

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

CAPSULES VERSUS PILLEN

Tot voor enkele jaren waren in de magistrale receptuur verdeelde poeders en pillen de belangrijkste vormen waarin geneesmiddelen individueel gedoseerd aan de patiënt werden verstrekt. Door het in de handel komen van apparaten voor het vullen van kleine aantallen capsules is het technisch mogelijk geworden op grotere schaal ook de capsules als individueel gedoseerde, compacte vorm aan de patiënt ter beschikking te stellen. Daarmee heeft een belangrijke concurrent van de pillen zijn intrede gedaan. Uit medisch en farmaceutisch oogpunt verdient de capsulevorm zelfs verre de voorkeur boven de pilvorm en wel om redenen van nauwkeurigheid van dosering, houdbaarheid en hygiëne.

Nauwkeurigheid van dosering

Uit onderzoek is gebleken dat bij de bereiding van pillen door geroutineerde assistenten voor verschil in gewicht, verlies bij de manipulaties en ongelijke verdeling van het geneesmiddel een fout van +15 tot -25 pct moet worden toegelaten. Anderen stellen dat 90 pct van het aantal bereide pillen ± 10 pct mag afwijken. De afwijking in de dosering van capsules ligt in het algemeen lager dan 5 pct en dus ruim binnen de grenzen die de *Nederlandse Farmacopee* voor tabletten stelt.

Houdbaarheid

Uit discussies omtrent de eis die gesteld moet worden aan het uiteenvallen van pillen, blijkt dat de tijd die nodig is om pillen in kunstmatig maagsap uiteen te doen vallen niet korter dan 1 uur kan zijn. Bovendien bestaat het gevaar dat door het bewaren — pillen worden dikwijls in grote hoeveelheden tegelijk voorgeschreven — de uiteenvaltijd van pillen aanmerkelijk verlengd kan worden. Capsules daarentegen geven in den regel binnen enkele minuten de geneesmiddelen vrij; deze tijd wordt niet verlengd door bewaren.

Beïnvloeding van de werkzaamheid

Bij de bereiding van pillen worden vrijwel altijd plantaardige hulpstoffen gebruikt; hiervan zijn de bestanddelen slechts in grote lijnen bekend. Bij de verwerking van vooral de nieuwere geneesmiddelen is daardoor lang niet altijd te voorspellen of, en zo ja in welke mate, de werking van het geneesmiddel beïnvloed wordt door de vermenging met water en hulpstoffen.

Bacteriële verontreiniging

De laatste jaren wordt veel aandacht besteed aan de bacteriële verontreiniging van preparaten voor orale toediening. Gestreefd wordt naar de eis dat deze preparaten geen pathogene kiemen en slechts een beperkt aantal niet-pathogene kiemen bevatten. Vastgesteld is dat pillen niet aan deze eis kunnen voldoen. De te gebruiken hulpstoffen van plantaardige herkomst bevatten meestal een groot aantal niet-pathogene kiemen, terwijl door de wijze van bereiden de kans op besmetting met pathogene kiemen niet kan worden uitgesloten.

Gezien de genoemde overwegingen is het zeer verheugend dat alle belemmeringen bij het voorschrijven van capsules voor ziekenfondspatiënten sinds enkele maanden zijn weggenomen. Voor het voorschrijven van pillen bestaat thans weinig of geen reden meer en het is te verwachten dat binnen afzienbare tijd de pil als een obsoleete toedieningsvorm kan worden beschouwd. Toch zullen niet altijd capsules een

alternatief van de eerste keuze voor pillen zijn: immers, in vele gevallen kan het geneesmiddel als standaardtablet worden verstrekt.

Het is in dit bestek niet mogelijk een overzicht te geven van alle standaardpreparaten. Overleg tussen de arts en de apotheker zal echter vrijwel altijd tot het kiezen van de meest geschikte toedieningsvorm kunnen leiden.

December 1970

Documentatiecommissie voor Praktische Farmacie van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

JAN DEKKERSTICHTING EN
DR. LUDGARDINE BOUWMANSTICHTING

De Stichtingen hebben ten doel wetenschappelijk onderzoek op het terrein der geneeskunde te bevorderen. De volgende bestuursvergadering der Stichtingen zal plaats vinden in april 1971. In verband daarmee worden subsidie-aanvragen gaarne vóór 15 maart a.s. ingewacht.

Een aanvraag moet vergezeld gaan van een korte omschrijving van het onderzoek; van een raming en omschrijving van de kosten en bij voorkeur van een aanbeveling van een wetenschappelijk onderzoeker.

Verdere inlichtingen kunnen bij de secretaris, Prof. Dr. P. E. VOORHOEVE (Lab. voor Neurofysiologie, Eerste Const. Huygensstraat 20, Amsterdam, tel. 020-181313) worden verkregen.

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

DE FARMACOLOGIE VAN HET ADRENERGE SYSTEEM

Naar aanleiding van het artikel van Prof. ARIËNS (1970c) zou ik het volgende willen vragen resp. opmerken:

1. Op grond waarvan nu precies postuleerde AHLQUIST twee typen adrenerge receptoren: op de relatieve activiteit van een zestal orthosympathicomimetica, zoals ik meende (KALSBEK, 1969), of op het feit dat de effecten van adrenaline in twee groepen — een isoprenaline- en een noradrenaline-effect — uiteenvallen, zoals Prof. ARIËNS beschrijft? Volgt het één soms uit het ander en zo ja, zag AHLQUIST dat dan zelf ook?

2. Hoe worden alfa- en betareceptoren in organen „bepaald“?

3. De parate kennis van de clinicus (van co-assistent tot specialist) betreffende adrenerge en cholinerge effecten is naar mijn mening zeer beperkt. Daarom stelde ik voor (KALSBEK, 1969), het receptorconcept te laten rusten en van het effect uit te gaan bij het voorlichten van de clinicus over adrenerge effecten en adrenerge receptorblokkerende stoffen. Daarbij sprak ik in navolging van INNES en NICKERSON (1965) over stimulerende en remmende effecten. Prof. ARIËNS wijst erop dat dit verwarrend werkt. Dit bezwaar kan ondervangen worden door de effecten met name te noemen. Het receptorconcept kan — zeker na de voortreffelijke serie artikelen van Prof. ARIËNS (1970a, b, c) — ook voor de clinicus niet meer ongenoemd blijven. De beschrijving van propranolol, die ik eerder onder meer als voorbeeld gaf, zou daarom als volgt gewijzigd kunnen worden: Propranolol is een beta-adrenerge receptorblokkerende stof van de adrenerge effecten op het hart (zoals frequentieverhoging), van het spasmodische effect op de bronchi en van het vasodilatatore effect in de skeletspieren. Om zijn

blokkerende werking van de beta-adrenerge effecten op het hart wordt propranolol gebruikt bij angina pectoris; omdat dit middel het spasmolytische effect op de bronchi echter ook blokkeert, is het gecontra-indiceerd bij asthma bronchiale.

4. Uit het voorgaande volgt ook dat ik het een gelukkige omstandigheid vind dat atropine en curare *niet* worden aangeduid als alfa- resp. betacholinerge receptorblokkerende stoffen.

Literatuur: ARIËNS, E. J. (1970c) De farmacologie van het adrenerge systeem. III. Interactie van pharmaca met adrenerge receptoren. *Ned. T. Geneesk.* **114**, 2049. — INNES, I. R. en M. NICKERSON (1965) *Drugs acting on postganglionic adrenergic nerve endings and structures innervated by them.* In: L. S. GOODMAN en A. GILLMAN. — KALSBEK, F. (1969) Alfa- en beta-adrenerge receptoren. De merkwaardige geschiedenis van een curieus concept. *Ned. T. Geneesk.* **113**, 383.

's-Gravenhage, 6 december 1970

F. KALSBEK

Als antwoord op de vragen door collega KALSBEK naar voren gebracht het volgende:

1. AHLQUIST postuleerde twee typen van adrenerge receptoren op grond van het feit dat in de reeks noradrenaline, adrenaline, isopropylnoradrenaline, de werkzaamheid m.b.t. een deel van de effecten van adrenaline toeneemt en m.b.t. de overige effecten van adrenaline afneemt. In de reeks van de catecholaminen treft men dan ook verschillende stoffen aan die beide typen van adrenerge werkingen, α en β , teweegbrengen. De adrenerg blokkerende stoffen geven in dit opzicht een veel duidelijkere scheiding te zien. De α -adrenerg blokkerende stoffen beperken zich in hun werking tot de door AHLQUIST als α -effecten geclassificeerde effecten, de β -adrenerg blokkerende stoffen beperken zich tot de β -adrenerge effecten. Op dit aspect is door AHLQUIST niet de nadruk gelegd.

2. De vraag of een effect van adrenerge substanties tot het α - of tot het β -type behoort, wordt het eenvoudigst beantwoord door na te gaan of het betrokken effect op specifieke wijze (competitief) geantagoneerd wordt door α - of β -adrenerg blokkerende substanties.

3. Waar collega KALSBEK voorstelt propranolol te beschrijven als: „een beta-adrenerg receptorblokkerende stof van de adrenerge effecten op het hart (zoals frequentieverhoging), van het spasmolytische effect op de bronchi en van het vasodilatatore effect in de skeletspieren”, definieert hij de adrenerge effecten op het hart, de spasmolytische effecten op de bronchi en het vasodilatatore effect in de skeletspieren stilzwijgend als β -adrenerg. Deze effecten worden immers door het ook door hem als β -adrenerg receptorblokkerend aangeduide propranolol tegengegaan.

4. Het voordeel van de aanduidingen α - en β -receptoren etc. wordt duidelijk gedemonstreerd aan het geval van atropine en curare waar nu gesproken wordt van atropine-achtige stoffen en curariforme stoffen. Deze benamingen zijn volkomen incidenteel; de twee typen van werking worden in dit geval benoemd naar die pharmaca die bij de oorspronkelijke analyse van het cholinerge systeem een belangrijke rol speelden. Naar analogie zouden dan de α - en β -adrenerge stoffen als noradrenaline-achtige en isopropylnoradrenaline-achtige aangeduid moeten worden, analoog aan bv. muscarine-achtig en nicotine-achtig, terwijl de α - en β -adrenerg blokkerende stoffen aangeduid zouden moeten worden als dihydro-ergotamine-achtig en dichloro-isopropylnoradrenaline-achtig.

Nijmegen, 18 december 1970

E. J. ARIËNS

BERICHTEN BUITENLAND

Wereldberichten

Kindersterfte en bevolkingsstructuur. — Tot aan de tweede wereldoorlog was in de meeste landen die over statistische gegevens beschikken het geboortecijfer voor jongens hoger dan dat voor meisjes (in Groot-Brittannië 106 jongens tegen 100 meisjes). Aangezien echter meer jongens stierven dan meisjes, was bij de volwassen bevolking het vrouwelijk aandeel groter (92 mannen tegen 100 vrouwen). In de laatste decennia is hierin verandering gekomen door de daling van de kindersterfte; thans verschilt de sex-ratio in de leeftijdsgroep van 15-49 jaar slechts weinig van die bij de levendgeborenen, nl. 103 mannen tegen 100 vrouwen. Toch is dit niet het gevolg van een sterkere daling van sterfte (in het eerste levensjaar) bij jongens t.o.v. meisjes, want relatief is deze zelfs toegenomen. Gedurende de 35 jaar na 1915 is in 13 landen de kindersterfte gedaald van ongeveer 150 tot ongeveer 30 per duizend levendgeborenen. Bij de hogere sterfte was echter de sex-ratio 1,1 voor jongens tegen 1 voor meisjes. Bij de lagere sterfte was de verhouding 1,3 tegen 1. (*Brit. med. J.*, 28 nov. 1970 bl. 512.)

Europa

Environmental Mutagen Society. — Op 10 juli 1970 werd te München een Europese tak opgericht van de Environmental Mutagen Society, die zich bezighoudt met bestudering en evaluatie van mogelijke genetische gevaren, veroorzaakt door chemische produkten uit onze omgeving. Tot president van de Europese tak werd gekozen Prof. Dr. F. H. SOBELS, tot secretaris Prof. Dr. E. M. COHEN, beiden te Leiden. Het lidmaatschap staat open voor alle researchwerkers die zich bezighouden met of geïnteresseerd zijn in chemische mutagenese. De kosten van het lidmaatschap bedragen vanaf 1 januari 1971 \$ 10 inclusief een abonnement op de *EMS Newsletter*, en \$ 2 zonder het abonnement. De eerste jaarvergadering zal op 6 en 7 mei in Nederland worden gehouden. Inlichtingen bij het secretariaat, Medisch Biologisch Laboratorium TNO, postbus 45, Rijswijk 2100.

Groot-Brittannië

Pseudovogelpest. — Ongeveer 19 miljoen stuks pluimvee in 19 Engelse graafschappen lijden aan „fowl pest” (pseudovogelpest, Newcastle disease). Enige weken geleden leek het dat de epidemie over haar hoogtepunt heen was, maar daarna zijn er toch weer nieuwe haarden geconstateerd. Dit heeft de minister van landbouw ertoe bewogen, toe te staan dat een tot dusverre verboden levend vaccin (hiervan alleen de stam Hitchener B1) zal worden toegediend. Volgens proefnemingen van het ministerie biedt het vaccin enige bescherming aan jonge kippen en er zijn weinig bijwerkingen. Het vaccin is goedkoop te bereiden en kan gemakkelijk in het groot worden toegediend. (*Nature*, 26 dec. 1970 bl. 1247.)

Profylactische toediening van antibiotica. — In een neurochirurgische afdeling voor „intensive care” te Glasgow ontwikkelde zich gedurende 1968 en 1969 een epidemische infectie met *Klebsiella aerogenes*; dit organisme veroorzaakte bij een-kwart van de patiënten een thorax- en bij een-achtste een urineweg-infectie. Acht patiënten overleden aan *Klebsiella*-meningitis. De epidemie kon niet worden gestuit door isolatie van de geïnfecteerde patiënten, en ook niet door toediening van grote doses colistine. Ze verdween evenwel toen men een eind maakte aan de systematische profylactische toediening van antibiotica, in het bijzonder de toediening