

Kunnen tabletten op een betrouwbare manier handmatig worden gehalveerd?

Froucke van Gosliga ^a, Lisa Burgler ^b, Maartje Heijnen ^b, Theo Last ^b, Erik van Zanten ^{c*} en Jan Peter Yska ^d

^a Projectapotheker, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Stagiair Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Apotheker Bereidingen, Medisch Centrum Leeuwarden.

^d Ziekenhuisapotheker, Medisch Centrum Leeuwarden.

* Correspondentie: erik.van.zanten@znb.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Van Gosliga F, Burgler L, Heijnen M, Last T, van Zanten E, Yska JP. Kunnen tabletten op een betrouwbare manier handmatig worden gehalveerd? Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1712.

Kernpunten

- Om adequate farmaceutische patiëntenzorg te kunnen leveren worden regelmatig orale geneesmiddelen afgeleverd met een dosering lager dan de laagst geregistreerde sterkte.
- Tabletten met halve sterkte mogen niet meer worden doorgeleverd wanneer deze sterkte ook kan worden bereikt door een tablet te halveren.
- Handmatig halveren in de apotheek biedt geen goed alternatief, aangezien dit voor de meeste tabletten niet volgens een betrouwbare en gevalideerde methode kan plaatsvinden.
- Er zal gekeken moeten worden naar andere alternatieven, zoals het machinaal halveren van tabletten.

Inleiding

Voor orale geneesmiddelen zoals tabletten en capsules zijn in verschillende richtlijnen – bijvoorbeeld de NHG-Standaard – doseringen opgenomen die lager zijn dan de laagste in Nederland geregistreerde verkrijgbare sterkte. Deze lage doseringen worden voornamelijk in de ouderenzorg en psychiatrie veelvuldig toegepast. Deze doseringen kunnen worden verkregen door het maken van een drank of druppels of, wanneer dit niet goed mogelijk is, door het maken van tabletten met een lagere sterkte.

Sinds juli 2017 mogen tabletten met halve sterktes van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) niet meer worden geproduceerd en doorgeleverd door bereidende apothekers. In de circulaire 'Handhavend

ABSTRACT

Can tablets be split in half manually in a reliable manner?

BACKGROUND

Since 2017 the Dutch Health and Youth Care Inspectorate does not allow compounding pharmacies to produce tablets with half dosage strength when the same dosage can also be reached by splitting a marketed tablet – with scoring meant for dividing the tablet into two equal parts – in half.

OBJECTIVE

To determine whether it is possible to manually split tablets in half using a reliable and validated method.

DESIGN and METHODS

In this exploratory study six different tablets were manually split in half and tests for loss of mass and loss of uniformity were performed. The influence of different tablet characteristics on the splitting process was assessed.

RESULTS

All six tablets met the requirements of the test for loss of mass (< 3%). Two of the six tablets met the requirements of the European Pharmacopoeia test for loss of uniformity. Type of scoring and the thickness of the tablet seem to be factors influencing the process of tablet splitting.

CONCLUSION

Tablet splitting by hand in the pharmacy is not feasible because for most tablets it will not be possible to develop a reliable and validated method. It will also be difficult to comply with legislation with regards to working conditions. The possibility of mechanical splitting of tablets should be studied and other alternatives should be considered.

optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' staat beschreven dat wanneer de vereiste dosering adequaat kan worden bereikt met een geregistreerd geneesmiddel er geen ruimte is voor een doorgeleverde bereiding [1]. Hiervan is ook sprake wanneer een tablet met breukstreep verdeeld kan worden in kleinere doses, mits dit in de registratietekst van het geregistreerde geneesmiddel wordt beschreven. Dit heeft onder andere consequenties voor geneesmiddelen met halve sterktes die worden verpakt met behulp van een geautomatiseerd geneesmiddeldistributiesysteem (GDS) in de apotheek.

Om de halve sterktes te verkrijgen zullen tabletten moeten worden gehalveerd, maar de vraag is hoe en waar dit moet plaatsvinden. Het onnauwkeurig halveren van een tablet kan potentieel een grote impact hebben op de veiligheid en effectiviteit van een geneesmiddel. Uit studies is gebleken dat het vermogen van een

Tabel 1 Overzicht gebruikte tabletten

Tabletten	Bumetanide	Bumetanide	Metoprolol tartraat	Lorazepam	Captopril	Haloperidol
Fabrikant	Centrafarm	Centrafarm	Pharmachemie	Mylan	Centrafarm	Centrafarm
Sterkte	1 mg	5 mg	50 mg	1 mg	12,5 mg	1 mg
Vorm	rond	rond	rond	rond	rond	rond
Type tablet	ongecoat	ongecoat	ongecoat	ongecoat	ongecoat	ongecoat
Breuklijn	• ja • eenzijdig	• ja • eenzijdig	• ja • eenzijdig	• ja • eenzijdig	• ja • tweezijdig	• ja • eenzijdig
Diameter (mm)	6	10,1	8	6,5	6,1	7,1
Dikte (mm)	2,6	4	3	2,5	2,7	2,5

persoon om een tablet te splitsen in twee nauwkeurige helften wordt beïnvloed door verschillende factoren, waaronder: de karakteristieken van de tablet (vorm, grootte, dikte en breukstreep), de gebruikte techniek (met de hand of gebruikmakend van een tabletsplitter of mes) en de persoon die de handeling uitvoert (ervaring, scherpte zicht, handvaardigheid, handkracht en cognitieve functie) [2-6]. Er is geen duidelijke overeenstemming over welke techniek voor het halveren van tabletten de beste resultaten oplevert. Uit onderzoek uitgevoerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen waarbij een studente farmacie honderd paracetamoltabletten brak met de hand en met verschillende tabletsplitters, bleek dat het gebruik van alle tabletsplitters minder betrouwbaar was dan breken met de hand [2]. Uit een ander onderzoek van Abu-Gerasa et al., waarbij 84 deelnemers vier verschillende placebotabletten variërend in grootte met de hand halverden of met behulp van een tabletsplitter, bleek echter dat grotere nauwkeurigheid werd behaald met een tabletsplitter onafhankelijk van de grootte van het tablet [7]. In 2002 introduceerde de Europese Farmacopee (Ph. Eur.) een nieuwe test voor het beoordelen van de nauwkeurigheid bij het delen van tabletten met een breuklijn [8]. Deze test is in veel Europese landen verplicht om ervoor te zorgen dat uniforme delen worden bereikt na het splitsen van tabletten. Fabrikanten die de Ph. Eur.-standaarden volgen, moeten daardoor slecht te halveren tabletten beschouwen als defecte producten.

De ziekenhuisapotheek van het Medisch Centrum Leeuwarden levert voornamelijk tabletten met halve sterktes aan patiënten van externe instellingen, zoals verpleeghuizen. In de langdurige zorg is het belangrijk om in verband met de medicatieveiligheid zoveel mogelijk te werken met medicatie in het GDS. De farmaceutische handeling van het uitzetten inclusief eerste controle is dan al door de apotheek uitgevoerd. Daarnaast gaat het in verpleeghuizen om grote aantallen tabletten en personeel dat vaak niet getraind en gekwalificeerd is om tabletten te splitsen, waardoor het niet wenselijk is om dergelijke handelingen uit te voeren op de verpleegafdeling.

Het besluit van de IGJ met betrekking tot het niet meer mogen doorleveren van tabletten met halve sterktes en discrepanties in onderzoeken die zijn gedaan naar het splitsen van tabletten zijn voor ons aanleiding geweest om te onderzoeken wat in onze eigen situatie mogelijk zou zijn. In dit exploratief onderzoek is bestudeerd of het halveren van tabletten ten behoeve van het verpakken van halve sterktes met behulp van het GDS in de ziekenhuisapotheek kan worden uitgevoerd. Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken of het proces van het handmatig halveren van tabletten volgens een betrouwbare en gevalideerde methode kan plaatsvinden.

Methoden

Zes verschillende tabletten zijn onderzocht. Er is voor deze tabletten gekozen omdat halve sterktes van deze geneesmiddelen niet meer kunnen worden besteld, maar nog wel moeten worden geleverd aan verpleeghuizen. Alle tabletten bevatten een breuklijn die volgens de Summary of Product Characteristics (SmPC) van de fabrikant of – bij onduidelijkheid – na navraag bij de fabrikant (Mylan, lorazepam 1 mg), bedoeld is om de tablet in gelijke doses te verdelen.

In tabel 1 zijn de onderzochte tabletten met tablet-karakteristieken weergegeven. De diameter en de dikte van de tablet zijn gemeten met behulp van een digitale schuifmaat (Mitutoyo Absolute Digimatic, Kawasaki, Japan). De overige tabletkarakteristieken zijn verkregen uit de betreffende SmPC's. Het gewicht van hele en halve tabletten is gemeten met een gekalibreerde analytische balans (Mettler Toledo XP205DR/M, Columbus, Verenigde Staten).

Op de tabletten zijn testen voor de *uniformity of mass* en de *loss of mass* uitgevoerd zoals beschreven in onderstaande paragrafen. Microsoft Office Excel 2010 is gebruikt voor het verwerken van de ruwe data, en om alle berekeningen uit te voeren.

Test voor *uniformity of mass* van de Ph. Eur.

In de Ph. Eur. staat beschreven: neem 30 willekeurige tabletten, breek ze met de hand en – van alle delen verkregen van één tablet – neem één deel voor de test en

Tabel 2 Resultaten test voor *uniformity of mass* na halveren

Tablet	Buiten eis: 85-115% *	Buiten eis: 75-125% *	Spreading (%)	Voldoet aan eis
Bumetanide 1 mg	7	2	71-119	nee
Bumetanide 5 mg	14	7	69-137	nee
Metoprololtartraat 50 mg	1	0	87-120	ja
Lorazepam 1 mg	2	1	74-118	nee
Captopril 1 mg	0	0	86-112	ja
Haloperidol 1 mg	6	1	79-126	nee

* Van de gemiddelde massa; aantal tabletten buiten eis.

verwerp het andere deel / de andere delen. Weeg elk van de 30 delen individueel en bereken de gemiddelde massa. De tabletten voldoen aan de test wanneer niet meer dan één individuele massa buiten de limieten van 85-115% van de gemiddelde massa valt en geen van de individuele massa's buiten de limieten van 75-125% van de gemiddelde massa valt.

Test voor *loss of mass*

Tot op heden bestaat er geen standaard in de Ph. Eur. voor de *loss of mass* voor het delen van tabletten. Gebaseerd op data van Amerikaanse en Europese studies wordt door Green et al. een eis van 3% voor de *loss of mass* aanbevolen [9].

De volgende testmethode is gebruikt: neem 30 willekeurige tabletten. Weeg elk tablet afzonderlijk. Breek elk tablet met de hand en weeg elk van de gesplitste delen. Bereken de *loss of mass* voor de tablet. Herhaal de procedure voor de andere 29 tabletten en bereken de gemiddelde *loss of mass*. De tabletten voldoen aan de test wanneer de gemiddelde *loss of mass* niet meer dan 3% is.

De tabletten zijn gehalveerd door met de duimen kracht uit te oefenen aan beide kanten van het tablet aan de zijde van de breukstreep. Uit onderzoek van Vooren et al. lijkt dit de beste manier om een tablet in twee gelijke delen te breken [10].

Resultaten

Test voor *uniformity of mass*

Alleen voor captopril 1 mg lagen alle individuele massa's binnen de limieten van 85-115% van de gemiddelde massa. Captopril 1 mg tabletten voldoen dus aan de eisen voor de test van de *uniformity of mass* van de Ph. Eur.

Voor metoprololtartraat 50 mg lag één individuele massa buiten de limieten van 85-115%, deze massa lag echter wel binnen de limieten van 75-125% en dit product voldoet dus ook aan de eisen van de Ph. Eur.

Voor de andere tabletten lag minstens één individuele massa buiten de limieten van 75-125%. Bumetanide 1 mg, bumetanide 5 mg, lorazepam 1 mg en haloperidol 1 mg

voldoen niet aan de eisen van de test voor de *uniformity of mass* van de Ph. Eur. (tabel 2).

Test voor *loss of mass*

Alle tabletten voldoen aan de eis voor de test van de *loss of mass*. De gemiddelde *loss of mass* van de verschillende tabletten ligt tussen de 0,14 en 0,8%, ruim onder de gestelde grens van 3% (tabel 3).

Beschouwing

Aangezien tabletten met halve sterktes van de IGJ niet meer mogen worden geproduceerd en doorgeleverd, moeten tabletten worden gehalveerd om toch de benodigde sterktes te verkrijgen. Het doel van dit onderzoek was om de mogelijkheid te bestuderen om tabletten in de ziekenhuisapotheek te halveren ten behoeve van verpakken van halve sterktes met behulp van de GDS-robot.

Wij hebben aangetoond dat van de zes onderzochte geneesmiddelen allen voldoen aan de test voor de *loss of mass*. Hierbij is de eis op < 3% gesteld op basis van data van Amerikaanse en Europese studies. Door Van Santen et al. wordt echter een strengere eis van maximaal 1% *loss of mass* aanbevolen. Het RIVM heeft deze eis in een onderzoek gehanteerd, waaruit bleek dat op de Europese markt van 29 tabletten met breuklijn 25 aan deze eis voldeden [11]. Ook wanneer deze eis van maximaal 1% in dit onderzoek wordt aangehouden, voldoen alle onderzochte tabletten aan de test voor de *loss of mass*.

Uit ons onderzoek blijkt verder dat slechts twee van de zes onderzochte geneesmiddelen voldoen aan de test voor de *uniformity of mass* van de Ph. Eur. De Ph. Eur. vereist het testen van de uniformiteit van de massa van halve tabletten, maar vereist niet een test met betrekking tot de uniformiteit van gehalte. Het halveren van tabletten kan leiden tot een ongelijke verdeling van werkzame stof over de gehalveerde delen, wat fluctuaties in plasmaconcentraties van het geneesmiddel kan geven.

Dit is vooral van belang bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat er een hoge mate van correlatie is tussen het gewicht van een gehalveerde tablet en het gehalte werkzame stof [12,13].

Het verkrijgen van gelijke dagelijkse doses is dus afhankelijk van het zo perfect mogelijk delen van een tablet. Niet alle tabletten zijn echter geschikt om in twee gelijke delen te breken. In een onderzoek van Helmy et al. wordt geconcludeerd dat tabletten met de volgende eigenschappen geschikt kunnen zijn om te halveren: lange halfwaardetijd, aanwezigheid deelstreep, platte tablet, ovale vorm, langwerpige tablet, grote tablet en grote therapeutische breedte [4].

Op basis van onze resultaten lijken captopriltabletten met een tweezijdige breuklijn beter te verdelen in twee gelijke doses dan de overige tabletten die een eenzijdige breuklijn hebben. Het product waarbij de meeste tabletten buiten de gestelde eisen voor de *uniformity of mass* vallen is bumetanide 5 mg. Deze tablet heeft een dikte van 4 mm, in tegenstelling tot de andere tabletten die een dikte hebben variërend van 2,5 tot 3 mm. Het lijkt er dus op dat de dikte van een tablet mede een rol speelt bij het geschikt maken van een tablet om in twee gelijke delen te kunnen worden gebroken. Dit komt overeen met wat Van Santen et al. hebben gevonden, namelijk dat dikkere tabletten over het algemeen moeilijker zijn te breken dan dunnere tabletten met dezelfde diameter [5].

Het halveren van tabletten kan invloed hebben op de stabiliteit en houdbaarheid van de geneesmiddelen, die weer afhankelijk zijn van de fysisch-chemische en microbiologische eigenschappen. Er is gekozen om in dit onderzoek geen stabiliteits- en/of houdbaarheidsonderzoek te doen, maar dit is wel relevant wanneer halve sterktes in de apotheek op voorraad worden gehouden. Ook moet rekening worden gehouden met de arbeidsomstandigheden bij het handmatig breken van grote aantallen tabletten in de ziekenhuisapotheek, omdat het veelvuldig breken zou kunnen leiden tot lichamelijke klachten in bijvoorbeeld de vingers. Het trainen van medewerkers en het aanleren van een goede techniek voor het halveren van tabletten zou

hierbij een rol kunnen spelen. Daarnaast zou onderzoek gedaan moeten worden naar de mogelijkheden voor het machinaal halveren van tabletten met behulp van een automatische tabletsplitter.

In een brief van het Platform medicatieveiligheid care aan de IGJ wordt een oproep gedaan aan de IGJ om de beslissing met betrekking tot halve sterktes te heroverwegen mede in verband met de extra risico's en verminderde medicatieveiligheid die deze beslissing met zich meebrengt [14]. In een reactie hierop meldt de IGJ dat zij geen doorslaggevende argumenten ziet om af te wijken van haar standpunt, en dat het verpakken van gehalveerde tabletten in het GDS met de juiste apparatuur mogelijk is [15]. Uit ons onderzoek is gebleken dat het voor sommige tabletten inderdaad mogelijk is om de tabletten te delen in twee gelijke doses. Een groot deel van de tabletten lijkt echter niet op een betrouwbare manier gehalveerd te kunnen worden om de juiste doses te verkrijgen, waardoor de medicatieveiligheid in het geding zou kunnen komen.

Een ander punt van discussie is de interpretatie van de registratietekst. Volgens de IGJ kan een tablet gehalveerd worden wanneer in de registratietekst staat beschreven dat de breukgleuf in de tablet bedoeld is om de tablet te verdelen in kleinere doses. In onderzoek van Barends et al. is aangetoond dat een registratietekst echter op verschillende manieren kan worden geïnterpreteerd. In slechts 66% van de gevallen was er unanieme overeenstemming of de breuklijn in een tablet ervoor diende om de tablet te verdelen in gelijke doses [11]. Aangezien de richtlijnen hierover na dit onderzoek zijn aangepast is de verwachting dat herziene of nieuwe SmPC-teksten duidelijker zullen zijn over de functie van de breuklijn [16].

Bij één van de onderzochte tabletten was er echter nog wel onduidelijkheid in de SmPC-tekst, waardoor navraag moest worden gedaan bij de fabrikant over de functie van de breuklijn. Deze onduidelijkheid in registratieteksten zou ertoe kunnen leiden dat halve sterktes gegeven worden van geneesmiddelen waarvan de tabletten niet verdeeld kunnen worden in twee gelijke delen, wat invloed kan hebben op de veiligheid en effectiviteit van het geneesmiddel.

Tabel 3 Resultaten test voor *loss of mass* na halveren

Tablet	<i>Loss of mass</i> (%)	Spreiding (%)	Voldoet aan eis (< 3%)
Bumetanide 1 mg	0,8	0,16 - 2,15	ja
Bumetanide 5 mg	0,39	0,05 - 2,26	ja
Metoprololtartraat 50 mg	0,14	0,06 - 0,27	ja
Lorazepam 1 mg	0,16	0,05 - 0,49	ja
Captopril 1 mg	0,19	0,06 - 0,59	ja
Haloperidol 1 mg	0,24	0,06 - 1,67	ja

Conclusie

Twee van de zes onderzochte geneesmiddelen voldoen aan de test voor *uniformity of mass* van de Europese Farmacopee. Er is met dit onderzoek aangetoond dat het voor een beperkt aantal geneesmiddelen mogelijk is om tabletten op een betrouwbare manier te halveren in de ziekenhuisapotheek. Zolang de IGJ haar standpunt met betrekking tot het handhavend optreden bij collegiaal doorgeleverde eigen bereidingen niet wijzigt, zal verder onderzoek moeten worden gedaan om het proces van het halveren van tabletten te optimaliseren en om te bepalen welke tabletten ervoor in aanmerking komen om in de apotheek gehalveerd te worden.

Aangezien het handmatig halveren van grote aantallen tabletten arbotechnisch mogelijk problemen zal opleveren zal ook onderzoek moeten worden gedaan naar de mogelijkheid van het grootschalig machinaal splitten van tabletten. Voor tabletten die niet op een betrouwbare manier gehalveerd kunnen worden zal een andere oplossing gevonden moeten worden, zoals het geven van een alternatief geneesmiddel. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.