'alliberament controlat. Així, s'explicita: "No utilitzeu un pegat de fentanil que estigui tallat, fet malbé o modificat d'alguna manera. Si utilitzeu pegats tallats o fets malbé, és possible que rebeu més o tot el medicament alhora, en lloc de lentament durant tres dies. Això pot causar problemes greus, inclosa una sobredosi i la mort."^{2,3}

Respecte als supositoris, tot i que la via d'administració rectal està en clar declivi encara presenta algunes interessants opcions per exemple en pediatria i en pacients amb intervencions quirúrgiques del tracte digestiu. Clàssicament s'ha insistit que en el cas d'haver de tallar un supositori ho hauríem de fer longitudinalment i no transversalment, si bé en l'actualitat això seria d'especial aplicació per a supositoris elaborats no industrialment ja que en aquests és molt menys probable que no hi hagi una bona uniformitat de contingut de principi actiu al supositori, tot i que això continua sent objecte d'estudi.⁴

Concretant sobre les formes farmacèutiques sòlides per administració per via oral, a la taula 1 les incloem juntament amb algunes de les característiques de la seva manipulació:⁵

Taula 1. Formes farmacèutiques sòlides per administrar per via oral (pres de 5 amb modificacions)

Comprimits

Com a criteri general, només s'han de fraccionar els **comprimits ranurats**, encara que això no garanteix que la dosi es fraccioni exactament per la meitat ni que es puguin triturar o mastegar.

En general només es podran triturar els **comprimits sense coberta**. Una vegada triturats, s'han de dissoldre en 10-30 mL d'aigua. No s'han d'administrar fins que no s'hagin dissolt completament.

Alguns comprimits no es dissolen i es forma una suspensió que s'ha d'agitar abans d'administrar.

Alguns medicaments es dispersen en aigua sense necessitat de ser triturats.

Comprimits recoberts amb pel·lícula (dragees)

La finalitat de la pel·lícula pot ser:

- Emmascarar el sabor desagradable (ibuprofèn, ciprofloxacina).
- Protegir el principi actiu de la llum (nifedipina).
- Protegir d'efectes locals o irritants (efecte anestèsic de la sertralina a la llengua).

En general no s'han de partir per la dificultat que suposa el fraccionament i perquè els trossos resultants poden produir lesions en empassar-se'ls.

En cas necessari, cal valorar triturar i dispersar en funció de la finalitat de la pel·lícula.

Comprimits sublinguals

No s'han de triturar. No s'han de fraccionar per problema potencial amb les arestes després del fraccionament.

Excepcionalment, en el cas de la cafinitrina, la via d'administració sublingual requereix mastegar el comprimit prèviament per garantir una adequada velocitat d'absorció i inici d'efecte.

Comprimits liofilitzats o bucodispersables

Formes **Flas[®]**, **Odias[®]**, **Velotab[®]** i **Zydis[®]** es dissolen en posar-se en contacte amb la saliva sense necessitat d'aigua; així són més fàcils d'empassar.

Es poden disgregar en petites quantitats d'aigua, podent quedar com a partícules en suspensió.

No s'ha d'utilitzar en pacients amb disfàgia, amb dificultats de salivació i risc d'obstrucció de sondes d'alimentació.

Comprimits efervescents

Sense problemes que se'n faci fraccionament, polvorització, etc., atès que s'han de dissoldre i, un cop desgasats, s'han d'administrar, ja que les bombolles poden provocar tos i agreujar la disfàgia.

Càpsules de gelatina dura

Obrir i barrejar el seu contingut (pólvores, grànuls, pellets) amb aigua i/o amb menjar immediatament abans de la seva administració.

Càpsula de gelatina tova

Generalment contenen el principi actiu en forma líquida i s'han d'empassar sense obrir.

Per a l'administració per sonda, se'n pot extreure el contingut amb xeringa i dissoldre'l en aigua per administrar. També es pot posar la càpsula sencera amb aigua tèbia per a la seva dissolució, retirant possibles restes de gelatina sense dissoldre.

Càpsules/comprimits amb recobriment entèric

El recobriment entèric té per objecte que l'alliberament no es produeixi a l'estómac.

No s'ha de triturar. Hi ha risc d'inefectivitat per degradació del fàrmac a l'estómac o risc de produir alteracions gastrointestinals.

Càpsules amb grànuls/pellets de recobriment entèric (Kreon[®], omeprazole)

No s'ha de triturar. Es poden buidar les càpsules i barrejar el contingut amb líquids o aliments tous preferentment àcids com sucs o iogurt.

No s'ha d'adequar la dosi comptant pellets i fent la proporció; és millor saber el pes del total dels pellets d'un nombre no inferior a 6 càpsules i calcular la mitjana de la dosi buscada.

Càpsules/comprimits d'alliberament controlat: sostinguda, prolongada, diferida, retardada, etc.

En general, no s'ha de triturar. Hi ha risc d'efectes tòxics per alliberament no esperat de la dosi inclosa. Alguns comprimits d'alliberament modificat ranurats es poden fraccionar, però no mastegar ni triturar (per exemple, Dinisor Retard[®]).

Com dèiem, "a priori" les **formes farmacèutiques més fàcilment alterables** serien aquelles formes sòlides d'administració per via oral que ja han estat **fabricades amb una ranura** per a la seva partició en dues parts (meitat de dosi) o doblement ranurat en quatre parts (un quart de la dosi total). Aquest tipus de fraccionament entraria dins del raonable encara que en alguns casos, com amb l'**acenocumarol** comercialitzat en comprimits bastant petits amb dosi de 4 mg (autoritzada l'any 1956) i 1 mg (autoritzada el 1991), per a un simple fraccionament i obtenir una

dosi de 2 mg, no sembla gaire clar si no seria més recomanable utilitzar dos comprimits de la dosi d'1 mg, descartant sense dubtes fraccionaments d'1/8 del comprimit^{6,7} i més quan el mateix fabricant indica a la fitxa tècnica: *La ranura serveix únicament per fraccionar i facilitar la deglució, però no per dividir en dosis iguals*⁸ el que per a un comprimit tan petit sembla massa clar i més quan a la mateixa fitxa tècnica s'indica per a la forma d'administració: *Via oral. La dosi diària s'ha de prendre sempre a la mateixa hora del dia. El comprimit s'ha d'empassar sencer amb un vas d'aigua*.⁸ També hem de recordar que, d'aquest medicament, bastant difícil de manejar, amb múltiples interaccions, només disposem de les dues presentacions sòlides esmentades i cap en forma líquida que en faciliti la dosificació i que d'altra banda presenta un cost econòmic molt inferior al dels més recents anticoagulants.

Encara que tècnicament el fraccionament a 1/8 de comprimits fins i tot en aquells que són doblement ranurats no és fàcil, sí que és possible, de fet, alguns autors el defensen⁷ i encara més si disposem d'alguns estris com els que es mostren a la figura 1 que, si bé d'una banda poden ser d'una notable ajuda per poder fraccionar, triturar, polvoritzar, guardar, etc., si s'apliquen sobre formes farmacèutiques i/o medicaments que no són modificables, poden causar seriosos problemes.

Figura 1. Eines per a l'alteració d'una forma farmacèutica



En aquest sentit també disposem d'estudis que mostren l'efecte que pot tenir l'estri fet servir per al fraccionament sobre les propietats de les parts resultants,^{9,10} aspecte aquest que incideix en la conveniència d'**ensinistrar adequadament sobre la tècnica de fraccionament al pacient, infermer i/o cuidador**. També disposem d'important informació sobre la possible modificació amb el fraccionament de la uniformitat del contingut.¹¹⁻¹³ Recordem el que està establert a l'assaig d'uniformitat de contingut que és que la fabricació (forma farmacèutica inicial sense fraccionar) compleix amb l'assaig quan el contingut individual de cada unitat està comprès entre el 85% i el 115% del contingut mitjà. A tot això hem d'afegir-hi l'efecte de la mida petita, forma irregular i l'existència de gravat a una sola cara per incrementar la inexactitud en fraccionar el comprimit.¹¹ És fàcil d'entendre que, amb bastanta probabilitat, amb la fracció que administrarem no tindrem la mateixa seguretat que es compleixen els requisits d'uniformitat de massa, que sí que tenen les formes farmacèutiques prèvies al fraccionament.

Tenim, a més, diverses situacions que desaconsellen la pràctica de l'alteració de la forma farmacèutica. D'una banda, la seva modificació pot tenir influències negatives sobre les característiques organolèptiques i les propietats físiques, com l'estabilitat, abans d'administrar el medicament. S'hauria d'**informar molt bé el pacient sobre com i on hauria de guardar els comprimets fraccionats fins a la seva administració**. Com més temps passi des del fraccionament, més temps estarà la nova superfície de fractura en contacte directe amb l'aire i més alta serà la probabilitat d'una degradació química del principi actiu. Aquest aspecte pot ser rellevant atesa la freqüent pràctica de fraccionar els comprimets amb temps i en un nombre prou elevat com perquè el pacient no hagi de fer-ho just abans de l'administració, inclòs el seu condicionament, per exemple, en els coneguts com a "sistemes personalitzats de dosificació" (SPD). A més, un cop administrada una fracció pot comprometre seriosament la seva biodisponibilitat també per problemes de degradació química o biològica per clara pèrdua per efecte de primer pas presistèmic, tal com succeiria amb aquelles formes amb recobriment entèric o gastroresistent o per alliberament del

principi actiu en llocs anatomofisiològics del tracte digestiu on no estava previst i/o sense la velocitat d'alliberament amb què estaven dissenyats. En conseqüència, **la controvèrsia sobre la uniformitat després del fraccionament continua sent revisada**¹²⁻¹⁵ i, juntament amb l'anteriorment dit, hauríem d'afegir que pot produir-se l'equivalent a una disminució de la dosi de manteniment en un règim posològic de dosis múltiples, que pot portar que s'assoleixi un estat d'equilibri amb nivells en sang (màxims i mínims) menors i que fins i tot podrien estar per sota de la franja terapèutica. Això pot tenir major o menor rellevància clínica depenent del tipus d'activitat del fàrmac, de la variabilitat interindividual i intraindividual, etc., però **una quantitat menor de principi actiu de la teòrica a conseqüència del fraccionament pot ser motiu d'una falta d'efectivitat no desitjada**.¹² És cert que l'estat d'equilibri podria recuperar-se en administrar l'altra fracció inicialment no utilitzada, però no sembla gaire recomanable alterar l'estat d'equilibri en pacients controlats terapèuticament. Sens dubte **la probabilitat més alta de tenir problemes en l'àmbit clínic** ens la trobarem en **medicaments que s'administren amb intervals posològics llargs** (24 hores), amb una eliminació lenta, una semivida d'eliminació alta (de vegades fins i tot més alta que l'interval posològic) i una franja terapèutica estreta.

Així i tot, reiterant el ja dit, no podem deixar de fer esment almenys a algunes de les situacions en les quals acaba produint-se una modificació de la forma farmacèutica reportant decididament fins i tot el suport a aquesta pràctica de fraccionament.¹⁶

■ Causes per modificar la forma farmacèutica

Sense pretendre fer un llistat exhaustiu podem assenyalar com a possibles causes per haver de modificar la forma farmacèutica les que es mostren a la taula 2.

Taula 2. Algunes causes per les quals es podrien haver de modificar les formes farmacèutiques

Aspectes econòmics

- Estalvi en fraccionar dosis comercials superiors a les necessitats pel pacient

Pacients amb dificultats de deglució:

- Pacients amb disfàgia
- Pacients amb dificultats de salivació

Pacients amb dificultats d'ús de la via oral d'administració

- Pacients amb sonda
- Pacients sense estat de consciència

No existència de dosis comercialitzades necessàries per al pacient:

- Pacients amb insuficiència renal, hepàtica, cardíaca, etc.
 - Pacients pediàtrics
 - Pacients geriàtrics
-

El tema del **possible estalvi econòmic en fraccionar un comprimit** fins i tot ranurat i/o doblement ranurat, sobre el qual també hi ha hagut cert debat, sembla concitar una opinió bastant generalitzada almenys en el nostre Sistema de Salut, en la direcció de **suposar-ne una més que dubtosa utilitat cost-efectiva**, encara que en altres entorns sí que se'n té una opinió positiva.¹⁷

Suposem que el medicament X, del qual a la fitxa consta que són comprimits de color blanc, cilíndrics, biconvexos i ranurats i també s'indica que "es pot dividir en dosis iguals", es comercialitza en dues presentacions ambdues de 28 comprimits. En una d'elles la dosi és de 25 mg i en l'altra la dosi és de 6,25 mg, amb un cost total de 6,04 euros i 2,5 euros, respectivament. Hi hauria la possibilitat que un pacient que necessités la dosi de 6,25 mg/24 h, per posar una situació extrema, obtingués la presentació de 25 mg i realitzés un doble fraccionament, amb la qual cosa el cost total per a 28 dies en lloc de ser 2,5 euros seria d'1,51 euros. Si es tractés d'un medicament de prescripció, podria tenir una aportació del 10% per part del pacient. És a dir, el

pacient aportaria 0,25 euros sense fraccionar i 0,15 euros fraccionant amb un "estalvi" econòmic de 0,1 euros per a 28 dies de tractament. Aquest cas, que podria ser una situació real, amb un medicament bastant utilitzat contra malalties cardíaques, només es donaria amb una prescripció inadequada per incloure una dosi superior a la necessitada o ser un cas de mala praxi en la dispensació sense recepta d'un medicament de prescripció, i cap d'ambdues situacions s'hauran de produir en cap cas i menys per estalviar-se 0,1 euros al mes i assumir els riscos de no compliment, etc.,¹¹ fins i tot amb la possibilitat de sobredosificació del pacient, que seria un error de medicació més a afegir.

Altres situacions en les quals podem tenir necessitat de fraccionar/triturar/polvoritzar la forma farmacèutica són aquelles en què els **pacients tenen dificultat per empassar-se el medicament sencer** com succeeix en el cas de pacients amb dificultats de salivació;^{18,19} per als quals trobem un llistat de fàrmacs amb informació complementària sobre això;²⁰ i els pacients amb disfàgia,²¹⁻²³ juntament amb aquells amb dificultats d'ús de la via oral com és el cas de pacients intubats²⁴⁻²⁶ amb o sense pèrdua de consciència. En aquests casos, a més del que ja s'ha dit, hem de **considerar la situació del pacient generalment fràgil, crònic i polimedicat, i les possibles interaccions amb els dissolvents i/o dispersants** (sucs, begudes, aliments, etc.) amb què es produirà l'administració.

En relació amb els **pacients que necessiten una dosi individualitzada**, com són els que tenen insuficiència renal o hepàtica, amb freqüència ens trobarem amb la **necessitat de recórrer a dosis no comercialitzades**. Això es fa més patent per als fàrmacs que s'eliminen, fonamentalment, per excreció renal en els pacients amb insuficiència renal i als fàrmacs que s'eliminen, principalment, per metabolisme hepàtic en els pacients amb insuficiència hepàtica com és obvi, encara que no exclusivament. És possible obtenir a demanda de l'interessat un llistat de medicaments que no es poden ni triturar ni tallar.²⁷

En els **pacients amb patologia cardíaca** juntament amb tot l'anterior es produeix una situació, des de no fa molt temps, un tant curiosa. Després que el conegut PROSEREME de començaments dels anys

vuitanta tingués com a un dels seus objectius eliminar del mercat associacions a dosis fixes de fàrmacs en un mateix medicament que resultaven científicament i clínicament impossibles, se n'ha pogut comprovar la utilitat clínica en el tractament d'aquests processos cardíacs de diversos fàrmacs en un mateix medicament. És obvi que, si es produís el fraccionament, aquest tindria lloc de manera proporcional a tots els fàrmacs inclosos i això en ocasions no resulta d'interès terapèutic. Per resoldre o minimitzar el problema es troben formulacions comercialitzades amb diferents proporcions entre els fàrmacs de la formulació. Així, el medicament Y, amb els tres principis actius 1, 2 i 3, el trobem comercialitzat com a 20/5/12,5; 40/10/12,5; 40/10/25; 40/5/12,5 i 40/5/25 mil·ligrams respectivament, de cada un d'ells.

Molt probablement on amb més intensitat tindrà lloc aquesta problemàtica de pacients que necessiten una dosi individualitzada és en la població pediàtrica i en la geriàtrica.

És ben coneguda la **necessitat de dosis més petites en pediatria** respecte a les de l'adult, així com l'alta freqüència d'haver de **dosificar el medicament d'acord amb el pes del pacient** (encara que no siguin aquests pacients els únics en els quals s'esdevé aquesta situació). Són bastantes les publicacions que aborden la situació i que presenten la coincidència que afortunadament per a pediatria ens trobem amb un nombre important de **formulacions líquides que faciliten molt la individualització** del medicament a les necessitats del pacient, encara que això impliqui altres circumstàncies que també hauran de ser tingudes molt en compte.²⁸⁻³¹ Així doncs, cal assenyalar que un estudi recent mostra que s'està clarament a favor de fraccionar i després dispersar comprimits en una forma extemporània d'àcid acetil salicílic malgrat que se'n coneix bé la manca d'estabilitat química fins i tot en estat sòlid.³² En tot cas és molt important **disposar de procediments actualitzats i normalitzats per a la preparació d'aquestes formes líquides d'administració oral**.³³

Respecte al **pacient geriàtric**, el primer que a indicar és que caldria un tractament monogràfic en aquesta qüestió, per la qual cosa només farem un resum dient que en aquest tipus de pacient es presenten moltes

de les situacions ja esmentades: dificultat de salivació, disfàgia, necessitat d'administració mitjançant tub, pacient fràgil i crònic que habitualment està polimedicat, etc. i que no obstant això presenta algunes peculiaritats específiques i comunes entre elles com tenir una disminució fisiològica de la funcionalitat renal de manera gradual amb el temps, canvis en la farmacocinètica i en la farmacodinàmica, ser un grup poblacional en augment en nombre i en edat, en el qual la majoria són dones, que cada vegada mostren un percentatge major de persones que viuen soles en ocasions en habitatge d'accés no fàcil, cosa que complica la també freqüent mobilitat reduïda i que amb molta probabilitat presenten quadres d'artrosi/artritis als dits de les extremitats superiors fet que, sens dubte, dificulta el possible fraccionament de comprimits sense estris, especialment els més petits.

Tot i que disposem de nombrosa bibliografia pròpia i internacional sobre aquest tipus de pacients,³⁴⁻³⁶ només recordarem el conegut cas de la **digoxina** d'ampli ús en el pacient geriàtric. Resulta que la digoxina, que s'elimina lentament amb una semivida d'eliminació d'entre 30-42 hores en pacients amb funció renal normal i es dosifica amb un interval posològic de 24 hores, habitualment amb descans de cap de setmana, és un dels fàrmacs amb una franja terapèutica (no rang) molt estreta (entre 0,8 i 2 nanograms/mL). En l'àmbit estatal i a diferència del que succeïa en altres països fins i tot del nostre entorn geogràfic, durant bastant temps només disposàvem de comprimits petits i ranurats (una mica difícil de fraccionar per part d'aquests pacients) amb la dosi de 0,25 mg. Això va fer, certament, que la terapèutica amb aquest medicament fos complicada d'individualitzar. Afortunadament, des de fa ja algun temps disposem, per a via oral, d'una dosificació en forma sòlida de 0,1 mg i d'una en forma líquida de 0,1 mg/ml també d'especial aplicació en pacients pediàtrics autoritzada des de l'any 2014. Aquest és sens dubte el camí a seguir també en altres casos en els quals no es disposa de més opcions de dosificació, motiu pel qual seria definitiu poder comptar amb l'impuls, el suport i l'incentiu de les diferents administracions. Finalment, cal assenyalar que, en una relativament recent publicació,³⁷ en la qual es tracta sobre la **necessària modificació de la forma**

farmacèutica comercialitzada, s'incideix en un tema una mica nou com és la recomanació de l'ús dels procediments de consentiment informat per part del pacient al qual s'ha d'administrar el medicament.

Per finalitzar, encara que no és objecte directe d'aquesta publicació però sí que pot tenir repercussions indirectes, cal assenyalar que és molt **important el fraccionament de medicaments en dissolució per a administració per via oral i també per via parenteral**, sent aquesta última d'especial interès per a medicaments biotecnològics, en concret per aquells dels quals no n'hem pogut resoldre l'administració per via oral, i en què operen de manera singular qüestions com esterilitat, estabilitat, etiquetatge, automatització, etc., sense oblidar l'aprofitament del romanent de la formulació utilitzada per a un pacient i les ara sí clares implicacions econòmiques que això pot suposar.

Encara que la controvèrsia sobre la modificació/alteració o no de les formes farmacèutica o galèniques actualment continua,³⁸ no s'ha de perdre mai de vista l'efectivitat i eficiència del medicament i la seguretat del pacient.

■ Conclusions

La pauta general és que com a procediment general no s'ha d'alterar l'estructura física del medicament excepte si el fabricant indica el contrari.

L'existència de ranura no garanteix la uniformitat de dosi de les fraccions que en resultin, que sempre serà més fàcil d'obtenir i amb més homogeneïtat amb l'ajuda d'estris mecànics.

Les formes farmacèutiques amb recobriment entèric i/o amb alliberament modificat no haurien de ser alterades fonamentalment per risc de pèrdua de dosi biodisponible o per absorció fins i tot més ràpida de la prevista.

En cas d'haver de fraccionar una forma farmacèutica s'hauria de fer al més a prop possible a l'administració. En cas de necessitat, el criteri principal continua sent la seguretat del pacient.

■ Referències bibliogràfiques

¹ Mariño EL. Què aporten a la terapèutica les noves formes farmacèutiques. *Butll Inf Ter.* 2006;18(10):55-60. Disponible a: <https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2416/BIT_2006_18_10_ca.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

² National Prescribing Service (NPS) Limited. Australia. Fentanyl patches (Durogesic) for chronic pain. 2006. Disponible a: <<https://www.nps.org.au/radar/articles/fentanyl-patches-durogesic-for-chronic-pain>> [Consulta: setembre 2022]

³ Prospecto durogesic Matrix. AEMPS. CIMA, Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/61961/P_61961.pdf> [Consulta: setembre 2022]

⁴ Yamamoto Y, Fukami T, Koide T, Onuki Y, Suzuki T, Katori N, Tomono K. Studies on uniformity of the active ingredients in acetaminophen suppositories re-solidified after melting under high temperature conditions. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2015;63(4):263-72.

⁵ INFAC. Farmakoterapia Informazioa. Osakidetza. Administración de medicamentos orales: ¿cómo y cuándo? 2021;29(6):53-5. Disponible a: <https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2021/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_29_6_como-tomar-medicamentos.pdf> [Consulta: setembre 2022]

⁶ Vicente Baos. El Sintron y sus trocitos. 2011. Disponible a: <<https://vimeo.com/26809145>> i <<https://vicentebaos.blogspot.com/2011/07/disponemos-de-dos-tipos-de-comprimidos.html>> [Consulta: setembre 2022]

⁷ Abbasi A, Jedou KB, Fradi I, Baccar H, Ouahchi Z, Sakly N. Fractionnement d'un médicament à marge thérapeutique étroite: analyse de l'uniformité de masse. *Pharmacien Hosp Clin*. 2019;54: 376-82.

⁸ Ficha Técnica Sintrom. AEMPS. CIMA, Revisada juny 2021.1. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT_58994.html> [Consulta: setembre 2022]

⁹ Seong S, Shing JY, Kim D, Song I, Sun S, Kim I, Park SK, Ha D. The effect of tablet splitting on the mass loss, uniformity and stability: by hand or splitter? *JAASP*. 2019;8:7-14. Disponible a: <https://www.aaspjournal.org/uploads/155/6207_pdf.pdf> [Consulta: setembre 2022]

¹⁰ Olgac S.; Usta DY, Incecayir T. Comparison of Tablet splitting techniques for dosing accuracy of nebivolol tablets: Hand splitting versus tablet cutter and knife. *Saudi Pharmac J*. 2021;19:1486-91.

¹¹ Marriot JL, Nation RL. Splitting tablets. *Aust Prescr*. 2002;25(6):133-5.

¹² Tahaine LM, Gharaibeh SF. Tablet splitting and weight uniformity of half-tablets of 4 medications in pharmacy practice. *J Pharm Pract*. 2012;25(4):471-6.

- ¹³ Baig SY, Bahir L, Naz E, Siddiqui MG, Yasmeen K, Kamal A. Pill splitting a risk practice. *W J Pharmac Res.* 2016;5(8):118-31. Disponible a: https://www.researchgate.net/publication/317587890_PILL_SPLITTING_A_RISKY_PRACTICE [Consulta: setembre 2022]
- ¹⁴ Mc Gillicuddy A, Kelly M, Crean AM, Sahn LJ. The knowledge, attitudes and beliefs of patients and their healthcare professionals around oral dosage form modification: A systematic review of the qualitative literature. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(4):717-26.
- ¹⁵ Saran A, Holden NA, Garrison SP. Concerns regarding tablet splitting: a systematic review. *BJGP Open.* 2022 Jun 6: BJGPO.2022.0001.
- ¹⁶ Vranić E, Uzunović A. Influence of tablet splitting on content uniformity of lisinopril/hydrochlorothiazide tablets. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007;7(4):328-34.
- ¹⁷ Polli JE, Kim S, Martin BR. Weight uniformity of split tablets required by a Veterans Affairs policy. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(5):401-7.
- ¹⁸ Palese A, Bello A, Magee J. Triturating drugs for administration in patients with difficulties in swallowing: evaluation of the drug lost. *J Clin Nurs.* 2011;20(3-4):587-90.
- ¹⁹ Swallowing difficulties. How to administer tablets. Disponible a: <https://swallowingdifficulties.com/healthcare-professionals/how-to-administer-tablets/> [Consulta: setembre 2022]
- ²⁰ Swallowing difficulties. Home. Disponible a: <https://swallowingdifficulties.com/> [Consulta: setembre 2022]
- ²¹ Andrés AM, Gómez M, Hernández M. Prevenció d'errors de medicació en centres sociosanitaris. *Butll Preval Errors Medicació Catalunya.* 2017;15(4):1-10. Disponible a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3343/butll_prev_errors_medicacio_catalunya_2017_15_04_ca.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- ²² Melgaard D, Westergren A, Skrubbeltrang C, Smithard D. Interventions for Nursing Home Residents with Dysphagia-A Scoping Review. *Geriatrics (Basel).* 2021;6(2):55.
- ²³ Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Apps: Deglufarm. 2022. Disponible a: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.sefh.deglufarm&hl=es> [Consulta: setembre 2022]
- ²⁴ Cornish P. "Avoid the crush": hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de L'association Medicale Canadienne.* 2005;172(7):871-2.
- ²⁵ Anónimo. *Nutr Hosp.* 2006;21(Supl. 4):139-97. Disponible a: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/revista/309.pdf> [Consulta: setembre 2022]
- ²⁶ Bertsche T, Betsche A, Krieg E-M, Kunz N, Bergmann K, Hanke G, Hoppe-Tichy T, Ebinger F, Haefeli WE. Prospective pilot intervention study to prevent medication errors in drugs administered to children by mouth and gastric tube: a programme for nurses, physicians and parents. *Qual Saf Health Care.* 2010;19:e26.
- ²⁷ Sistema de Dosificación de Medicamentos (SDM). ¿Qué medicamentos no se pueden triturar ni cortar? Julio 2022. Disponible a: <https://www.dosificacion.com/que-medicamentos-no-se-pueden-triturar-ni-cortar/> [Consulta: setembre 2022]
- ²⁸ Richey RH, Hughes C, Craig JV, Shah UU, Ford JL, Barker CE, Peak M, Nunn AJ, Turner MA. 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;518(1-2):155-66.
- ²⁹ Balan S, Hassali MA, Mak VSL. Challenges in pediatric drug use: A pharmacist point of view. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(3):653-5.
- ³⁰ ISMP – España. Prevención de errores de medicación en pacientes pediátricos. *Bol Recomendac Prev Errores Medicación.* 2018;46(sep):1-6. Disponible a: <https://www.ismp-espana.org/ficheros/Boletin%2046%20%28Septiembre%202018%29.pdf> [Consulta: setembre 2022]
- ³¹ Van der Vossen AC, Al-Hassany L, Buljac S, Brugma JD, Vulto AG, Hanff LM. Manipulation of oral medication for children by parents and nurses occurs frequently and is often not supported by instructions. *Acta Paediatr.* 2019;108(8):1475-81.
- ³² Brustugun J, Notaker N, Paetz LH, Tho I, Bjerknes K. Adjusting the dose in paediatric care by dispersing fragments of four different aspirin tablets. *Acta Paediatr.* 2020;109(11):2394-2401.
- ³³ González L, Dávila MC. Fórmulas orales líquidas. *Boletín informativo de farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).* 2021;9(1):1-32. Disponible a: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2021-01-VOL9.pdf [Consulta: setembre 2022]
- ³⁴ Nogal B, Martínez C, Rio V, Gil A, Cuevas B. Enfoque global de la farmacoterapia en el paciente geriátrico. *Rev Electron Bomed / Electron J Biomed.* 2006; 3: 29-38. Disponible a: <https://biomed.uninet.edu/2006/n3/delanogal.html> [Consulta: setembre 2022]
- ³⁵ Lau ETL, Steadman KJ, Cichero JAY, Nissen LM. Dosage form modification and oral drug delivery in older people. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;135:75-84.
- ³⁶ Gnjidic D, Husband A, Todd A. Challenges and innovations of delivering medicines to older adults. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;135:97-105.

³⁷ Taylor S, Glass B. Altering dosage forms for older adults. Aust Prescr 2019;42:191-3.

³⁸ Saran AK, Holden NA, Garrison SR. To Split or not Split? systematically reviewing the evidence surrounding pill-splitting. BJGP Open. 2022.

©2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Azucena Carranzo Tomàs

Comitè editorial: Guillermo Bagaria, Eva Borrás, Ferran Bossacoma, Jordina Capella, Glòria Cereza, Cecilia Fernández, Anna Jambriña, Marta Leston, Manel Rabanal i Neus Rams.

Conflicte d'interessos. Els membres del comitè editorial declaren que no hi ha cap conflicte d'interès relacionat amb els continguts d'aquesta publicació.

Subscripcions. Podeu formalitzar la vostra subscripció al butlletí per mitjà de l'adreça de correu electrònic errorsmedicacio@gencat.cat, indicant-hi el vostre nom, cognoms i l'adreça de correu electrònic on el voleu rebre.

ISSN: 2013-3065

<http://medicaments.gencat.cat>