

**TABLETTEN HALVEREN
DIENT GEEN
HALF WERK TE ZIJN**

BETERE KWALITEIT TABLET MET MACHINALE HALVEERMETHODE



Het verantwoord halveren van tabletten blijkt vaak een lastige klus. Handmatig breken is vooral voor ouderen moeilijk en levert bovendien vaak twee ongelijke helften op. Apotheek Voorzorg laat zien dat machinaal halveren de beste optie is om aan de strenge kwaliteitsnormen te voldoen. "Zo kan correcte farmacotherapeutische zorg op maat worden geleverd aan oudere en specifieke zorg behoevende patiënten."

Auteur **Gunther Aerts** en **Jan de Groot**

De in Nederland geregistreerde sterkten van tabletten en capsules laten het in de praktijk vaak niet toe om voor alle patiëntengroepen de gewenste doseringen in te stellen. Alternatieve vloeibare orale vormen kunnen in sommige gevallen een oplossing bieden, maar zijn voor de betrokken actieve stoffen vaak niet beschikbaar of, indien dit wel het geval is, minder vriendelijk in gebruik.

Een aantal fabrikanten voorziet in de behoefte tot dosisaanpassing door deelbare tabletten op de markt te brengen. Daarnaast bieden producenten van magistrale bereidingen vaak vaste orale vormen zoals capsules en tabletten aan in sterkten die inspelen op de specifieke behoeften van de patiënt. Met de annex 'Geregistreerd adequaat alternatief' van 1 juli 2017 stelt de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) echter duidelijk dat dit laatste niet altijd is toegelaten [1]. Dit betekent onder meer dat wanneer een geneesmiddelenfabrikant binnen Nederland een tablet in een welbepaalde sterkte als deelbaar registreert, alle afgeleide sterkten die door deling van de betrok-

ken tablet verkregen kunnen worden, steeds voorrang hebben op een magistrale tablet of capsule van dezelfde actieve stof in dezelfde sterkten.

Apotheek Voorzorg (AV) voorziet diverse patiëntpopulaties, zoals ouderen en patiënten in de geestelijke gezondheidszorg van specifieke, aangepaste doseringen [2-4]. Om een volledige en correcte farmacotherapeutische service te kunnen verlenen aan deze doelgroepen, is het aanbod van gedeelde tabletten essentieel.

Machinaal boven handmatig

Het delen van tabletten komt in de praktijk vrijwel altijd neer op het halveren van de tablet. Dit proces blijkt in de praktijk vaak complexer dan in eerste instantie gedacht. Meerdere studies tonen aan dat de ontwikkeling van een gevalideerde, robuuste methode voor het handmatig halveren van tabletten absoluut geen sinecure is [5-9]. Machinaal halveren geniet binnen AV dan ook absoluut de voorkeur. Met het halveerapparaat van het type Blade (Tosho) kan een breed gamma aan ronde

tabletten met sterk variërende eigenschappen en uiteenlopende diameters en diktes worden gehalveerd. Halveren van ovale en langwerpige tabletten is met dit apparaat technisch niet mogelijk, maar afhankelijk van de karakteristieken van de tablet kan in bepaalde gevallen hiervoor een apparaat van het type BullsEye (Parata) ingezet worden. Waar het Blade-toestel de tablet als het ware doormidden knipt met behulp van twee diametraal georiënteerde mesjes, wordt in de BullsEye de tablet doormidden gezaagd met behulp van een cirkelvormig zaagblad.

Apotheek Voorzorg biedt 107 geneesmiddelen aan in de vorm van halve tabletten

Behalve het feit dat vaak grote aantallen tabletten gehalveerd moeten worden, waardoor zowel vanuit Arbo-technisch als productiviteits oogpunt manuele methoden minder aangewezen zijn, speelt het kwalitatieve aspect een doorslaggevende rol in de keuze voor machinaal halveren. Naast de grotere reproduceerbaarheid, biedt dit immers nog een ander voordeel. Seriële, machinale productie in een sterk geconditioneerde omgeving laat, in tegenstelling tot manuele technieken, immers toe het direct contact met het product tot een minimum te beperken, wat vanuit microbiologisch oogpunt onmiskenbaar een voordeel is. Alleen wanneer het vanwege technische beperkingen onmogelijk is om machinaal te halveren, zal een manuele techniek worden overwogen. Binnen AV zijn in dat geval twee methoden toegepast; handmatig halveren en halveren met behulp van een tabletsplitter van het merk Health-Care Logistics. Studies waarin de nauwkeurigheid van tabletsplitters en handmatig halveren uitvoerig onderzocht en vergeleken werden, leverden geen eenduidig antwoord op wat betreft een *best practice* [5,10]. Op basis van de eigen bevindingen wordt binnen AV in de meeste gevallen de voorkeur gegeven aan handmatig halveren. Het stroomdiagram toont de werkwijze die AV hanteert.

Massaverlies

De Europese Pharmacopee (Ph. Eur.) vermeldt slechts één eis voor het halveren van tabletten; deze legt specifieke voorwaarden op voor de uniformiteit van massa van de gecreëerde tablethelften [11]. Naast deze eis wordt in de validatieprocedure van AV ook een limiet opgelegd aan het massaverlies dat ontstaat door het halveren. Alhoewel hiervoor geen officiële, internationaal erkende standaard bestaat, werden in diverse publicaties al voorstellen geformuleerd.

Zo stelden van Santen et al. reeds in 2002 voor dat het

toegelaten massaverlies beperkt zou blijven tot maximaal 1% [12]. Gebaseerd op data van diverse Europese en Amerikaanse studies bevelen Green et al. in 2009 echter aan dat het gemiddelde massaverlies bij het halveren van dertig tabletten niet meer dan 3% mag bedragen [13]. Deze laatste norm is overgenomen in de interne validatieprocedure van AV.

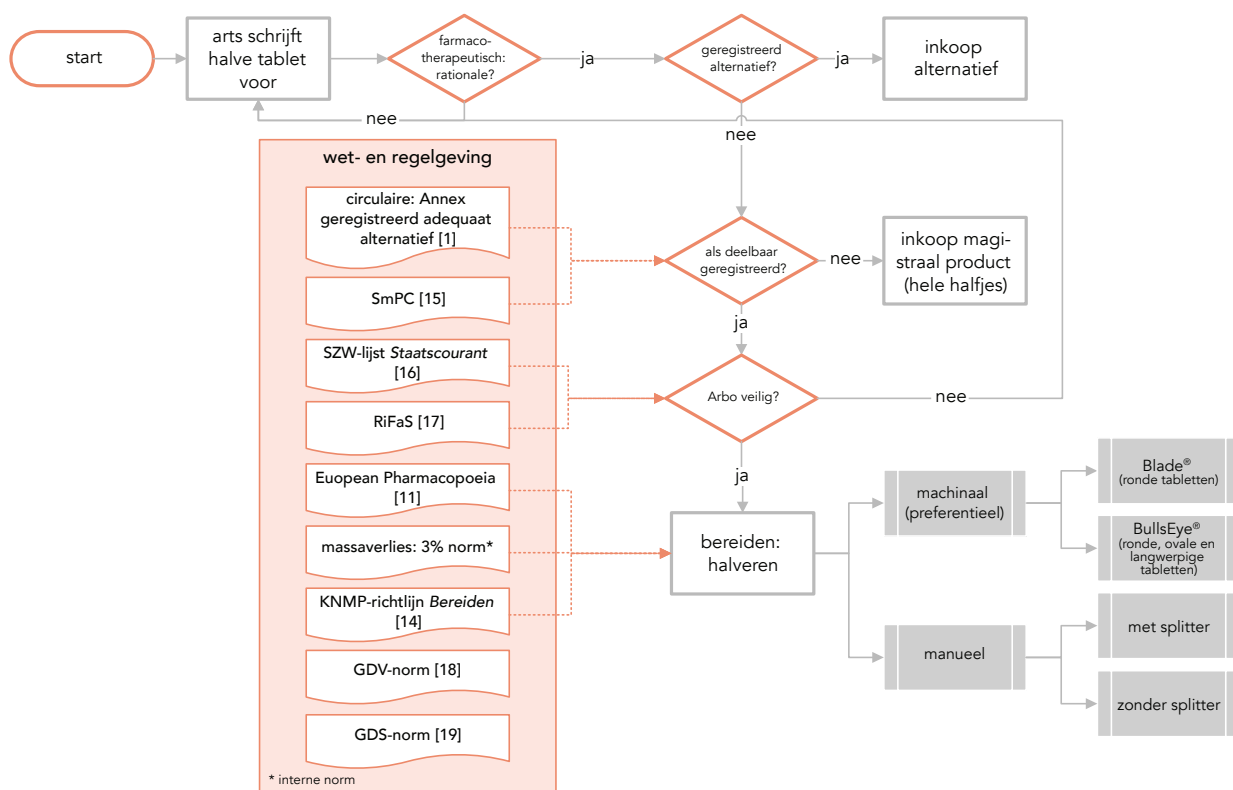
Tijdens de procedure halveert een getrainde en gekwalificeerde medewerker met de geselecteerde deelwijze achtereenvolgens dertig willekeurig verzamelde tabletten. Van elke individuele tablet wordt voor het halveren de massa gemeten. De linker- en rechter tablethelft die ontstaan door het halveren worden gescheiden opgevangen en aansluitend gewogen. De medewerker voert de metingen steeds uit met behulp van een gekalibreerde semi-microbalans. Aan de hand van de verzamelde data, die automatisch geïmporteerd worden in een intern ontwikkeld sjabloon, berekent hij of het halveerproces voldoet aan beide validatiecriteria. Voor de evaluatie van de uniformiteit van massa wordt telkens de rechter tablethelft gebruikt.

Momenteel biedt AV in het assortiment 107 geneesmiddelen aan in sterkten die beschikbaar zijn onder de vorm van halve tabletten. Op basis van de data over 2020 is in de tabel op pw.nl een overzicht gegeven van de vijftien meest gedispenseerde tabletten. Naast de karakteristieken van de betrokken tabletten zijn behalve de vermelde validatiecriteria ook de halveermethoden inclusief accuraatheid en precisie opgenomen. De accuraatheid is bepaald als de verhouding van de massa van de rechter tablethelft tot de theoretische massa van de halve tablet en

JAARLIJKS 8,5 MILJOEN HALFJES

Als gevolg van de annex 'Geregistreerd adequaat alternatief' van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) hebben gehalveerde tabletten een prominentere plaats gekregen in de Nederlandse farmacotherapie [1]. Alleen blijkt verantwoord halveren van tabletten vaak een lastige klus [5-9].

Als leverancier van geïndividualiseerde distributievormen (GDV) slaagt Apotheek Voorzorg (AV) er met behulp van vooral machinale halveermethoden in jaarlijks ruim 8,5 miljoen halve tabletten te produceren die voldoen aan de vigerende regelgeving en strenge kwaliteitsnormen. Het assortiment telt momenteel ruim honderd geneesmiddelen in sterkten beschikbaar als gehalveerde tablet en kan, als voldaan wordt aan de voorwaarden (zie stroomdiagram), worden uitgebreid. Ook tijdelijk niet beschikbare sterkten worden, indien mogelijk, als halve tablet beschikbaar gesteld, conform de KNMP-richtlijn *Bereiden* [14].



Beslisschema voor de werkwijze van Apotheek Voorzorg bij het halveren van geneesmiddelen.

dit als een gemiddelde over de dertig gehalveerde tabletten. De precisie is berekend als de relatieve standaarddeviatie van de massaspreiding eveneens op basis van de rechter tablethelften.

Voor elf van de vijftien tabletten wordt in de tabel naast de standaard toegepaste halveermethode nog een tweede gevalideerde methode vermeld. De resultaten hiervan zijn weergegeven tussen haakjes. Voor acht van de in de tabel vermelde tabletten kan een vergelijking worden gemaakt tussen een machinale en een manuele methode van halveren.

In zeven van de acht de gevallen blijkt de machinale methode accurater dan de manuele. Enkel voor metoprolsuccinaat Mylan retard 25 mg levert de manuele methode enigszins betere resultaten op. De reproduceerbaarheid is voor alle tabletten groter wanneer zij machinaal worden gehalveerd. Het verschil is voor nagenoeg alle tabletten vrij uitgesproken, alleen voor carbamazepine Sandoz retard 200 mg ontsloopen beide methoden elkaar nauwelijks. Deze resultaten bevestigen de keuze voor machinaal halveren.

Het validatieproces is een kwaliteitstoets die nagaat of het halveren van een bepaalde tablet met een geselecteerde

techniek resultaten oplevert conform de gestelde eisen. Een geslaagde validatie biedt echter geen sluitende garantie dat de kwaliteitseisen ook te allen tijde in routineproductie blijven gewaarborgd. Daarom onderwerpt AV elke geproduceerde batch gehalveerde tabletten aan een *in proces controle* (IPC). Volgens richtlijnen opgenomen in een intern protocol worden van elke batch vijf hele (vóór het halveren) en tien halve tabletten (rechter tablethelften) verzameld.

Het protocol eist dat een batch slechts mag worden vrijgegeven wanneer de massa van geen enkele van de tien tabletdelen zich buiten het interval (85%,115%) van de theoretische massa van de halve tablet bevindt. Dit laatste wordt bepaald door de gemiddelde massa van de vijf hele tabletten te delen door twee. Op deze manier wordt vanuit kwaliteitsoogpunt de vinger voortdurend aan de pols gehouden. ■

Gunther Aerts en Jan de Groot zijn beiden werkzaam bij Apotheek Voorzorg in Elsloo.

Zie voor literatuurreferenties en een overzicht van deelwijzen met bijbehorende kwaliteitsparameters: pw.nl.