



# *Bereiding van een drankje vanuit tabletten*

Mei 2022 Apotheek fD

## Inhoud

Achtergrond .....	1
Alternatieven.....	2
Kwaliteit, stabiliteit en houdbaarheid .....	4
Blootstellingsrisico.....	6
De uitvoering .....	7

## Achtergrond

Door een tablet te verwerken tot een drank kan de stof gemakkelijker en nauwkeuriger gedoseerd worden dan per hele tablet. Dit kan nodig zijn bij hele lichte dieren of bij dieren waaraan onmogelijk tabletten kunnen worden toegediend.

Alleen onder strenge voorwaarden mag een dierenarts een diergeneesmiddel bereiden. Deze voorwaarden worden beschreven in de cascade (artikel 112 [Verordening \(EU\) 2019/6](#)). Aan al deze voorwaarden moet worden voldaan alvorens tot de bereiding wordt overgegaan.

Daarnaast moet vooraf vastgesteld worden dat het risico van blootstelling aan de werkzame stof tijdens de bereiding acceptabel is èn dat de stof geschikt is om te verwerken tot een waterige toedieningsvorm. Tenslotte zal moeten worden vastgesteld wat de houdbaarheid en de bewaarconditie van de drank is.

Dus voordat overgegaan mag worden tot de bereiding moeten veel zaken uitgezocht worden. Dat is veel meer werk dan de bereiding zelf.

Hieronder worden de genoemde punten in meer detail besproken.



## Alternatieven

Voordat uitgeweken wordt naar een magistrale bereiding moet vastgesteld worden dat er geen therapiemogelijkheden zijn die volgens de cascade de voorkeur hebben. Dit zijn bijvoorbeeld diergeneesmiddelen toegelaten voor een andere diersoort of indicatie, geneesmiddelen toegelaten voor humaan gebruik of diergeneesmiddelen toegelaten in een andere EU lidstaat. De farmaceutische kwaliteit van al deze producten is gewaarborgd. Dat is bij bereidingen in een dierenartsenpraktijk niet het geval. Daarom komt een magistrale bereiding pas in aanmerking als er vastgesteld is dat geen alternatieven zijn.

Tips voor het zoeken naar alternatieven:

- Geneesmiddelen toegelaten voor humaan gebruik. Zie <https://www.cbg-meb.nl/> of <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- (Dier)geneesmiddelen toegelaten en verkrijgbaar in andere EU lidstaat. Zie <https://www.uu.nl/organisatie/apotheek-diergeneeskunde/aanvragen> of [www.covetrus.nl/](http://www.covetrus.nl/) of [www.grovet.com](http://www.grovet.com) of [www.hma.eu/nationalcontacts\\_vet.html](http://www.hma.eu/nationalcontacts_vet.html)
- Injectievloeistoffen kunnen eventueel oraal gegeven kunnen worden. Voorwaarde daarbij is dat als een systemisch effect gewenst is, de stof via orale toediening geabsorbeerd en niet door in maag (ivm lage pH) afgebroken wordt. Maar geldt natuurlijk ook voor de eventueel zelf te bereiden drank. Let op, de smaak van een injectievloeistof kan erg slecht zijn.
- De humane apotheek. Deze bereidt echter ook steeds minder zelf geneesmiddelen. Dat heeft dezelfde redenen die gelden voor een dierenartsenpraktijk namelijk te weinig faciliteiten, onvoldoende gevalideerde apparatuur en onvoldoende expertise. Daarom zijn in de gespecialiseerde bedrijven die voor apotheken magistrale bereidingen uitvoeren bv de Collegiale Bereider of de Magistrale Bereider. De lokale apotheek kan faciliteren in het verkrijgen van deze magistraal bereide middelen. Deze zijn bedoeld voor humaan gebruik maar kunnen ook op recept van een dierenarts voorgeschreven worden voor dieren. Voorbeelden hiervan zijn prednisolon drank, amantadine drank en NaCl oogzalf.
- Apotheek van de faculteit Diergeneeskunde Deze apotheek is ingeschreven als openbare apotheek en is onderdeel van de Universiteit Utrecht. In deze apotheek mogen dus diergeneesmiddelen op recept van een dierenarts afgeleverd worden aan diereigenaren. Diergeneesmiddelen waarvoor een farmacotherapeutische rationale is èn waarvoor geen commercieel verkrijgbaar



alternatief beschikbaar is kunnen hier magistraal worden bereid. Het gaat hier om niet geregistreerde diergeneesmiddelen die uitsluitend volgens de cascade als laatste optie ingezet mogen worden voor een individuele patiënt. Deze diergeneesmiddelen kunnen dus niet besteld worden maar op naam van een dier worden aangevraagd

- AST compounding

AST compounding is onderdeel van Dechra Veterinary Product. Dat is een commercieel bedrijf dat geregistreerde diergeneesmiddelen op de markt brengt. Daarnaast worden ook diergeneesmiddelen aangeboden die magistraal, op recept van een dierenarts, worden bereid.

<https://www.astfarma.nl/compounding/>

Bovenstaande alternatieven hebben **allemaal** de voorkeur boven een magistrale bereiding in een dierenartsenpraktijk.



## Kwaliteit, stabiliteit en houdbaarheid

Er is dus de mogelijkheid om onder strenge voorwaarden een magistraal bereid diergeneesmiddel toe te passen. Een dierenarts is echter helemaal niet opgeleid om geneesmiddelen te maken. In de opleiding tot dierenarts is dit onderwerp immers in het geheel niet opgenomen.

De kwaliteit en stabiliteit van een magistraal bereid geneesmiddel is afhankelijk van verschillende factoren. De belangrijkste zijn:

a) De chemische stabiliteit.

Een werkzame stof kan in aanwezigheid van water en zuurstof hydrolyseren en/of oxideren. Hoe snel de ontleding gaat is afhankelijk van de concentratie, de hulpstoffen, de bewaartemperatuur en de pH. Een praktisch handvat kan zijn dat als de stof commercieel beschikbaar is in een waterige preparaat, deze stof waarschijnlijk redelijk stabiel in waterig milieu. Maar als die er niet is zal de chemische stabiliteit op een ander manier gewaarborgd moeten worden, bijvoorbeeld door literatuuronderzoek. Het is dus moeilijk om over deze stabiliteit een uitspraak te doen en houdbaarheidsonderzoek uitvoeren is geen optie in een dierenartsenpraktijk.

b) De fysische stabiliteit.

Als de werkzame stof niet is opgelost in de drank is deze in vorm van kleine deeltjes verdeeld in een waterige omgeving. Deze vaste deeltjes willen graag samenklonteren, en de daardoor ontstane grotere vaste deeltjes zijn vaak niet goed homogeen te krijgen in de suspensie. Of als de werkzame stof grotendeels is opgelost in de drank kan een fractie telkens opnieuw uitkristalliseren waardoor grote kristallen ontstaan. Goed omschudden kan deze problemen niet altijd verhelpen waardoor de drank niet homogeen (meer) is en de patiënt een te lage of juist een te hoge dosis krijgt.

Als tabletten worden fijngezeven en verwerkt tot een drank kunnen de hulpstoffen in de tabletten een negatieve invloed hebben op de fysische stabiliteit van het eindproduct. De drank kan hierdoor na verloop van tijd steeds dikker worden waardoor optrekken uit de flacon, of homogeniseren, niet meer mogelijk is. Omdat van tevoren niet bekend is wat de invloed van de hulpstoffen in de tablet zullen zijn is het dus niet te voorspellen hoe de hulpstoffen zich



zullen gedragen in de suspenseergel. Sommige tabletten zijn niet geschikt om te verwerken met suspenseergel. Het eindproduct kan bijvoorbeeld heel dik of brokkelig worden.

Tabletten met vertraagde afgifte verliezen deze werking als je fijngemaakt worden. Als een tablet maagsapresistent is, is het niet rationeel om hier een suspensie van te bereiden. De werkzame stof zal in de maag ontleden en niet of nauwelijks opgenomen worden

c) Microbiologische stabiliteit.

Een geneesmiddel voor oraal gebruik hoeft niet steriel te zijn maar er worden wel eisen gesteld aan de microbiologische zuiverheid. De suspenseergel die beschikbaar is, is geconserveerd met methylparahydroxybenzoaat. Hiermee wordt een microbiologische houdbaarheid van maximaal 6 maanden gegarandeerd mits afgeleverd in een deugdelijke, goed afsluitbare verpakking. De conserverende werking is optimaal bij kamertemperatuur. In de koelkast is deze werking minder.

De chemische en fysische stabiliteit van een magistraal bereid drankje zijn dus moeilijk te voorspellen. Hierdoor is het ook lastig om een houdbaarheid en bewaarcondities van de drank vast te stellen. De maximale houdbaarheid van een magistraal bereid drankje is 30 dagen maar deze wel dient onderbouwd te worden met tenminste theoretische argumenten.

Apotheek diergeneeskunde heeft veel ervaring in het bereiden van suspensies en kan altijd om advies gevraagd worden. Van een aantal veel aangevraagde drankjes zijn standaard protocollen aanwezig inclusief houdbaarheid en bewaarcondities.



## Blootstellingsrisico

Bij het fijnwrijven van tabletten wordt de bereider blootgesteld aan de werkzame stof. Of deze blootstelling een aanvaardbaar risico is, is afhankelijk van gevaarklasse van de werkzame stof, de hoeveelheid stof, de bereidingsduur en de maatregelen die getroffen worden om blootstelling te voorkomen. Om dit risico te kunnen inschatten is een gedegen kennis van geneesmiddelen nodig.

Een aantal diergeneesmiddelen bevatten stoffen die genoemd worden op de lijst van Carcinogene, Mutagene en Teratogene (=CMR)stoffen van SZW.

<https://www.arboportaal.nl/onderwerpen/kankerverwekkende-en-mutagene-stoffen>

Een werkgever dient zijn/haar medewerkers te beschermen tegen deze stoffen.

Voorbeelden van dit soort stoffen zijn metronidazol (Flagyl, Eradia, Metrobactin, Stomorgyl), ciclosporine (Atopica en Cyclavance), cyclofosfamide (endoxan) en azathioprine (Imuran). Ondanks dat trilostane (Vetoryl) niet op de CMR lijst staat is het wel een stof waar blootstelling moet worden voorkomen. Het wordt ervan verdacht de vruchtbaarheid te schaden en is dus een reprotoxische stof.

Naast deze zogenaamde CMR geneesmiddelen zijn er ook andere geneesmiddelen die bij blootstelling een groter risico vormen dan andere. Bij voorbeeld (sterk werkzame) corticosteroiden (cortison), antibiotica (amoxi/clav, TMPS tabletten), sterk werkzame stoffen zoals pyridostigmine (Mestinon) of sterk allergene stoffen zoals thiamazol/carbimazol (Felimazol).

Verwerk tabletten of capsules met de hierboven genoemde werkzame stoffen nooit tot een drank. In een dierenartsenpraktijk zijn onvoldoende persoonlijke bescherming maatregelen (stofafzuigkast is minimaal) aanwezig om deze handeling verantwoord uit te voeren. .

Apothekers hebben in samenwerking met TNO een methode ontwikkeld de gezondheidsrisico's in te schatten bij het omgaan met geneesmiddelen. Daarbij zijn geneesmiddelen ingedeeld in zogenaamde gevaarklasse 1 t/m 5. Hierbij zijn stoffen met gevaarklasse 5 het meest risicovol en met gevaarklasse 1 het minst. Afhankelijk van de handeling, de duur en de gevaarklasse van de stof worden adviezen gegeven voor de beschermende maatregelen die genomen moeten worden.

Aangenomen wordt dat in een dierenartsenpraktijk niet meer dan 10g werkzame stof wordt verwerkt en niet langer dan 1,5 uur per dag met de stof gewerkt wordt. Voor



stoffen uit gevarenklasse 1, 2 en 3 hoeven in dat geval geen ventilatiemaatregelen genomen te worden om blootstelling te voorkomen.

Te verwerken product	Gevarenklasse	Persoonlijke beschermingsmaatregel
Proglycem (diazoxide) capsule	3	Veiligheidsbril
Levothyroxine tablet	1	
Atenolol tablet	2	
Terbinafine tablet	3	Veiligheidsbril
Cimetidine tablet	1	

## De uitvoering

Zie ook de instructiefilm, klik [hier](#) op de link

De viskeuze vloeistof waarmee de tabletten afgewreven gaan worden, wordt ook wel suspendeergel genoemd. Daarvan zijn een aantal soorten op de markt bijvoorbeeld Basis voor suspensie FNA of Syrspend SF. Deze producten zijn geconserveerd en hebben een smaakcorrigerend, het toevoegen van andere hulpstoffen is dus (meestal) niet nodig.

Basis voor suspensie FNA bevat ml:

Methylparahydroxybenzoaat 1,0 mg (= conserveringsmiddel)

Propylparahydroxybenzoaat 0,2 mg (= conserveringsmiddel)

Aluminiummagnesium silicaat 10,0 mg (= viscositeitsverhoger+ oppervlakte actieve stof)

Carmellose natrium 500mPa.S 10,0 mg (= viscositeitsverhoger)

Citroenzuur 0,75 mg (= pH insteller)

Sirupus simplex 263,0 mg (= smaakstof)

Water 783,06 mg

Het is een iets visceuze, geconserveerde waterige vloeistof met een zoete smaak en pH van ca. 6,0.

Eerst moet berekend worden hoeveel tabletten en hoeveel suspendeergel nodig zijn om een drankje te maken met een juiste concentratie. Hou daarbij rekening met het volume dat maximaal aan een dier kan worden toegediend. Dat is voor een vogeltje van 50 gram natuurlijk veel minder dan aan een hond van 25 kg.



Hieronder staat een richtlijn van het maximale volume per diersoort en lichaamsgewicht. Let op dit is slechts een richtlijn, uitzonderingen zijn hierop mogelijk.

Katten en honden tot 5kg	max 2ml
Honden > 5kg	max 5ml
Konijnen	max 1 ml
Fretten en cavia's	max 0,5ml
Vogels	tot 200 g max 0,2ml en
	>200g-1 kg max 0,5ml en
	>1kg max 1ml
Terrariumdieren	max 0,2ml

Maak niet minder dan 20ml omdat in dat geval het verlies van de viskeuze drank die achterblijft in de flacon relatief te groot wordt. Maar maak ook niet voor een langere behandelduur dan de houdbaarheid van de drank toelaat. Pas het te bereiden eindvolume in ieder geval zodanig aan dat een heel aantal tabletten gesuspenseerd kan worden (dus geen halve tabletten verwerken).

Indien veel tabletten verwerkt moeten worden, moet gecorrigeerd worden voor het volume van de poedermassa. Er zal minder suspenseergel toegevoegd moeten dan het eindvolume van de drank.

#### Benodigdheden:

Een bereidingsformulier  
Een mortier en een stamper.  
Een schrapkaartje.  
Een spatel.  
De tabletten.  
De suspenseergel  
Maatcilinder of een spuit  
Handschoenen.  
en een lege flacon met doseerdop en doseerspuitje

Werk op een schone ondergrond. Noteer op het bereidingsformulier de namen en de charginummers van de gebruikte tabletten en de suspenseergel.

Trek de handschoenen aan om jezelf en het product te beschermen.

Breng de benodigde tabletten in de mortier. Druk met de stamper heel voorzichtig op de tabletten zodat deze in stukjes breken.

Als de tabletten wat fijner zijn pak je de stamper wat steviger vast en maal je de tabletten tot heel fijn poeder. Haal dit poeder los van de mortier en de stamper met het schrapkaartje.

Hierbij een voorbeeld van hoe je een kaartje kan vast houden de duim aan de voorkant van het kaartje en de wijs en de middelvinger aan de achterzijde. Met de wijsvinger





vouw je het kaartje wat rond zodat je makkelijk het poeder van de mortier en de stamper los kan halen.

Als het poeder los ligt in de mortier kan je de afgemeten hoeveelheid suspenseergel geleidelijk toevoegen. Je begint met ongeveer dezelfde hoeveelheid gel als het poedermengsel. Meng met de stamper tot alle klontjes en puntjes verdwenen zijn. Daarna kan je het doorverdunnen met de rest van de gel. Haal tussentijds de vloeistof nogmaals los van de mortierwand en de stamper met het kaartje. Het kaartje kan je schoonmaken met de spatel.

Als het mengsel mooi glad en zonder klontjes is kan het drankje worden overgegoten in de lege flacon via het tuitje van de mortier. De mortier kan leeg geschraapt worden met het kaartje en de spatel.

Sluit de flacon af met een doseerdop

Plak op de flacon een etiket. Denk hierbij ook aan de tekst OMSCHUDDEN. Hiervan bestaan speciale strooketiketjes. Op het etiket moet de inhoud en de concentratie duidelijk vermeld worden.

Gebruik daarbij altijd de naam van de werkzame stof en niet de merknaam van de gebruikte tabletten. Vergeet ook niet de uiterste gebruiksdatum en de bewaarconditie op het etiket te vermelden.

Lever af met een spuitje waarmee de drank gedoseerd kan worden en dat past op de doseerdop.