

gestaakt vanwege de door patiënten ondervonden irritatie (BOER 1981).

#### CONCLUSIE

Van de onderzochte én in de handel verkrijgbare oogdruppelverpakkingen vertonen alleen de flacons met een opzet van chloorbutylrubber geen sorptie van de onderzochte conserveermiddelen.

De geschiktheid van oogdruppelflacons wordt evenwel door nog meer eigenschappen bepaald zoals glaskwaliteit, stofvrijheid en het bestand zijn tegen verwarming bij steriliseren.

#### LITERATUUR

BOER, Y. (1981) *Pharm. Weekblad Sci. Ed.*, aangeboden voor publikatie.

#### OVERIGE LITERATUUR

Andere gegevens betreffende sorptie van conserveermiddelen, ook van middelen die hier niet zijn beschreven, zijn te vinden in de volgende publikaties:

SKINNER, F. S. (1972) *Informationsdienst APV* 18, 256-294.

RICHARDSON, N. E., D. J. G. DAVIES, B. H. MAEKIN en D. A.

NORTON (1977) *J. Pharm. Pharmacol.* 29, 717-722.

Y. BOER

C. J. NIJLAND

## *Sorptie van conserveermiddelen door membraanfilters bij de bereiding van oogdruppels*

#### ABSTRACT

Sorption of preservatives by cellulose nitrate and cellulose acetate membrane filters was reviewed from literature and determined experimentally. Benzalkonium chloride was sorbed in a higher amount by the rather hydrophilic cellulose nitrate than by the less hydrophilic cellulose acetate. Phenylmercuric borate however, was sorbed in a certain amount by cellulose acetate but hardly by cellulose nitrate. We could not detect any sorption of chlorhexidine digluconate.

#### SAMENVATTING

Sorptie van conserveermiddelen door cellulosenitraat en cellulose-acetaat membraanfilters werd bestudeerd aan de hand van literatuur en experimenteel vastgesteld. Benzalkoniumchloride werd door cellulosenitraat in grotere hoeveelheden gesorbeerd dan door het minder hydrofiele cellulose-acetaat. Fenylyceribororaat daarentegen, werd enigermate gesorbeerd door cellulose-acetaat, maar nauwelijks door cellulosenitraat. Bij chloorhexidinegluconaat werd geen enkele sorptie vastgesteld.

#### INLEIDING

De membraanfilters die voor het filteren van oogdruppels worden gebruikt, bestaan meestal uit cellulose-esters: cellulosenitraat, cellulose-acetaat of een mengsel van beide. Onder andere naar aanleiding van te lage gehalten aan conserveermiddelen, gevonden bij oogdruppels die in het kader van de FNA-preparatencontrole zijn onderzocht, is literatuur- en praktisch onderzoek verricht naar de mate waarin conserveer-

middelen in membraanfilters kunnen achterblijven. De resultaten worden hieronder weergegeven.

Het aangegeven verlies aan conserveermiddel heeft betrekking op de eerste 10 ml te filteren oplossing. Uit dit eerste volume wordt relatief het meest gesorbeerd. Het is voor de bepaling gekozen omdat het moeten voorspoelen van een membraanfilter ons inziens in de meeste gevallen niet reëel is.

Bij het monteren van cellulosenitraat- en cellulose-acetaatfilters blijkt dat de eerste hydrofieler zijn dan de laatste; cellulose-acetaatfilters zijn moeilijker met water te bevochtigen en zijn na filtratie gemakkelijker uit de filterhouder te halen.

#### BENZALKONIUMCHLORIDE

In tabel I zijn de resultaten vermeld van de bepalingen verricht door VAN OOTEGHEM en HERBOTS (1969), NAIDOO e.a. (1971) en het LNA. Uit de resultaten blijkt dat met filters van cellulosenitraat, vooral indien deze door autoclaveren zijn gesteriliseerd, verliezen kunnen optreden, in het bijzonder een oplossing met meer neutrale pH. Bij de onderzochte cellulose-acetaatfilters kon geen sorptie worden aangetoond, hetgeen in overeenstemming is met het meer lipofiele karakter van dit filtermateriaal.

FENYLMERCURIBORAAT

VAN OOTEGHEM en HERBOTS vonden dat fenylmercuriboraat uit een oplossing 50 mg/l met boorzuur en borax, meer werd gesorbeerd door cellulose-acetaat dan door cellulosenitraat of een mengsel van cellulosenitraat en -acetaat. Dit zou kunnen worden verklaard door het tamelijk lipofiele karakter van fenylmercuriboraat. Ook wij vonden enige sorptie door cellulose-acetaat en geen aantoonbare sorptie door cellulosenitraat (zie tabel I).

CHLOORHEXIDINE

VAN OOTEGHEM en HERBOTS vonden in een met boorzuur en borax op pH=6,5 gebrachte oplossing van chloorhexidinegluconaat 200 mg/l, een

vermindering van 1-3% van het gehalte bij filtratie door cellulosenitraat bevattende filters (evenals NAIDOO e.a. 1970) en 7,6% bij filtratie door een cellulose-acetaatfilter.

Wij konden geen sorptie van chloorhexidine aantonen bij filtratie van 10 ml van een oplossing 100 mg/l door een cellulose-acetaat respectievelijk cellulosenitraat membraanfilter (Sartorius Ø 25 mm, gemiddelde poriënwijde 0,2 µm, geautoclaveerd).

CONCLUSIE

Benzalkoniumchloride wordt meer gesorbeerd door het hydrofiele cellulosenitraat dan door het meer lipofiele cellulose-acetaat. Fenylmercuriboraat echter wordt wel gesorbeerd door

TABEL I. Sorptie van conserveermiddelen door membraanfilters

Fabrikant en typeaanduiding	Materiaal		Benzalkoniumchloride (gehaltevermindering in % in 10 ml oplossing 0,1 mg/ml)				Fenylmercuriboraat (gehaltevermindering in % in 10 ml oplossing 40 mg/l resp. 50 mg/l)	
			a <sup>1</sup>	b <sup>1</sup>	c <sup>1</sup>	d <sup>1</sup>	e <sup>2</sup>	f <sup>2</sup>
Sartorius SM 11307	cellulosenitraat	a. niet-gesteriliseerd	5,3		3,5	4,5		
		b. gesteriliseerd 20 min 120°C	5,3	9,0	6,5	15	0	1,7
Millipore GS	cellulosenitraat + cellulose-acetaat	a. niet-gesteriliseerd			5,5	11		
		b. gesteriliseerd 20 min 120°C		6,6				1,4
Millipore Millex	cellulosenitraat + cellulose-acetaat	disposable filterhouder			10	17		
Sartorius SM 11107	cellulose-acetaat	a. niet-gesteriliseerd			0	5		
		b. gesteriliseerd 20 min 120°C			0	0	6	
Sartorius SM 165 29	cellulose-acetaat	disposable filterhouder			0	0	8	
Schleicher & Schüll FP 030/3	cellulose-acetaat	disposable filterhouder (diameter filter 30 mm)			0	0		
Gelman Ga-8	cellulose-acetaat	gesteriliseerd 20 min 120°C		4,5				6,8

<sup>1</sup>a: NAIDOO e.a. (1971), Aqua conservans FNA;

b: VAN OOTEGHEM en HERBOTS (1969), benzalkoniumchloride 0,1 mg/ml met boorzuur 16,5 mg/ml;

c: LNA, Aqua conservans FNA;

d: LNA, Solutio conservans acidi borici et Solutio conservans boracis ad pH= 7,2.

<sup>2</sup>e: LNA, Solutio phenylhydrargyri boratis 40 mg/l;

f: VAN OOTEGHEM en HERBOTS (1969), fenylmercuriboraat 50 mg/l met borax en boorzuur ad pH=6,6.

cellulose-acetaat en vrijwel niet door cellulose-nitraat. De sorptie van benzalkoniumchloride door een cellulosenitraat membraanfilter bij het filtreren van 10 ml van de oplossing 0,1 mg/ml, is relatief groter dan de sorptie van fenylmercuriboraat door een cellulose-acetaat membraanfilter bij het filtreren van 10 ml van de oplossing 40 mg/l. Het hanteren van losse cellulose-acetaatfilters is niet moeilijker dan dat van cellulosenitraatfilters.

Om deze redenen geven wij aan het gebruik

van cellulose-acetaatfilters bij de bereiding van oogdruppels de voorkeur boven het gebruik van cellulosenitraatfilters.

#### LITERATUUR

OOTEGHEM, M. VAN, en H. HERBOTS (1969) *Pharm. Acta Helv.* 44, 602-610.

NAIDOO, N. T., T. J. MCCARTHY en C. H. PRICE (1970) *Pharm. Weekblad* 105, 1373-1380; *Ibidem* (1971) 106, 509-514.

Y. BOER

C. J. NIJLAND

## BOEKBESPREKINGEN

*British Pharmacopoeia 1980*. Vol. I en II. Her Majesty's Stationary Office, Londen 1980; xxxiii + 940 blz.; prijs gebonden £ 60.—. ISBN 01-1320688-7.

Deze 13e uitgave van de *British Pharmacopoeia* (BP) heeft ten opzichte van de vorige uitgaven een aantal belangrijke wijzigingen ondergaan. Uiterlijk is dit te constateren aan de grotere omvang van de BP 1980, die uit twee delen bestaat en ruim 1200 bladzijden omvat. Hierbij is het formaat A4 en de twekolomdruk, die voor het eerst bij de BP 1973 werd toegepast, gehandhaafd, terwijl het aantal bladzijden ten opzichte van de BP 1973 bijna is verdubbeld. De reden van deze aanzienlijke uitbreiding is te vinden in het door de Britse Farmacopee-commissie ingenomen standpunt, dat alle officiële eisen voor grondstoffen en bereidingen zoveel mogelijk in één farmacopee dienen te worden ondergebracht. Als gevolg hiervan is thans van alle uit de *Europese Farmacopee* afkomstige monografieën de integrale tekst overgenomen, dit in tegenstelling tot de bij de BP 1973 gevolgde praktijk, waarbij werd verwezen naar de *Europese Farmacopee*. Met de Pharmaceutical Society is tevens een akkoord bereikt, waarbij deze organisatie haar activiteiten ten aanzien van het opstellen van monografieën bestemd voor opname in de BPC, staakt. Dit is reeds tot uiting gekomen in de onlangs verschenen *Pharmaceutical Codex* [zie de boekbespreking in het *Pharm. Weekblad* (1980) 115, 1005-1006]. Omdat het niet moge-

lijk bleek te zijn alle in de BPC gepubliceerde monografieën op zo korte termijn in de BP 1980 op te nemen, blijven de BPC 1973 en het supplement 1976 voorlopig nog van kracht voor zover de monografieën nog niet in de BP 1980 zijn opgenomen.

De Britse Farmacopee-commissie heeft aangekondigd jaarlijks een *Addendum* op de BP 1980 uit te geven, waarin geleidelijk aan de resterende BPC-monografieën zullen worden opgenomen, evenals de monografieën van de tweede uitgave van de *Europese Farmacopee*, die tweemaal per jaar zullen verschijnen. Het is de bedoeling om deze *Addenda* cumulatief te maken, zodat in de toekomst naast de BP 1980, steeds het laatst uit te geven *Addendum* van kracht zal zijn.

Zoals hiervoor reeds is opgemerkt, bestaat de BP 1980 uit twee delen. Het eerste deel bevat naast een uitgebreide, informatieve inleiding en de algemene bepalingen, uitsluitend monografieën van de gebruikelijke chemische en plantaardige grondstoffen. Het tweede deel bevat de monografieën van de bereidingen en die van speciale groepen van producten, te weten de bloedproducten, de sera en vaccins, de radiofarmaca en de verbandstoffen. Tevens zijn in het tweede deel de reagentia, de algemene onderzoeksmethoden en andere algemene gegevens opgenomen, te zamen omvattende 24 appendices en 205 bladzijden.

Bij de in het eerste deel opgenomen monografieën valt op dat zoveel mogelijk is getracht