

# EUROPÄISCHE STUDIE ZUM THEMA TEILBARKEIT VON TABLETTEN

---

Erbrachte Ergebnisse

September 2020

T. LANG\*, R. STARK, J. STEINHÄUSLER, B. NEDVED

**Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES)**

## Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Tabletten weist Bruchkerben auf, die eine Teilbarkeit in gleiche Dosen ermöglichen sollen. Ob das immer gewährleistet ist, war Thema einer Studie an der 27 staatlichen Kontrolllabore aus 22 Ländern des europäischen Raumes teilnahmen. Grundlage bildete die Monographie 0478 Compressi des Europäischen Arzneibuches. Die Prüfungen erstreckten sich über einen Querschnitt verschiedener Präparate mit einfachen oder Kreuzbruchrillen. Dabei wurde bei einer großen Zahl von Tabletten festgestellt, dass sie den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs hinsichtlich ihrer Teilbarkeit nicht entsprachen.

## Abstract

A multitude of tablets has breakage notches, which should allow for division into parts of equal doses. Whether this is always guaranteed was the subject of a study in which 27 government laboratories from 22 European countries took part. The basis of this study was the monograph 0478 Compressi of the European Pharmacopoeia. The investigation covered a cross-section of different preparations with simple or cross-fracture grooves. It showed that a large number of tablets did not meet the requirements of the European Pharmacopoeia regarding their divisibility.

## Schlüsselwörter

Teilbarkeit von Tabletten, Tablettenbruchstücke, Ph. Eur. Monographie 0478, Tabletten

## Keywords

Divisibility of tablets, tablet fragments, Ph. Eur. Monograph 0478, Tablets

## Hintergrund

Eine Studie in 22 europäischen Ländern zeigt teilweise schwere Mängel bei der Teilbarkeit von Tabletten und führte zu einigen Chargenrückrufen von Arzneimitteln.

Auslöser für diese Studie waren immer wiederkehrende Beschwerden von PatientInnen und ihren VertreterInnen bezüglich der exakten, medizinisch vertretbaren Teilbarkeit von Tabletten. Da dieses Problem europaweit auftrat, wurde im Rahmen eines Treffens von Vertretern aus staatlichen Kontrolllaboren des OMCL (Official Medical Control Laboratories) -Netzwerkes beschlossen, eine europaweite Studie zu dieser Thematik durchzuführen.

Prinzipiell wird zwischen drei Kategorien von Rillen bzw. Einkerbungen an Tabletten unterschieden. Zierkerben und Rillen sind lediglich als Designelemente auf Präparaten vorhanden. Dagegen haben Bruchkerben die Aufgabe, die Tabletten tatsächlich zu teilen, einerseits zur Erleichterung der Einnahme, in vielen Fällen aber auch zur adäquaten Teilung der Dosis. Während die Arzneimittel in den ersten beiden Kategorien nicht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs in Bezug auf die Teilbarkeit unterliegen, sind die Ansprüche im Fall der Bruchkerben jedoch zu erfüllen. Die Teilbarkeit für Dosierungszwecke wird, falls zutreffend, in der Gebrauchsinformation beschrieben.

Bei vielen Präparaten ist bereits eine geringfügige Fehldosierung mit Risiken behaftet. Als Beispiele sind Antihypertensiva und Antikoagulantia zu nennen, welche auch zur Langzeitmedikation verwendet werden.

## **Ziel und Durchführung**

### **Vorteile von teilbaren Tabletten**

Sie dienen zur genaueren Anpassung von Dosierungen für Langzeitbehandlungen ebenso, wie zum Ausklingenlassen solcher z.B. nach längeren Behandlungen mit Glucocorticoiden. Von hoher Wichtigkeit ist es auch mit Teiltabletten nicht produzierte Wirkstärken zu erzeugen, die auch in der Kinderheilkunde angewendet werden können.

### **Studiendesign**

Aufgrund eines risikobasierten Ansatzes wurde der Schwerpunkt auf Präparate mit niedriger Dosierstärke und hohem Wirkungspotential, sowie Zubereitungen für die Langzeittherapie, gelegt. Als Methodik diente die in der Monographie 0478 des Europäischen Arzneibuches „Compressi“ Punkt „Teilen von Tabletten“, beschriebene.

Bewusst außer acht gelassen wurden gebräuchliche Brechhilfen, da diese nicht im Europäischen Arzneibuch berücksichtigt werden und sie in vielfältigen Ausführungen erhältlich sind.

Das Europäische Arzneibuch beschreibt den Test folgendermaßen:

- 30 Tabletten werden nach dem Zufallsprinzip entnommen und von Hand entlang der Bruchkerben gebrochen. Von jeder Tablette wird jeweils ein Bruchstück für die Prüfung verwendet.
- Jedes Bruchstück wird einzeln gewogen und die Durchschnittsmasse berechnet.
- Die Tabletten entsprechen den Anforderungen, wenn höchstens eine Einzelmasse außerhalb der Grenzen von 85 bis 115 Prozent (Abweichung  $\pm 15\%$ ) der Durchschnittsmasse liegt. Sie entsprechen der Prüfung nicht, wenn mehr als eine Einzelmasse außerhalb dieser Grenzen liegt oder wenn eine Einzelmasse außerhalb der Grenzen von 75 bis 125 Prozent (Abweichung  $\pm 25\%$ ) der Durchschnittsmasse liegt. (Europäisches Arzneibuch 10.0, p. 938)

Bei der Zulassung eines Arzneimittels welches zum Teilen gedacht ist, muss vom Antragsteller bewiesen werden, dass das Produkt tatsächlich den Anforderungen entspricht. Das Teilen von Tabletten muss von der zuständigen Behörde bewertet und zugelassen werden. Deshalb ist es möglich, dass der Zulassungsinhaber nicht jede Charge auf ihre Teilbarkeit überprüft.

### **Durchführung und geprüfte Zubereitungen (nach enthaltenem Wirkstoff)**

Insgesamt 27 Labore aus 22 Ländern nahmen an der Studie teil. Die Proben stammten von unterschiedlichen Punkten der Verteilerkette zu verschiedenen Zeitpunkten ihrer Laufzeit. Die Koordination, Auswertung und Bericht wurde vom EDQM, dem European Directorate for the Quality of Medicines mit Sitz in Straßburg übernommen.

Tabelle 1: Teilnehmende Labore aus folgenden Ländern

Österreich	Italien
Belgien	Lettland
Bosnien und Herzegowina	Litauen
Bulgarien	Niederlande
Dänemark	Norwegen
Deutschland	Rumänien
Estland	Schweden
Finnland	Slowakei
Frankreich	Spanien
Griechenland	Tschechische Republik
Irland	Ungarn

## Proben nach Wirkstoffen

Tabelle 2: Analytierte Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge

Acenocoumarol	Clozapine	Lamotrigin	Nabumetone
Ambroxol HCl	Deflazacort	Lercanidipin	Natriumvalproat
Amiodaron	Dexamethasone	Levofloxacin	Nebivolol
Amisulpiride	Dextroamphetamine sulfate	Levothyroxin	Nicorandil
Amitriptyline HCl	Dimenhydrinat	Levothyroxin + Levothyronin	Oxcarbazepin
Amlodipine besilate	Donepezil	Levothyroxin-Natrium	Paroxetin
Aripiprazol	Doxycylin hyclat	Lithiumcarbonat	Perindopril
Azetazolamid	Enalaprilmaleat	Loratadin	Phenoxymethylpeniillin
Baclofen	Enrofloxacin	Losartan	Phenprocoumon
Benazepril HCl	Es(s-)Citalopramoxalate	Losartan Kalium	Phenytoin
Betahistine dihydrochloride	Escitalopram	L-thyroxin	Pimobendan
Betaxolol	Estriol	Magnesium DL-Hydrogenaspartate	Pramipexol
Biperiden HCl	Excitalopram	Marbofloxacin	Prednisolon
Bisoprololfumarat	Firocoxib	Mebendazol	Propylthio-uracil

Bromazepam	Flecainide acetate	Megestrol Acetate	Quetiapin
Bumetanid	Flecainidacetat	Meloxicam	Risperidon
Candesartan cilexetil	Gliclazid	Valsartan	Selegiline HCl
Captopril	Glimepirid	Memantin-HCl	Sildenafil
Carbamazepin	Hydroxyzine dihydrochlorid	Metamizol-Natrium	Simvastatin
Carprofen	Ibuprofen	Metformin hydrochloride	Telmisartan Sandoz
Carvedilol	Imepitoin	Methylphenidate hydrochloride	Terazosin
Cetirizine HCl	Irbesartan	Methylprednisolon	Tetrabenazin
Chlorpromazin	Ivabradine	Metoclopramide	Thiamazol
Citalopram	Kaliumiodid	Metoprololsuccinat	Tiapride
Clonazepam	Ketoconazol	Metoprololtartrat	

## Ergebnisse und Diskussion

17 % der Tablettenhälften und 30 % der Tablettenviertel entsprachen nicht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches bezüglich der Teilbarkeit. Bei einem Produkt war es nicht möglich die Tabletten zu brechen! Interessant sind auch die Extremwerte bei den Abweichungen von der mittleren Masse der Tablettenbruchstücke. So waren bei den Tablettenhälften bis zu 8 Stück einer Zubereitung über der obersten Grenze von 25%, bei den Tablettenvierteln bis zu 6 Stück.

Damit die Probe dem Europäischen Arzneibuch entspricht, darf keine Teiltabelle die Abweichung von 25% überschreiten.

Dies führte in drei Fällen zum sofortigen Rückruf der Produktchargen vom Markt.

## Ausblick

Ohne Zweifel werden teilbare Tabletten auch in Zukunft ein wichtiger Teil der Versorgung von Patienten bleiben, deswegen sollte weiterhin die Anforderungstreue gewährleistet bleiben. Die eingehende Beratung in den Apotheken und die Bereitstellung von Teilungshilfen erwies sich aufgrund dieser Ergebnisse als wünschenswert.

Ebenso wird diskutiert, diese Kontrollstudie europaweit zu wiederholen, derzeit ist weder eine Wiederholung erfolgt noch angekündigt.

## Quellen

Europäisches Arzneibuch 10.0

## **AutorInnenkontakt**

DI Thomas Lang  
stellvertretender Abteilungsleiter Analytik chemisch-pharmazeutischer Arzneimittel  
Senior Expert

BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
AGES - Österreichische Agentur für  
Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH  
Spargelfeldstraße 191  
A-1220 Wien

Telefon +43 (0) 50 555 - 36912  
Telefax +43 (0) 50 555 - 36909  
Mobil +43 (0) 664 621 09 54  
E-Mail [thomas.lang@ages.at](mailto:thomas.lang@ages.at)

[www.basg.at](http://www.basg.at)  
[www.ages.at](http://www.ages.at)