



Universiteit
Leiden
The Netherlands

'De vermeerdering onze kennis': Bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in Nederlandse farmacopees (1851-1966)

Vree, P.H.

Citation

Vree, P. H. (2020, October 21). *'De vermeerdering onze kennis': Bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in Nederlandse farmacopees (1851-1966)*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137217>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137217>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137217> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Vree, P.H.

Title: 'De vermeerdering onze kennis': Bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in Nederlandse farmacopees (1851–1966)

Issue date: 2020-10-21

‘De vermeerdering onzer kennis’

Bereiding en onderzoek
van geneesmiddelen
in Nederlandse
farmacopees
(1851 - 1966)



Pieter H. Vree



‘De vermeerdering onzer kennis’

Bereiding en onderzoek
van geneesmiddelen
in Nederlandse
farmacopees
(1851–1966)

Pieter H. Vree

Omslag	Anne Vree
Layout	Renate Siebes Proefschrift.nu
Druk	ProefschriftMaken
ISBN	978-94-90791-79-7

© 2020 P.H. Vree

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de rechthebbende.

‘De vermeerdering onzer kennis’

**Bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in
Nederlandse farmacopees
(1851–1966)**

Proefschrift

ter verkrijging van
de graad van Doctor aan de Universiteit Leiden,
op gezag van Rector Magnificus prof. mr. C.J.J.M. Stolker,
volgens besluit van het College voor Promoties
te verdedigen op woensdag 21 oktober 2020
klokke 11.15 uur

door

Pieter Hendrik Vree

geboren te Den Haag
in 1941

Promotoren

Prof. dr. H.-J. Guchelaar

Prof. dr. H. Beukers

Promotiecommissie

Prof. dr. V.T.H.B.M. Smit

Prof. dr. D.D. Breimer

Prof. dr. A.H.L.M. Pieters (Universiteit Utrecht)

Prof. dr. T. Hankemeier

Dr. K.J.M. Schimmel

Een persoonlijk voorwoord

Een jongmens heeft z'n HBS-B diploma op zak en zich zojuist ingeschreven voor de studie farmacie in Leiden. Hij zit op een studentenkamer met een vijftiental aankomende eerstejaars en krijgt van ouderejaars voorlichting over de studie. De prof is er ook bij. Die zegt dat we een farmacopee moeten aanschaffen. Er is net een nieuwe uitgave verschenen. Het boek is onmisbaar bij de studie, vooral na het kandidaatsexamen.

De inmiddels wat oudere student doet mondeling tentamen farmaceutische chemie en is benieuwd wat de prof zal gaan vragen. Hij krijgt een ontwerptekst van een nieuw, hem onbekend, geneesmiddel voor de farmacopee voorgelegd met de vraag om daar commentaar op te leveren.

De apotheker staat op eigen benen in een ziekenhuisapothek. Hij verdiept zich in de werking en de eigenschappen van een tweetal technetiumgeneratoren, de ene gemaakt uit radioactief splijtingsmateriaal en de andere van fusiemateriaal. Welke langlevende radioactieve verontreinigingen zijn niet toelaatbaar? Is er al een farmacopee-monografie en zo niet, zal hij die ontwerpen?

De oudere apotheker is met ordners vol conceptteksten op reis naar Straatsburg om bij te dragen aan de totstandkoming van de Europese farmacopee.

De gepensioneerde apotheker verdiept zich in het werk van zijn voorgangers. Wat ging aan de Europese farmacopee vooraf?

Dit proefschrift is een eerbetoon aan de personen die de Nederlandse farmacopees samenstelden en een uiting van waardering voor hen die de teksten royaal van commentaar voorzagen.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	9
2	Inhoud van farmacopees	27
3	Context van de Nederlandse farmacopees	57
4	Natuurwetenschap tot 1860	73
5	Farmacopee en wetenschap van 1860 tot 1920	87
6	Farmacopee en wetenschap van 1920 tot 1970	103
7	Farmacopee en analytische scheikunde van 1850 tot 1970	145
8	Onderzoek van geneesmiddelen	167
9	Bereiding van geneesmiddelen	191
10	Vergelijking van monografieën	227
11	Samenvatting en conclusie	263
12	Summary	269

Bijlagen

1	Nationale en Nederlandse farmacopees	277
2	Leden van Farmacopee-commissies	287
3	Lijst met tabellen	291
4	Lijst met afkortingen	293
5	Bibliografie	295
6	Curriculum vitae	311
7	Dankbetuiging	313

1. Inleiding

1.1. De farmacopee: voorschriftenboek voor geneesmiddelen

Geneesmiddelen hebben altijd volop in de belangstelling gestaan. Dat is niet alleen het geval in ons land of slechts in onze tijd, het is van alle tijden. Ze dienen om de kwalen waar mens en dier aan lijden te bestrijden en ongemakken te verhelpen. Aan de toepassing van geneesmiddelen gaat echter een traject vooraf dat bij velen onbekend is. Eerst moeten de werkzame stoffen worden gewonnen uit planten, dieren en delfstoffen of gemaakt worden in laboratoria. Dan volgt de samenstelling tot een toedieningsvorm, tablet of capsule, zalf of crème, zetpil of injectie. Na de bereiding volgen controlehandelingen en kan het geneesmiddel in een verpakking aan de patiënt verstrekt worden. Sinds de tweede helft van de twintigste eeuw beoordeelt een overheidsinstantie, in Nederland het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), geneesmiddelen die door fabrikanten in de handel worden gebracht. De fabrikant moet daartoe voor elk afzonderlijk geneesmiddel aantonen dat kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid aan de gestelde voorwaarden voldoen. Kwaliteitseisen staan beschreven in de Europese Farmacopee of zijn, in het geval van nieuwe stoffen, daarvan afgeleid. Veiligheid en werkzaamheid dienen via proeven op dieren en mensen aangetoond te worden. Daarvoor is onderzoek nodig, aanvankelijk bij een aantal diersoorten, vervolgens bij de gezonde mens en tenslotte bij patiënten. De Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) gaat na of de onderzoeken correct zijn uitgevoerd en getrouw zijn weergegeven. Daarnaast controleert zij of de fabrikant voldoet aan de normen van goede fabricage-praktijken. Indien aan alle eisen voldaan is, volgt registratie. Hetgeen op recept van een arts uit de apotheek wordt meegegeven is dus het eindpunt van een lang proces. Een apotheker mag in zijn apotheek voor zijn eigen patiënten geneesmiddelen bereiden zonder dat registratie bij het voornoemde College nodig is, de inspectie houdt daar uiteraard ook toezicht op.

Zoals het thans is geregeld ging het tot in de zestiger jaren van de twintigste eeuw niet. De Wet op de geneesmiddelenvoorziening¹ van 1958, die de voorgaande uit 1865 stammende wet verving, werd in 1963 van kracht. In 1965 kwam de Europese richtlijn voor wetgeving

¹ 'Wet op de geneesmiddelenvoorziening', *Staatsblad* 28 juli 1958, nr. 409

over geneesmiddelen² tot stand, terwijl in 1964 het verdrag tot het samenstellen van een Europese Farmacopee werd gesloten³. In de jaren daarvoor bestond geen wetgeving voor geneesmiddelen die in fabrieken werden gemaakt, maar waren er slechts wetboeken die de afspraken tussen artsen en apothekers vastlegden.

Dit proefschrift handelt over de officiële voorschriften voor geneesmiddelen die door de Nederlandse overheid in voorgaande eeuwen werden vastgesteld. De bescherming van de gezondheid van zijn burgers was voor stedelijke en nationale bestuurders door de eeuwen heen een belangrijke taak⁴. Reeds in de Middeleeuwen traden stadsoverheden op tegen vervalsing en bederf van voedsel. De verspreiding van besmettelijke ziekten werd bestreden door reizigers buiten de poort in quarantaine te houden. Ook voor geneesmiddelen kwamen regels om de veiligheid en werkzaamheid ervan te waarborgen. De middelen voorgeschreven door een arts en bereid door een apotheker moesten gebaseerd zijn op goede onderlinge afspraken. Overheden wilden dat deze vastgelegd en bindend verklaard werden.

Geneesmiddelen, in het huidige spraakgebruik zegt men vaak medicijnen, behoren zorgvuldig te worden bereid en gebruikt. Te veel kan tot vergiftiging leiden, te weinig tot ontbreken van werking, zodat de patiënt er geen baat bij heeft. In de oudheid ging de arts zelf op zoek naar geneeskrachtige substanties, meestal planten, soms ook dierlijke producten en mineralen. Er zijn berichten dat er in de vroege Middeleeuwen in het Midden-Oosten en Europa reeds zelfstandige apothekers waren, gespecialiseerd in kruiden. In 1224 vaardigde de Duitse keizer Frederik II von Hohenstaufen een edict uit dat de beroepen van artsen en apothekers gescheiden moesten worden⁵. Het verhaal gaat dat hij deze maatregel nam nadat hij door een fout van zijn lijfarts bijna vergiftigd was⁶. Deze beroepenscheiding werd gaandeweg in heel Europa ingevoerd. Sedert dien kiest de arts het medicijn en schrijft het recept met de bestanddelen. Daarna zorgt de apotheker voor de juistheid van de bestanddelen, controleert de hoeveelheden, maakt het volgens het voorschrift klaar, overhandigt het bereide product aan de patiënt en vertelt hem hoe het gebruikt moet worden. Bij het vermoeden van een te hoge dosering of een vergissing, neemt de apotheker contact op met de arts.

Het zal duidelijk zijn dat de arts er zeker van wil zijn dat de apotheker het door hem bereide medicijn precies volgens recept, het voorschrift, aflevert aan de patiënt. Daartoe kunnen zij beiden van te voren afspraken maken. In een plaats waar meerdere artsen en

² 'Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten', *EUR-Lex*, Document 31965L0065

³ 'Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee', 22 juli 1964, *Tractatenblad* 1964, nr. 115

⁴ Porter, R. (ed.), *The Cambridge Illustrated History of Medicine* (Cambridge University Press 2004), 26, 39

⁵ Vogelenzang, E.H., "Farmacie", in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949), 599

⁶ Algra-van der Schaaf, M.A.W., *Mens en Medicijn. Geschiedenis van het geneesmiddel* (Amsterdam: Meulenhoff 2000), 158

apothekers zijn kunnen er uiteenlopende afspraken bestaan die tot misverstand kunnen leiden, zoals blijkt uit de volgende uitspraak, toegeschreven aan Nicolaes Tulp^{7,8}, geneesheer en later ook burgemeester van Amsterdam: ‘Juist nu⁹ was in hooge mate het bezwaar gevoeld, dat er eenheid van uitvoering ontbrak bij de bereiding der geneeskundige voorschriften, ten gevolge van het raadplegen, zoowel door de geneesheeren als de apothekers, van verschillende handboeken en buitenlandsche Pharmacopeeën.’ Vanaf het einde van de 15^e eeuw waren er in toonaangevende Europese steden reeds officiële voorschriftenboeken voor geneesmiddelen¹⁰. Dat Nicolaes Tulp een dergelijk initiatief nam was dus niet nieuw. Hij slaagde er in om de *Pharmacopoea Amstelredamensis*, na uitvoerig overleg met de geneesheren van de stad en enkele vooraanstaande apothekers, in 1636 door het stadsbestuur in te laten voeren, waarmee ‘een einde werd gemaakt aan de verwarring in Nederland bij het voorschrijven van geneesmiddelen en de afhankelijkheid van buitenlandsche voorschriftenboeken’¹¹, aldus Van der Wielen in zijn herdenkingsartikel in 1936. Hij tekende daarbij aan dat ‘de betekenis eener Pharmacopee voor geneesheer en apotheker thans tenminste even groot [is] als 300 jaar geleden’.

Het Amsterdamse voorschriftenboek, ofwel de farmacopee voor apothekers en artsen, bevatte beschrijvingen van kruiden en stoffen, waaronder ook nieuwe tropische kruiden. Samengestelde middelen werden gestandaardiseerd en de benodigde hoeveelheden van verschillende medicijnen vermeld. Het stadsbestuur legde het voorschriftenboek verplichtend op aan geneesheren en apothekers. Voor de laatstgenoemden en hun leerlingen fungeerde het voorschriftenboek ook als hand- en leerboek.

Weliswaar was deze farmacopee uitsluitend in de stad Amsterdam van kracht, maar dit voorschriftenboek en latere herziene edities hadden een dermate grote invloed op andere in Nederland uitgegeven stadsfarmacopees, dat gesproken kan worden van een nationale invloed van deze stadsfarmacopee. Daems¹² publiceerde in 1935 een omvangrijk overzicht van stadsfarmacopees die tot aan 1800 uitgegeven waren. De eerste echt nationale farmacopee, niet alleen voor steden maar ook geldend op het platteland, verscheen in 1805, de *Pharmacopoea Batava*, in 1807 gevolgd door de *Bataafsche Apotheek*, de Nederlandse vertaling ervan. Deze was blijkens het voorwoord grotendeels gebaseerd op de herziene

⁷ Stoeder, W., *Geschiedenis der Pharmacie in Nederland* (Amsterdam: Schie-pers 1891; facsimile Schiedam: Interbook International 1974), 78

⁸ Stoeder, W., “Onze Pharmacopeeën”, (Voordracht) *Pharmaceutisch Weekblad* 26 (1889) bijlage bij nummer 22

⁹ Tijdens de pestepidemie die in Amsterdam in 1635 woedde.

¹⁰ Wittop Koning, D.A., *Compendium voor de Geschiedenis van de Pharmacie van Nederland* (Lochem Gent: De Tijdstroom 1986), 56

¹¹ Wielen, P. van der, “De eerste Nederlandsche Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 73 (1936) 545-564

¹² Daems, W.F., “Onze Nederlandsche Pharmacopeeën”, *Pharmaceutisch Weekblad* 72 (1935) 1078-1101

uitgave van de *Pharmacopoea Amstelodamensis Nova*, ofwel de nieuwe *Amsterdamsche Apotheek*, uit 1792. De doelstelling van de nationale farmacopee bleef gelijk, namelijk de vermindering van velerlei gevaar voor lijders¹³. Vanaf 1967 wordt de *Europese Farmacopee* samengesteld, die de rol van nationale farmacopees in deelnemende landen vrijwel geheel heeft overgenomen¹⁴.

1.1.1. Inhoud van de farmacopee

Het is nodig om nader te bezien wat een nationale farmacopee inhield. De farmacopee was en is nog steeds een boekwerk waarin geneesmiddelen staan beschreven, zowel zelfstandige stoffen als bereidingen, samengesteld met die stoffen. Bij de beschrijving gaat het niet om de werking op het menselijk of dierlijk organisme, maar om de chemische en fysische eigenschappen van de beschreven substanties en preparaten. Vooraanstaande artsen en apothekers stelden op verzoek van de nationale overheid het voorschriftenboek samen. De wetenschap die de kennis over de bereiding en het onderzoek van geneesmiddelen verwerft, wordt farmacie genoemd. Vogelenzang definieerde dit vakgebied aldus: 'Farmacie is wetenschap, die langs fysische, chemische en biologische weg biologisch werkzame stoffen bestudeert en de als geneesmiddel geschikte stoffen bruikbaar maakt voor toepassing'¹⁵. De werkzame stoffen kunnen afkomstig zijn van mineralen, planten, dieren en micro-organismen. Daarnaast zijn er aan het eind van de negentiende eeuw nieuwe synthetische stoffen bijgekomen en in de twintigste eeuw biotechnologische producten. Het voor toediening geschikt maken van werkzame stoffen heet artsennijbereidkunde en de vaardigheid om geneesmiddelen kleinschalig in de apotheek te bereiden artsennijbereidkunst. De grootschalige fabricage wordt farmaceutische technologie genoemd.

De farmaceutische wetenschap kent vele facetten. Enerzijds gaat het om het verwerven van kennis over de werking van het geneesmiddel op het lichaam, anderzijds ook over eigenschappen van substanties van allerlei aard en van preparaten. Een belangrijke tak van deze wetenschap is het ontwikkelen van bereidings- en onderzoeksmethoden. Vaak toegepaste middelen kunnen met een bereidingsvoorschrift in een zogenaamd formularium of codex bijeengebracht worden door een collectief van apothekers en artsen. De farmacopee is echter een speciaal voorschriftenboek, het is namelijk 'een officieel van staatswege uitgegeven handboek met voorschriften voor de bereiding van geneesmiddelen en de vereisten waaraan zij moeten voldoen'¹⁶. De vereisten hebben te maken met kwaliteit en

¹³ *Bataafsche Apotheek* (Amsterdam: Allart 1807), 4

¹⁴ "Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee", *Tractatenblad* (1966) nr. 115

¹⁵ Vogelenzang, E.H., "Farmacie", in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949), 597

¹⁶ Van Dale *Groot woordenboek van de Nederlandse taal* (Antwerpen Utrecht: Van Dale Lexicografie 2015)

veiligheid, die met fysische, chemische en biologische methoden moeten worden vastgesteld. Er is speciale wetgeving nodig om de voorschriften van de farmacopee vast te stellen en in te voeren. De Minister met de politieke verantwoordelijkheid voor de volksgezondheid autoriseerde elke nieuwe uitgave van de farmacopee. Daarmee verleende hij kracht van wet aan de tekst. Dit voorschriftenboek werd daarom in vorige eeuwen ook wel artsenijwetboek genoemd. Het behoort tot de categorie technisch-wetenschappelijke regelgeving¹⁷. De farmacopee bestaat ten behoeve van de burgers, meestal patiënten, maar de doelgroepen zijn praktiserende artsen en apothekers in hun onderscheiden rollen als opdrachtgevers en uitvoerders, ofwel voorschrijvers en bereiders.

Met ingang van 1966, het jaar waarin het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee in Nederland werd geratificeerd, fungeerde de farmacopee ook als de officiële standaard voor industrieel bereide geneesmiddelen^{18 19}.

1.1.2. Betekenis van de Nederlandse farmacopee

De Nederlandse farmacopee was een bij wet vastgesteld voorschriftenboek voor de bereiding en het onderzoek van geneesmiddelen. De overheid zag daartoe redenen die te maken hadden met het belang van zieken, het voorkomen van bederf, het vermijden van schadelijke (neven)producten en de eenduidigheid en betrouwbaarheid van de middelen²⁰. Het boek bevatte beschrijvingen van geneesmiddelen en hulpstoffen met eisen waaraan ze moesten voldoen. Bij elke nieuwe uitgave volgde aanpassing aan verworven inzichten volgens de stand van de wetenschap. Ook de benodigde middelen en methoden voor het onderzoek van geneesmiddelen stonden hierin vermeld. Daarnaast werden ook zaken voor de dagelijkse praktijk geregeld. Belangrijke geneesmiddelen moesten in elke apotheek in voorraad zijn, de artikelbeschrijvingen waren daartoe al dan niet voorzien van een merkteken. Van sterk werkzame, in te hoge dosering giftige, geneesmiddelen stond de maximale dosering per keer en per dag opgegeven.

Het ligt voor de hand dat de farmacopee ook van grote betekenis was voor de opleiding tot apotheker en zijn medewerkers, en apotheekhoudende artsen. Zij – artsen wellicht wat minder – moesten de farmacopee grondig kennen en begrijpen. ‘Wat de bijbel is voor de dominee, is de farmacopee voor de apotheker’, was destijds een geveleugeld gezegde. Urdang²¹ gaf daarbij, in zijn voordracht in Geneve bij het verschijnen van de Eerste Editie van de

¹⁷ Wouters, L.J.M., *Wet op de Nederlandse Farmacopee* (129-I; Zwolle: Tjeenk Willink 1989), 467

¹⁸ Vogelenzang, E.H., “De Nederlandse Farmacopee 1966”, *Pharmaceutisch Weekblad* 102 (1967) 3

¹⁹ “Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee”, *Tractatenblad* (1966) nr. 115, 17, 18

²⁰ Faber, J.S., “De betekenis van de farmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 116 (1981) 1153-1158

²¹ Urdang, G., “The development of Pharmacopoeias. A Review with Special Reference to the Pharmacopoea Internationalis”, *Bulletin World Health Organization* 4 (1951) 577

Internationale Farmacopee in 1951, als commentaar dat een belangrijk verschil is dat de inhoud van de bijbel onveranderlijk is, maar farmacopee daarentegen bij elke uitgave aan verandering door de wetenschap onderhevig is.

1.1.3. Farmacopee-commissies

De overheid wees de personen aan die de farmacopee moesten samenstellen. In de negentiende eeuw geschiedde dit op ad-hoc basis per uitgave. In 1899 benoemde de minister belast met de portefeuille volksgezondheid, na herhaald verzoek van de beroepsverenigingen voor de farmacie en de geneeskunde een vaste commissie²² bestaande uit tien leden, geneeskundigen, plantkundigen, scheikundigen, farmaceuten en een inspecteur van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid²³. Begin negentiende eeuw waren de commissies samengesteld geweest uit praktiserende artsen en hoogleraren in de geneeskunde en de scheikunde, vanaf de tweede helft van die eeuw uit hoogleraren farmacie en chemie en enkele praktiserende apothekers en artsen. Deze verandering had zowel te maken met de grote vorderingen bij de exacte wetenschappen als met de academisering van het onderwijs in de geneeskunde en de farmacie²⁴.

Een karakteristiek voorbeeld van de opdracht aan de commissie is de tekst die te vinden is op bladzijde III van de nieuwe *Nederlandsche Apotheek*, ofwel de Nederlandse vertaling van de in het Latijn gestelde tekst van de *Pharmacopoea Neerlandica Altera*.

‘Bij Zijner Majesteits besluit van 1 Maart 1867, no 77, werd eene commissie benoemd, aan welke werd opgedragen: “de vervaardiging van een Supplement op de Pharmacopoea Neerlandica en de Nederlandsche Apotheek” waarin het bedoelde artsienijmengkundige formulierboek zou worden gewijzigd en aangevuld overeenkomstig den tegenwoordigen staat der wetenschap. (. . .). Op 16 mei 1867 werd dit besluit na eenstemmig verzoek van de commissieleden gewijzigd in ‘een *nieuwe Pharmacopoea*’²⁵.

De zinsnede ‘de tegenwoordige staat der wetenschap’ keerde in deze of soortgelijke bewoordingen terug in alle voorafgaande en volgende uitgaven van de farmacopee in deze eeuw, zoals bij voorbeeld in 1805: ‘het opstellen eener *Bataafsche Apotheek*, ten dienst van het gehele land, en ingerigt naar den tegenwoordigen staat der natuurkundige, maar vooral der scheikundige wetenschap’²⁶.

De staat der wetenschap blijkt dus de belangrijkste drijfveer te zijn tot het vervaardigen van nieuwe edities en het uitgeven van supplementen. Twee soorten vernieuwingen

²² Koninklijk Besluit van 8 maart 1899, nr. 13

²³ Wetten.overheid.nl/BWBR0020235/2006-10-05/0 (geraadpleegd op 28-09-2019)

²⁴ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 134

²⁵ *Nederlandsche Apotheek, tweede druk* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), III

²⁶ *Bataafsche Apotheek* (Amsterdam: Allart 1807) 1

zijn tekenen van de invloed van de wetenschap. Ten eerste de keuze van het te beschrijven geneesmiddelenarsenaal, welke middelen worden nieuw opgenomen en beschreven, welke kunnen vervallen. Ten tweede welke methoden van bereiding en onderzoek van geneesmiddelen moeten worden toegepast om de kwaliteit en veiligheid afdoende te waarborgen.

Met deze beide hoofdlijnen van de staat der wetenschap is de rode draad gegeven waarlangs de geschiedenis van de bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in Nederlandse farmacopees in dit proefschrift zal worden geschetst. De context van deze ontwikkelingen komt beknopt aan de orde. Die omvatten staatkundige en politieke omstandigheden, het wettelijke karakter van de farmacopee, en internationale samenwerking van overheden ter bescherming van de volksgezondheid.

1.1.4. Titel van dit proefschrift

In 25 september 1907 sprak Dr. L. van Itallie bij de aanvaarding van het hoogleraarsambt in de artsenijsbereidkunde aan de Universiteit van Leiden een rede uit met de titel 'de vermeerdering onzer kennis omtrent geneesmiddelen in de negentiende eeuw'²⁷. Het jaar 1907 valt halverwege de periode van 1851 tot 1966 waarin de Nederlandse farmacopees verschenen, die het onderwerp van dit proefschrift vormen. Van Itallie keek niet alleen terug, maar durfde ook te schetsen wat de wetenschap nog in petto had. Hij bracht inzichten naar voren die in de twintigste eeuw inderdaad op de wetenschappelijke onderzoek agenda kwamen, zoals de relatie tussen de structuur van de werkzame substantie en de werking ervan op het lichaam. Hij sprak over de chemische wisselwerking tussen cellen en de farmacodynamische werking van geneesmiddelen. Ook stelde hij vast dat het onderzoek naar de chemische structuur van alkaloiden van invloed was op het ontwerpen van synthetische chemische geneesmiddelen. Hij voorzag eveneens een belangrijke rol voor de fysische chemie.

1.2. Doel en vraagstelling

De farmacopee geeft standaarden om de kwaliteit en veiligheid van geneesmiddelen te waarborgen. Daarmee is het een technisch-wetenschappelijk boekwerk, dat van betekenis is voor artsen en apothekers die respectievelijk geneesmiddelen voorschrijven, bereiden en onderzoeken. De achtereenvolgende farmacopee-commissies selecteerden de geneesmiddelen die beschreven dienden te worden. Ongetwijfeld waren dat de belangrijkste en meest voorgeschreven middelen. De farmacopee gaf echter geen beschrijving van de farmacotherapeutische eigenschappen. Alleen de kenmerken van de uitgangsmaterialen

²⁷ Itallie, L. van, *De vermeerdering onzer kennis omtrent geneesmiddelen in de 19e eeuw* (Rede) (Leiden: Van Doesburgh 1907)

en de samenstelling en de bereidingswijze van de preparaten stonden vermeld. Het doel was immers – en is nog steeds – om substanties en preparaten eenduidig te definiëren. De voorschriften van de farmacopee hebben kracht van wet.

1.2.1. Doel van deze studie

De ‘staat der wetenschap’ vormde het voornaamste motief om de farmacopee regelmatig te herzien. Het doel van deze studie is om na te gaan welke wetenschapsgebieden het betreft en welke wetenschappelijke vorderingen beslag kregen in Nederlandse farmacopees. Daarbij wordt eveneens gelet op de omvang en het tempo ervan, evenals op de factoren die daarop van invloed waren.

1.2.2. Onderzoeksvragen

1. Welke wetenschappelijke vorderingen zijn aan te wijzen in de Nederlandse farmacopees die tussen 1851 en 1966 zijn uitgegeven? Daartoe zal de vooruitgang van de wetenschap in de negentiende en twintigste eeuw, voor zover dit van invloed was op de farmacopee, belicht worden.
2. Welke niet-wetenschappelijke factoren beïnvloedden de herziening van de uitgaven van de Nederlandse farmacopee?

1.2.3. Wetenschapsgebieden

Wetenschappen die van betekenis zijn voor de samenstelling van de Nederlandse farmacopees zijn, in volgorde van belang: scheikunde, biologie, natuurkunde en wiskunde. De vooruitgang in de geneeskunde zowel als de farmacie berust op de voornoemde basiswetenschappen. Wat betreft de geneeskunde zijn daartoe vooral de fysiologie en de farmacologie onderwerp van bestudering. De keuze van in de farmacopee te beschrijven geneesmiddelen is hiervan het rechtstreekse gevolg. In de farmacie komen de voornoemde basiswetenschappen te samen in een op geneesmiddelen gericht wetenschapsgebied, met als praktische toepassing de beknopte beschrijving van het onderzoek en de bereiding van geneesmiddelen in de farmacopee.

Deze studie richt zich voor het beantwoorden van de onderzoeksvragen in de eerste plaats op de scheikunde, het vakgebied dat zowel voor het bereiden als het onderzoeken van geneesmiddelen van wezenlijk belang is. De grootste ontwikkelingen daarin vonden plaats in de negentiende eeuw, de theoretische onderbouwing ervan, met name door de fysische chemie, in de twintigste eeuw.

Biologische wetenschappen nemen de tweede plaats in. Zij omvatten plantkunde, dierkunde en microbiologie. Biotechnologie, met uitzondering van de fermentatietechnologie,

had in de periode tot 1966 in beperkte mate betekenis voor de farmacopee. Natuurkunde en wiskunde waren wel van belang, met name voor het verrichten en interpreteren van metingen. De instrumenten die daarvoor nodig waren, krijgen aandacht bij de bepalingsmethoden van geneesmiddelen.

Binnen de genoemde wetenschappen zijn het vooral onderzoeksmethoden die het meest in het oog springen: scheikundige analyse, meting van fysische constanten, macro- en microscopische waarnemingen en biologische waardebepalingen.

Een belangrijk facet van de invloed van de wetenschap op de samenstelling van de farmacopee zijn de veranderingen in het arsenaal aan geneesmiddelen. Begin negentiende eeuw worden proeven met geneesmiddelen op mensen en dieren beschreven, met name door de toepassing van zuivere stoffen gewonnen uit biologisch materiaal en nieuwe, gesynthetiseerde geneesmiddelen. Daarnaast oefende vanaf de tweede helft van de negentiende eeuw de verandering van gasthuizen met een verzorgingsfunctie naar ziekenhuizen met een behandel functie, met name voor chirurgische ingrepen, eveneens invloed uit op het assortiment geneesmiddelen.

1.3. Bronnen

1.3.1. Farmacopees in Nederland verschenen voor 1850

Amsterdam was in 1636 de eerste stad met een farmacopee, de *Pharmacopoea Amstelredamensis*. In 1792 verscheen daarvan voor de tweede maal een sterk herziene uitgave, die leidend werd voor de samenstelling van de eerste nationale farmacopee, de *Bataafsche Apotheek*. Vele steden volgden het voorbeeld van Amsterdam, zie daartoe de overzichtswerken van Daems²⁸ en Wittop Koning²⁹. Deze publicaties behandelen voornamelijk de boekgeschiedenis, en geven slechts marginaal aandacht aan de inhoud. Bierman³⁰ besteedde in haar boek *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* uit 1988, naast veranderingen in de beroepsuitoefening, ook aandacht aan de in de negentiende eeuw in Nederland verschenen nationale farmacopees. In tegenstelling tot Daems en Wittop Koning ging zij wel in op de inhoud ervan. Zij beschreef daarbij, binnen de ruimte van één hoofdstuk, de wetenschappelijke vorderingen in de negentiende eeuw, met het accent op de eerste helft ervan. Daarentegen is dit proefschrift vrijwel uitsluitend gericht op de wetenschappelijke vorderingen in Nederlandse farmacopees. Het pakt de draad op wanneer de *Pharmacopoea*

²⁸ Daems, W.F., "Onze Nederlandsche Pharmacopeeën", *Pharmaceutisch Weekblad* 72 (1935) 1078-1101

²⁹ Wittop Koning, D.A., *Compendium voor de Geschiedenis van de Pharmacie van Nederland* (Lochem Gent: De Tijdstroom 1986), 56-70

³⁰ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 127-162

Neerlandica in 1851 verschijnt, die later, na het verschijnen van nieuwe uitgaven, de eerste uitgave genoemd zal worden.

Primaire bronnen zijn de farmacopees verschenen in de periode van 1851 tot 1966, dus de Eerste tot en met de Zesde uitgave met supplementen en volgende drukken. Waar nuttig of nodig worden ook de nationale uitgaven van vroegere datum in de beschouwingen betrokken, soms ook de uitgaven die vanaf 1971 verschenen, maar op Europese leest zijn geschoeid. Van groot belang zijn commentaren op de farmacopee die in meerdelige boekwerken werden uitgegeven. Ook leer- en handboeken zijn geraadpleegd om inzicht te krijgen in de stand der wetenschap in een bepaalde periode. Artikelen uit voornamelijk Nederlandstalige tijdschriften rond de tijd van verschijnen van nieuwe edities van de farmacopee bieden eveneens een schat aan informatie.

Verslagen van de beraadslagingen van de commissies die de farmacopees samenstelden zijn niet in het Nationaal Archief gevonden. Een enkele maal is een korte mededeling te vinden in verenigingsorganen, het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en het *Pharmaceutisch Weekblad*. Vergaderingen van de commissie vonden naar verluid plaats aan huis bij een van de leden³¹. De commissies legden in het voorwoord, voorbericht of inleiding van de uitgave van de farmacopee verantwoording af van het gevoerde beleid. In voordrachten bij vergaderingen van apothekers en artsen spraken de commissieleden wel over hun werkzaamheden en de keuzes die zij hadden gemaakt. Opvattingen over het beleid van de commissie konden ook blijken uit de bespreking van nieuw verschenen buitenlandse farmacopees, waarin de referent de verschillen in opvatting en beleid markeerde, in het midden latend of dit een persoonlijk of een commissoriaal standpunt was.

Secundaire bronnen zijn artikelen uit compendia, handboeken en tijdschriften specifiek gericht op de natuurwetenschappen. Overzichten zijn vooral van belang om de ontwikkelingen in een tijds kader te kunnen plaatsen. Over deelgebieden uit de natuurwetenschap en de geneeskunde bestaan monografieën en themanummers van tijdschriften die waardevolle informatie bevatten, enkele ervan zelfs met dateringen van vondsten in tabelvorm.

Wat betreft de stand van de wetenschap in de periode waarin de farmacopee werd samengesteld is gekozen voor inzichten die in Nederlandse boeken en tijdschriften tot uiting komen, zonder overigens af te zien van literatuur uit omliggende landen. In de Nederlandse vakbladen verschenen op ruime schaal referaten van onderzoeken gepubliceerd in buitenlandse tijdschriften.

³¹ Teijgeler, C.A., mondelinge mededeling



Boekruggen van farmacopees. Van links naar rechts: Latijnse uitgave 1851; Nederlandse uitgave 1871; Nederlandse uitgave 1940; Nederlandse uitgave 1966. Het boek uit 1851 is gebonden in leer.

1.3.2. Primaire bronnen

De volgende tabel 1.1. geeft een opsomming van de in Nederland verschenen nationale farmacopees. Op de eerste drie uitgaven – ook de term editie wordt gebruikt – volgden geen supplementen. In de negentiende eeuw gaf het Departement Rotterdam van de Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Pharmacie supplementen op de vigerende farmacopee uit, die geen wettelijk karakter droegen (zie § 2.6.). Op de Vierde en Vijfde uitgaven werden supplementen uitgegeven die wel een officiële status hadden. Van beide genoemde edities verschenen nieuwe drukken. De Zesde uitgave kende geen supplementen, wel twee drukken. Een bijzondere situatie deed zich voor in de oorlogsjaren. De farmacopee-commissie gaf mededelingen uit met direct ingaande bindende kracht, zoals blijkt uit het hierna volgende citaat³²:

‘De Pharmacopee-Commissie heeft, in verband met de ongunstige voorraadpositie van sommige vetten en oliën, een tijdelijk supplement op de Pharmacopee samengesteld, dat in het begin van dit jaar in werking getreden is. Er doen zich echter steeds meer gevallen voor, dat bepaalde geneesmiddelen of grondstoffen ter bereiding daarvan, ontbreken en moeten vervangen worden. Heruitgeven van supplementen eischt echter te veel tijd, om in vele gevallen tijdig wijzigingen in de bestaande Pharmacopee-voorschriften te geven.

De waarnemend Secretaris-Generaal van het Departement van Sociale Zaken heeft, in verband daarmee, de Pharmacopee-Commissie tijdelijk gemachtigd, wijzigingen en

³² Os, D. van, L.M. v.d. Berg, “Pharmacopee-Commissie”, *Pharmaceutisch Weekblad* 78 (1941) 422-423

Tabel 1.1. In Nederland verschenen nationale farmacopees

Jaartal	Titel in brontaal	Titel in vertaling	Brontaal	Vertaling
1805	Pharmacopoea Batava	Bataafsche Apotheek	Latijn	Nederlands
1807	Pharmacopoea Belgica		Latijn	Nederlands
1823		Nederlandsche Apotheek		Frans
1826				
1829	Pharmacopee Belgique	Nederlandsche Apotheek	Latijn	Nederlands
1851	Pharmacopoea Neerlandica		Latijn	Nederlands
1871	Pharmacopoea Neerlandica, Editio altera	Nederlandsche Apotheek, tweede druk	Latijn	Nederlands
1889	Pharmacopoea Neerlandica, Editio tertia	Nederlandsche Pharmacopee, derde uitgave	Latijn	Nederlands
1894	Pharmacopoea Neerlandica, Editio tertia II	Nederlandsche Pharmacopee, derde uitgave, tweede druk	Latijn	Nederlands
1905	Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave	Pharmacopoea Neerlandica Editio quarta	Nederlands	Latijn
1910	Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave, 1e Supplement		Nederlands	Latijn
1914	Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave, 2e Supplement		Nederlands	Latijn
1915	Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave, tweede druk		Nederlands	Latijn
1918	Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave, 3e Supplement		Nederlands	Latijn
1926	Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave		Nederlands	
1934	Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave, 1e Supplement	Pharmacopoea Neerlandica Editio quarta II	Nederlands	
1939	Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave, 2e Supplement		Nederlands	
1940	Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave, tweede druk		Nederlands	
1940	Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave, tweede druk, tijdelijke Supplement		Nederlands	
1941–6	Nederlandsche Pharmacopee, Mededeling I- XII	(zie toelichting in de tekst)	Nederlands	
1951	Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave, derde druk		Nederlands	
1958	Nederlandsche Pharmacopee, Zesde uitgave		Nederlands	
1966	Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave, tweede druk		Nederlands	
1971	Nederlandse Pharmacopee, Zevende uitgave, deel I		Engels/Frans	Nederlands
1973	Nederlandse Pharmacopee, Zevende uitgave, deel II		Engels/Frans	Nederlands
1978	Nederlandse Pharmacopee, Achtste uitgave, deel I		Engels/Frans	Nederlands
1978	Nederlandse Pharmacopee, Achtste uitgave, deel II		Engels/Frans	Nederlands
1983	Nederlandse Pharmacopee, Negende uitgave (losbladig)		Engels/Frans	Nederlands

aanvullingen van de Pharmacopee te geven, welke bindend zullen zijn. Deze wijzigingen en aanvullingen zullen niet in afzonderlijke supplementen verschijnen, zooals tot nu toe geschied is, maar zullen als „Mededeelingen der Pharmacopee-Commissie” gepubliceerd worden in het Pharmaceutisch Weekblad en in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. Zij treden onmiddellijk bij publicatie in werking.

Namens de Pharmacopee-Commissie,

D. van Os, Voorzitter.

L. M. v. d. Berg, Secretaris.

Groningen, 22 April 1941’

Een andere bijzondere omstandigheid deed zich voor tussen 1971 en 1978. De Zevende uitgave van de *Nederlandse Farmacopee* bevatte de vertaling van monografieën uit de *Europese Farmacopee*, tegelijkertijd bleven monografieën uit de Zesde uitgave van niet in de Zevende uitgave beschreven stoffen van kracht. De Achtste uitgave van 1978 was geheel op Europese leest geschoeid.

1.4. Terminologie en begrippen

1.4.1. Nomenclatuur

De wijze van naamgeving van geneesmiddelen heeft in de anderhalve eeuw dat de Nederlandse farmacopees verschenen vele wijzigingen ondergaan. Ook is niet steeds onder dezelfde naam precies hetzelfde product met dezelfde samenstelling beschreven. Om vergelijking van de beschreven geneesmiddelen in de verschillende uitgaven mogelijk te maken, is in deze studie zo veel mogelijk de volgende werkwijze toegepast: de naam is steeds de Nederlandse naam zoals die werd gebruikt, of gebruikt is in de jongste uitgave van de farmacopee, zo nodig aangepast aan de naamgevingsregels van de Zesde uitgave. Op de nomenclatuur als zodanig zal in dit proefschrift niet worden ingegaan. Bierman beschreef de nomenclatuur in de eerste helft van de negentiende eeuw vanuit de toen vigerende wetenschappelijke inzichten³³. Van der Wielen³⁴ en van Arkel³⁵ hebben daar vanuit de Latijnse taalkunde aandacht aan besteed.

1.4.2. Soorten bereidingen, onderzoek

De woorden onderzoek en analyse worden ter vermijding van misverstand in deze studie uitsluitend gebruikt voor het laboratoriumonderzoek van geneesmiddelen en hulpstoffen.

³³ Bierman, *ibidem*, 135-138

³⁴ Wielen, P. van der, “De nomenclatuur der Nederlandsche Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 39 (1902) 157-166

³⁵ Arkel, C.G. van, “Beknopt overzicht van de geschiedenis der chemische nomenclatuur in verband met die van de Nederlandse Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 85 (1950) 714-719

Indien het gaat om de farmacopee en andere bronnen als boekwerk komen daarvoor de termen studie, beschouwing, bespreking of commentaar in de plaats.

De begrippen bereiding en onderzoek verdienen een nadere toelichting. In de onderscheiden uitgaven van de farmacopees zijn scheikundige, farmaceutische en galenische bereidingen te vinden. Onder scheikundige bereiding wordt verstaan de bewerking waarbij twee of meer stoffen bijeen worden gebracht om een reactie tussen de bestanddelen op gang te brengen, met het doel een of meer nieuwe stoffen te laten ontstaan. In deze definitie zijn bijkomende fysische bewerkingen als isolering, zuivering, destillatie, verdunnen en oplossen inbegrepen. In de vroege uitgaven van de farmacopee staan dergelijke bereidingen nog beschreven, in latere komen ze nauwelijks meer voor.

Een farmaceutische bereiding heeft niet tot doel nieuwe stoffen tot stand te brengen, maar een stabiel product, een mengsel, samen te stellen in een vorm die geschikt is om toe te dienen aan de patiënt of gebruiker. Tussenproduct en halffabricaat vallen ook onder dit begrip.

De term galenische bereiding wordt in navolging van Goddijn³⁶ gebruikt voor het maken van extracten, tincturen en dergelijke van substanties van biologische herkomst. Deze begripsomschrijving is beperkter dan in sommige andere landen en tijdperken. In de negentiende en twintigste eeuw was de term galenische bereiding in ons omringende landen ook in gebruik voor chemische processen om natuurstoffen te isoleren, farmaceutische bereidingen en grootschalige farmaceutische bewerkingen³⁷.

Het begrip onderzoek duidt op het met fysische, chemische of biologische middelen of methoden bepalen, meten of waarnemen en vastleggen van kenmerken en eigenschappen zoals identiteit, zuiverheid en gehalte van farmaceutische substanties.

1.4.3. Definitie van het begrip geneesmiddel

Het begrip geneesmiddel wordt in deze studie ruim geïnterpreteerd. In de eerste plaats overeenkomstig de definitie genoemd in de Geneesmiddelenwet van 2007, in de tweede plaats ook voor niet-therapeutisch werkzame substanties die nodig zijn bij de vervaardiging van een toedieningsvorm, ook wel hulpstoffen of excipientia, genoemd. Het begrip geneesmiddel was tot 1958 niet gedefinieerd in enige Nederlandse wet. Eind negentiende eeuw ontstond er jurisprudentie dat een stof of bereiding die beschreven stond in de farmacopee als geneesmiddel beschouwd diende te worden³⁸.

³⁶ Goddijn, W.A., "Farmacognosie" in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949), 606

³⁷ Wielen, P. van der, *De nieuwe Pharmacopee 1906. Algemene beschouwingen en de bereiding der galenische geneesmiddelen* (Dieren: Opwyrd's drukkerij, zonder jaartal), 25 (overdrukken uit *Pharmaceutisch Weekblad* 1906 en 1907)

³⁸ Haan, M.P. de, "Eenige beschouwingen over de Wet op de Artsenijbereidkunst" *Pharmaceutisch Weekblad* 19 (1882) nr 17

1.5. Korte inhoud van de volgende hoofdstukken

Hoofdstuk twee draagt een overwegend beschrijvend karakter. Het geeft beknopt weer wat de samenstellers in het voorwoord en de algemene regels beoogden en op welke wijze zij de farmacopee samenstelden. Daarna volgen enkele statistische gegevens over de monografieën, verdeeld naar soorten stoffen en preparaten. Tenslotte komt het assortiment beschreven geneesmiddelen aan de orde; wat kwam erbij, wat werd niet meer beschreven, met als het ware een spiegel van de vooruitgang in de farmacotherapie.

Het derde hoofdstuk gaat over de context van de farmacopee, allereerst staatskundige en politieke omstandigheden, vervolgens de betekenis van de farmacopee als wetboek, en tenslotte de internationale afspraken.

Hoofdstuk vier bespreekt na een uiteenzetting over de nieuwe wetenschap in de achttiende eeuw, de vorderingen van de natuurwetenschap tot 1860 in de vakgebieden die voor de farmacopee betekenis hebben, te weten scheikunde en plantkunde. Parallel daaraan wordt dat geïllustreerd met voorbeelden uit de farmacopees van die periode.

Het vijfde hoofdstuk geeft weer welke ontwikkelingen zich in de periode van 1860 tot 1920 voordeden in de scheikunde, vooral de organische en fysische chemie, vervolgens de plantkunde, waarin de chemie een steeds grotere rol ging spelen. En tenslotte, bepaald niet het minste, de opkomst van de microbiologie, die van grote betekenis werd voor de farmacie. Parallel hieraan staan weer voorbeelden uit de farmacopees van die periode beschreven.

Het zesde hoofdstuk behandelt de ontwikkelingen tussen 1920 en 1970. De algemene scheikunde ondergaat grote invloed door de nieuwe inzichten in de fysica over atoombouw, de fysische chemie levert de grondslag voor de analyse, en daarmee voor het onderzoek van geneesmiddelen. Orgaantherapie en hormonen vormen een geheel nieuwe therapeutische groep, biologische waardebepalingen een even zo nieuwe manier van onderzoek van geneesmiddelen.

Het zevende hoofdstuk is gewijd aan ontwikkelingen in de analytische chemie tussen 1850 en 1970, zowel kwalitatieve als kwantitatieve bepalingen, met voorbeelden uit de farmacopees en hand- en leerboeken over farmaceutische analyse.

In het achtste hoofdstuk komt het onderzoek van geneesmiddelen volgens de algemene en specifieke voorschriften van de farmacopee aan bod. Dit hoofdstuk sluit aan op de beschrijvingen uit het tweede hoofdstuk, maar past hier beter na de behandeling van de farmaceutische analyse in het zevende hoofdstuk.

In het negende hoofdstuk komen de verschillende typen bereidingen langs, voorzien van uitgewerkte voorbeelden. Ook enkele algemene monografieën worden behandeld: extracten, tabletten, gesteriliseerde geneesmiddelen. Gaandeweg werd er meer aandacht geschonken aan algemene aspecten van gelijksoortige bereidingen.

In hoofdstuk tien worden aan de hand van de vergelijking van enkele monografieën, die in alle uitgaven voorkomen, de vorderingen in de farmaceutische wetenschappen geïllustreerd. Het betreft Natriumchloride, Basisch Bismutnitraat, Digitalis en Opium³⁹.

Daarna volgt hoofdstuk elf met de samenvatting en de conclusie.

Tenslotte bevatten bijlagen bibliografische gegevens over de farmacopees, de namen van de leden van de farmacopee-commissies en de geraadpleegde literatuur.

³⁹ Het gebruik van een hoofdletter betekent dat niet de chemische stof of een reagens is bedoeld, maar de monografie of de substantie die voldoet aan de eisen van de monografie.

2. Overzicht van nationale farmacopees

2.1. Het stramien van de farmacopee

De farmacopee-commissies hanteerden een vast stramien voor de opbouw van het voorschriftenboek. De eerste bladzijden van de farmacopee bevatten een algemene tekst, meestal een voorwoord, algemene regels en algemene methoden. In het voorwoord deelde de commissie mee hoe zij de opdracht had uitgevoerd en gaf zij een toelichting op gemaakte keuzes. Daarna bood zij algemene regels die voor alle beschreven enkelvoudige stoffen en samengestelde producten waar nodig en mogelijk van toepassing waren. Tenslotte werden algemene methoden van bereiding en onderzoek van geneesmiddelen beschreven. In de achtereenvolgende uitgaven evolueerden vooral de laatstgenoemde onderdelen tot steeds uitgebreidere teksten.

De kern van elke farmacopee was, en is nog steeds, de beknopte beschrijving van enkelvoudige stoffen en samengestelde producten. Een beschrijving wordt een artikel of monografie genoemd. Een specifieke monografie betreft één stof of product, een algemene monografie handelt over een groep van aan elkaar verwante stoffen of toedieningsvormen.

De teksten van de onderscheiden voorwoorden en algemene regels zijn soms zeer omvangrijk. In dit hoofdstuk worden samenvattingen gegeven, waar mogelijk met behoud van de oorspronkelijke woordkeuze. Voor de aansluiting met de uitgaven van voor 1851 worden ook enkele relevante passages uit de farmacopees van 1807 en 1826 opgenomen.

De bibliografische gegevens van de nationale farmacopees staan vermeld in bijlage 1.

2.1.1. Apotheken uit 1807 en 1826

De samenstellers van de *Bataafsche Apotheek* begonnen hun voorwoord aldus:

‘Niemand zal ontkennen, dat ’s Lands bestuurders zorg moeten dragen, dat de winkels der Artsenijmengers behoorlijk zijn ingericht, en dat het uit dien hoofde noodzakelijk is, dat er eene *Verzameling van Artsenijmengkundige Voorschriften*, voor het gansche land ontworpen, en door wetten gehandhaafd wordt.’

Zij constateerden dat de bestaande voorschriften geen gelijke tred gehouden hadden met de uitbreiding der wetenschap. De *Amsterdamsche Apotheek* (1792) bevatte reeds de meeste voorschriften volgens de nieuwe scheikunde, maar andere steden waren achtergebleven.

Voor landelijke gebieden bestond geen enkele regeling. Er waren nog veel verschillen in het gemeenebest⁴⁰. ‘De ene artsenijsmenger gebruikte de *Amsterdamsche Apotheek*, een andere die uit Edinburgh. In verschillende winkels komen verschillende geneesmiddelen voor, die onder dezelfde naam zeer verschillende eigenschappen bezitten’. ‘Ter vermijding van velerlei gevaar voor lijders’ was eenheid nodig in voorschriften. De commissie merkte op dat Nederland een land is van kooplieden met veel reizigers en dat zij niet het slachtoffer dienen te zijn van nalatigheid van gebrek aan harmonisatie van voorschriften. De keuze van middelen die overbodig dan wel onontbeerlijk zijn kostte hen veel moeite: ‘Artsen verschillen van mening over de waarde van een geneesmiddel en staan lijnrecht tegenover elkaar, ook onder de beroemdste mannen van de kunst’.

De commissie stelde

‘dat alle voorschriften aan de ondervinding zijn getoetst, hetzij door redenering of door beproeving aan het ziekbed. Voorstellen tot verbeteringen van de zijde van de arts en de apothekers zijn mogelijk, mits voldoende bewezen. Het geneesmiddel moet voldoen aan de hoogst mogelijke eisen van zuiverheid, nauwkeurige wijze van bereiding, maar het belangrijkste is dat de werking en sterkte ervan tot genezing bijdraagt’.

De commissie die de *Pharmacopoea Belgica* van 1823 samenstelde, in 1826 als *Nederlandsche Apotheek* verschenen, constateerde dat moeilijke tijdsomstandigheden het uitgeven van een nieuwe apotheek belemmerden. In 1816 had de commissie de opdracht gekregen om de nieuwe uitgave samen te stellen op basis van de *Bataafsche Apotheek*, maar in de zuidelijke gewesten was, op enkele steden na, niet eerder een dergelijk boek verschenen. Reeds in 1820 werd het voorwoord geschreven, zodat enkele middelen die sedert dien in gebruik waren gekomen: ‘zoo als de morphine, een bestanddeel uit het heulsap, de strychnine, welke uit de kraansoogen wordt verkregen, maar vooral ook de quinine en cinchonine en derzelver middenzouten’ niet in deze Apotheek waren opgenomen. Deze middelen mochten niettemin door geneesheren worden voorgeschreven om door een ervaren artsenijsmenger te laten bereiden.

2.1.2. *Nederlandsche Apotheek* (1851): Voorwoord: “Aan den lezer”

Bij Koninklijk Besluit van 21 Augustus 1842 werd opdracht gegeven tot een ‘nieuw Artsenij-Wetboek, overeenkomstig de behoeften van onzen tijd en de jongste vorderingen der wetenschap’. De ingestelde commissie verklaarde dat het noodzakelijk is om van Staatswege wettelijke bepalingen te maken omtrent de wijze waarop de geneesmiddelen,

⁴⁰ Kennelijk had de Bataafsche Republiek in 1805 een meer federale dan nationale ordening. Zie daartoe Kloek, J., W. Mijnhardt, 1800: *Blauwdrukken van een samenleving* (Den Haag: Sdu uitgevers 2001), 32, 572

die in de artsenijwinkels voorhanden zijn, bereid moeten worden. Dergelijke regelingen moeten niet alleen volkomen zijn, maar ook aan de stand der wetenschap beantwoorden. Hoewel scheikundige termen zich moeilijk laten uitdrukken in het Latijn, is deze taal voor de 'kruidkunde' geschikter. 'Latijn is de taal voor het wereldburgerschap der wetenschap'.

De indeling is in hoofdlijnen gelijk aan die van de voorgaande uitgaven, de *Pharmacopoea Batava*, en *Belgica*. De eerste afdeling bevat een opgave van het zogenaamde 'Pharmaceutisch Materieel', ontleend aan de drie rijken der natuur, stoffen die door de apotheker worden gekocht en niet door hem worden bereid. De tweede afdeling vermeldt de scheikundige geneesmiddelen en de manier waarop zij moeten worden bereid, gezuiverd en bruikbaar gemaakt. De derde afdeling zijn de zogenaamde galenische of samengestelde geneesmiddelen met de bereidingswijze. De middelen uit de eerste en de tweede afdeling zijn gerangschikt volgens de wetenschappelijke inzichten betreffende de natuurlijke verwantschap van de substanties. Om de toegankelijkheid tot het boek te bevorderen is een alfabetisch register opgenomen. Wat betreft de benaming (nomenclatuur) van de beschreven artikelen wordt de regel gehanteerd dat de wetenschappelijke naam voorop gaat, gevolgd door oudere scheikundige of artsenijbereidkundige namen, alsmede synoniemen die ook gangbaar zijn. De beschrijvingen van planten en andere substanties zijn beknopt gehouden en beperken zich tot de kenmerken van deugdelijkheid die het onderscheid uitmaken met aanverwante of gelijkvormige planten en stoffen.

Scheikundige bereidingen zijn eveneens beknopt gehouden en voorzien van herkenningsmiddelen waaruit echtheid, zuiverheid en deugdelijkheid kunnen blijken. Om gevaar voor patiënten te vermijden is per artikel slechts één bereidingswijze opgegeven. Zij zijn ook voorzien van een diagnostische beschrijving, een zichtbaar kenmerk of een scheikundig herkenningsmiddel. Daartoe dienen chemische bruto formules met 'atomische verhoudingen'.

Per geneesmiddel is ook aangegeven of het in voorraad mag worden gehouden dan wel vers bereid moet worden. Sterk werkenden middelen (heroïca), vergiften zijn niet van een speciaal teken voorzien, evenmin is de maximale dosis opgegeven. De farmacopee is er niet om iets te bepalen aangaande de geneeskundige werking.

Om tot een keuze van te beschrijven middelen te komen heeft de commissie via de Minister verzocht aan de 'Provinciale Kommissiën van Geneeskundig Onderzoek en Toezicht' lijsten op te stellen van in gebruik zijnde geneesmiddelen. De voorstellen zijn gebaseerd op theorie en ervaring, met de nadruk op de laatste, en de omvang van het gebruik.

Er zijn synoptische tabellen opgenomen voor het sedert 1817 in gebruik zijnde farmaceutische gewicht en het metrieke stelsel.

Dagtekening: De eerste versie werd op 13 december 1845 weliswaar voltooid, maar niet uitgegeven. Na herziening op 13 december 1848 werd deze opnieuw aangeboden aan de Minister. Ondertekening door alle commissieleden.

2.1.3. *Nederlandsche Apotheek* (1871): Voorwoord: “Verslag, Voorbericht”

Verslag

De Commissie belast met de vervaardiging van een nieuwe *Pharmacopoea Neerlandica en Nederlandsche Apotheek* kreeg aanvankelijk de opdracht een supplement samen te stellen en de *Nederlandsche Apotheek* te wijzigen overeenkomstig de tegenwoordige stand der wetenschap. Zij diende, mede op grond van opmerkingen uit het werkveld, een verzoek in tot wijziging van het mandaat om in plaats van een supplement een nieuw boek samen te stellen. Belangrijkste argument van de commissie daarvoor was dat er in de uitgave van 1851 onnauwkeurigheden geslopen waren en vertaalfouten van Latijn naar Nederlands. Verder kon een supplement artikelen niet vervallen verklaren, terwijl daar wel de noodzaak toe werd gezien. De vraag naar een nieuwe farmacopee kwam van zeer kundige collegae. Ook in het buitenland was er na een periode van twintig jaar sprake van een nieuwe editie. De Commissie verlangde twee praktiserende geneesheren toe te voegen. De Minister verleende aan beide voorstellen zijn goedkeuring bij missive van 10 Mei 1867.

De Commissie bepleitte met succes bij de Minister om de farmacopeetekst niet in haar geheel aan de Kamer aan te bieden, maar slechts een wetsontwerp die de regering machtigde een nieuwe farmacopee uit te geven. Dan zou het eenvoudiger zijn kleine correcties aan te brengen.

Naar de mening van de commissie behoorde de farmacopee geen leerboek te zijn. Er stonden immers, anders dan vroeger, overal goede leer- en handboeken over farmacognosie en de bereiding van chemische en farmaceutische preparaten ter beschikking. De commissie paste dit principe niet al te streng toe, om geen breuk met het verleden te laten ontstaan. Chemische formules werden niet gegeven, want er was nog te weinig overeenstemming. De naamgeving bleef uit praktische belang zoveel mogelijk gelijk. ‘Ook hier mocht niet te veel aan den eisch der zuivere wetenschap worden geofferd.’

Voorschriften voor bereidingen zijn opgenomen indien de bereidingswijze invloed heeft op de samenstelling van het preparaat, of in geval een bereidingswijze uit de Eerste uitgave herziening behoefde, of bij opname van nieuwe preparaten met onderscheiden bereidingswijzen. Bij scheikundige preparaten worden zuiverheidseisen gesteld en de proeven aangegeven die gedaan moeten worden om de aanwezigheid van onzuiverheden uit te sluiten. Eigenschappen van de preparaten worden summier beschreven, soms met een chemische reactie ter bevestiging.

Een lijst van tegengiften in geval van een vergiftiging is niet opgenomen. Het hoort niet in een farmacopee.

Dagtekening 11 Maart 1871.

Voorbericht

De uitgave uit 1851 stemde niet meer voldoende overeen met de huidige stand van de wetenschap. De nieuwe editie 1871 kwam tot stand na veelvuldig beraad en vele met zorg uitgevoerde proeven. ‘Tot gemak van de gebruiker’ heeft de commissie, in navolging van de meeste nieuwere farmacopees, de systematische rangschikking vervangen door een alfabetische volgorde. Apothekers en artsen zijn geraadpleegd over de te beschrijven artikelen. Verouderde geneesmiddelen zijn weggelaten, nieuwe middelen zijn beschreven waarmee reeds voldoende ervaring is opgedaan of onmisbaar zijn voor de praktijk. De naamgeving is grotendeels overgenomen, ook in buitenlandse farmacopees in gebruik zijnde namen. Farmaceutische namen kunnen, op straffe van vergissingen, niet vervangen worden door louter wetenschappelijke chemische of plantkundige namen. Chemische formules zijn eveneens weggelaten. Van planten en dieren is de systematische naam en de orde waartoe zij behoren gegeven. De beschreven eigenschappen beperken zich tot de kenmerken die het onderscheid uitmaken tussen goede en slechte zelfstandigheden of tussen echte en vervalste stoffen.

De scheikundige preparaten die uit fabrieken afkomstig zijn, worden toegelaten onder voorwaarde dat zij voldoen aan de beschreven kenmerken. Waar de bereiding ervan is beschreven verdient dit de voorkeur. Uitgaande van de kunde en ervaring van apothekers is de tekst van de bereiding van farmaceutische geneesmiddelen zo beknopt mogelijk gehouden.

Dagtekening: Utrecht, 2 juni 1870 (ondertekening door alle commissieleden).

2.1.4. *Nederlandsche Pharmacopee Derde uitgave (1889): Voorbericht*

Bij Koninklijk Besluit van 17 juni 1884 werd de commissie, bestaande uit zes hoogleraren, twee apothekers en een geneesheer, tot herziening van de *Pharmacopoea Neerlandica Altera* en de *Nederlandsche Apotheek* uit 1871 benoemd. De opdracht tot herziening was gegrond op de overweging ‘dat het artsennijmengkundig formulierboek op vele punten geacht konde worden niet meer te beantwoorden aan de tegenwoordige eischen der wetenschap’. Bij de eerste vergadering in september 1884 stelde de commissie vast dat het beter was met een geheel nieuwe uitgave te komen. De commissie raadpleegde de beroepsorganisaties voor de farmacie (Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Pharmacie) en de geneeskunde (Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst) en geneeskundige raden, met vragen over gewenste wijzigingen, artikelen om toe te voegen of weg te laten. Op 1 februari 1885 waren alle antwoorden binnen.

Het uitgeven in twee talen was opnieuw een punt van discussie. De conclusie was dat voordelen verbonden waren aan de beide talen, die niet golden voor het gebruik van één taal. Wel gaf de commissie, in afwijking van de voorgaande commissie, de voorkeur aan de

Nederlandse taal, met een Latijnse vertaling daarvan. De voornaamste reden was dat kennis van Latijn als onderdeel van het examen voor aanstaande apothekers en artsen niet meer wettelijk was voorgeschreven. Nieuwe spellingregels leidden tot de naam Pharmacopee, en de juiste toepassing van Latijn tot *Nederlandica* in plaats van *Neerlandica*.

De alfabetische volgorde blijft als in de Tweede uitgave, maar bij de Latijnse naam van planten gaat het deel van de plant vooraf, bijvoorbeeld *Radix Valerianae*, in het Nederlands: Valeriaanwortel. De chemische namen zijn om praktische redenen zo min mogelijk veranderd. De Latijnse naam blijft wel voorop staan bij de beschrijving van het artikel, gevolgd door de Nederlandse naam, en daarna om praktische redenen zo min mogelijk synoniemen.

De naam van de gewassen, waarvan plantaardige zelfstandigheden zijn beschreven, wordt niet meer gevolgd door de familienaam en het land van herkomst. De farmacopee is immers geen leerboek. De beschrijving van zelfstandigheden geeft na de toelichting op de naam de voornaamste kenmerken, soms ook bijzonderheden om de deugdelijkheid te toetsen. Van enkele zelfstandigheden is een zeker gehalte aan werkzame bestanddelen voorgeschreven, te bepalen met een opgegeven methode. Als uitzondering op de regel om geen toelichting te geven op de motieven van de commissie, wordt vermeld dat slechts één kinabast (*Cinchona succirubra*) is beschreven, omdat deze het meest voldoet aan de eis van een constant gehalte.

Namen van chemische verbindingen zijn niet voorzien van een chemische formule. Niettemin zijn chemisch zuivere stoffen bedoeld⁴¹. Wanneer een zeker gehalte aan vreemde stoffen, als gevolg van de bereiding moet worden toegelaten, wordt ook de grenswaarde aangegeven. De beschrijving omvat zichtbare kenmerken, identiteitsreacties, zuiverheidseisen en één of meer proeven om verwisseling uit te sluiten. Bij uitzondering worden bereidingen van chemische preparaten gegeven, om de gewenste eigenschappen of samenstelling te krijgen.

De beschrijving van galenische bereidingen is veelal gelijk aan die in de Tweede uitgave. In de Nederlandse tekst worden ook de Nederlandse namen van de bestanddelen gebruikt. De specificaties, zoals kenmerken, zuiverheidseisen en gehalte zijn toegenomen ten opzichte van voorgaande uitgaven. Het aantal algemene voorschriften (monografieën) voor galenische preparaten is uitgebreid, nieuw is dat ook toedieningsvormen als zodanig worden beschreven.

Een nieuwe groep van stoffen vormen de aseptische verbandstoffen. Er zijn decimale verhoudingen ingevoerd, om overeenstemming met buitenlandse farmacopees te bereiken en ter voorbereiding van een internationale farmacopee. Narcotische extracten zijn steeds spiritueus en de fijnheid van poeders wordt met letters en cijfers aangegeven.

⁴¹ Zie ook de tegengestelde constatering in de Vierde uitgave.

De wijze van bewaring is bij de 'Algemene regelen' ondergebracht. Bereidingsvoorschriften vermelden als regel gewichtsdelen, geen gewichten, dus verhoudingsgetallen. Kleinere hoeveelheden van het gram zijn in milligrammen gegeven, niet in onderdelen van grammen. De commissie beveelt artsen aan om dit na te volgen bij het schrijven van de recepten.

De lijst met opgave van grootste giften is, ondanks bezwaren van medische zijde, gehandhaafd. De vermelding ervan staat niet alleen in een tabel maar ook bij de beschrijving van het artikel.

Het teken (+) met de betekenis dat er geen verplichting is om het artikel in voorraad te houden is gehandhaafd.

De reagentiatabel vermeldt, voor zover geen eigen artikel in de farmacopee, ook de sterkte van de oplossingen ervan, soms ook een zuiverheidseis, of een bereiding ervan. De tabel bevat ook volumetrische vloeistoffen.

De lijsten A en B van de vergiften zijn herzien. Middelen op lijst B met blauw kruis mogen ook buiten de gesloten vergiftkast bewaard worden (hoewel wenselijk *in* de kast). Middelen op lijst A met rood kruis mogen uitsluitend in de gesloten vergiftkast worden bewaard. De lijst voor apotheekhoudende geneeskundigen bevat de middelen die zij in voorraad moeten houden. De commissie herzag Lijst C die de stoffen bevat als bedoeld in art. 30 van de Wet op de uitoefening van de artenijbereidkunst van 1 juni 1865 (WA) (*Staatsblad* no. 61). Daarnaast nog twaalf andere lijsten, waaronder reagentia.

Tegengiften. Een dergelijke lijst past niet in een farmacopee. Preparaten tegen vergiftigingen met arsenicum zijn wel opgenomen in de farmacopee.

De commissie spreekt de wens uit om een blijvende farmacopee-commissie te vormen.

Amsterdam, 19 oktober 1888, (ondertekening door Oudemans, voorzitter; Van Embden, secretaris).

2.1.5. *Nederlandsche Pharmacopee* Vierde uitgave (1905): Voorbericht

Bij Koninklijk Besluit van 8 maart 1899 werd, op grond van de overweging dat de farmacopee voortdurend aanvulling of wijziging behoeft, een commissie benoemd met de opdracht 'jaarlijks een ontwerp te vervaardigen tot aanvulling of wijziging van de *Nederlandsche Pharmacopee*; zo dikwijls dit noodig is een ontwerp te vervaardigen van eene nieuwe uitgave der *Nederlandsche Pharmacopee*. De commissie bestaat uit een lid en voorzitter die inspecteur is bij het Staatstoezicht, een lid-apotheker en secretaris, voorts vijf hoogleraren en drie apothekers'. Tijdens de eerste vergadering kwamen de leden tot de voorlopige conclusie dat er niet een supplement maar een nieuwe uitgave moest komen. De *Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst* en de *Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Pharmacie* werd gevraagd om een advies. Beide maatschappijen gaven

eveneens de voorkeur aan een nieuwe uitgave van het artsenijsboek. Via een circulaire hadden de leden van de beide beroepsorganisaties de vraag voorgelegd gekregen welke wijzigingen op welke gronden gewenst waren, daarnaast ook welke artikelen weggelaten en welke toegevoegd konden worden.

Een dergelijk verzoek werd ook gericht aan de Geneeskundige Raden en, via de betrokken ministers, aan artsen en apothekers in Oost- en West-Indië. Het leidde tot twee blauwboeken vol gegevens en met voorstellen die voor een groot deel werden aanvaard. Hoewel de Vereniging ter bevordering der geneeskundige wetenschappen in Nederlandsch Indië een aparte farmacopee of supplement wenste, opgesteld door een eigen commissie, was de uitkomst na veel beraad dat de Vierde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* verbindend zou zijn voor het gehele Rijk. De voorraadverplichting zou echter alleen in het rijksgedeelte in Europa gelden. De rijksgedelen buiten Europa zouden zelf een eigen lijst met voorraadplichtige middelen opstellen. Met de behoeften van de koloniën werd rekening gehouden, bijvoorbeeld bij de samenstelling van zalven die werd aangepast aan het klimaat. Ook alleen aldaar gebruikte middelen werden opgenomen.

Bij de keuze om middelen al dan niet te beschrijven spelen ook chemische, fysische en fysiologische eigenschappen zoals houdbaarheid en beschikbaarheid van gelijkwerkende en verwante stoffen een rol. Fabrieksmatig bereide geneesmiddelen, hoewel veelvuldig door artsen voorgeschreven, worden niet opgenomen indien de samenstelling niet voldoende bekend is; immers kunnen zuiverheidseisen niet worden beschreven of een bereidingsvoorschrift opgesteld. De fabrikanten zijn vaak niet bereid om zich naar de eisen van een farmacopee te richten. De Vierde uitgave is in het Nederlands opgesteld en in het Latijn vertaald. Bij verschil van mening heeft de Nederlandse tekst de voorrang.

Latijnse benamingen van artikelen zijn met slechts weinig uitzonderingen gelijk gehouden aan die in de Derde uitgave. Aanvankelijk had de commissie het voornemen de Latijnse namen van chemische artikelen in overeenstemming te brengen met die in naburige landen gebruikelijke namen. Het voordeel was aansluiting bij buitenlandse farmacopees, maar ook een betere farmacologische ordening. De Internationale Conferentie van 1902 te Brussel voor de unificatie van de samenstelling der sterkwerkende geneesmiddelen pleitte weliswaar voor internationale overeenstemming van namen van geneesmiddelen, maar stelde de uitwerking ervan uit tot later datum. Voor de commissie was dat de reden om, behoudens enkele uitzonderingen, niet tot wijziging van de naamgeving van chemische artikelen over te gaan.

De naamgeving van artsenijsgewassen is ontleend aan de *Index Kewensis*, met inbegrip van de aldaar gegeven literatuurcitaten met identificerende kenmerken. 'Beschrijvingen van de *Simplicia* missen uit de aard der zaak het bindend karakter van de meeste voorschriften van de *Pharmacopee*'. Er zijn geen microscopische kenmerken opgenomen, wel microscopische

beschrijvingen van het poeder, ter herkenning en voor het vaststellen van de zuiverheid. Naar de aanwezigheid van zetmeel wordt altijd gezocht, want het kan gebruikt worden voor vermenging. Zo nodig kan vergelijking met een standaardpoeder worden verlangd. De poeders worden microscopisch onderzocht in water, in chloralhydraat en in jood-chloralhydraat. Zonder nadere aanduiding slaat de aanduiding 'kristallen' op calciumoxalaat. De plek van het zetmeelvlekje wordt aangegeven met een breuk: 1/1 is centraal; 1/2 op een derde van de lengte van de korrel. Droge simplicia, zoals bladen, moeten voorafgaande aan het onderzoek geweekt worden. Uitwendige kenmerken zijn waar te nemen onder 50-voudige vergroting bij opvallend licht. Het aantal beschrijvingen van simplicia, waarbij een eis aan gehalte is vermeld, is toegenomen en voorzien van een te volgen nauwkeurig omschreven bepalingsmethode.

Van scheikundige verbindingen wordt behalve de naam ook de brutoformule vermeld, maar dat houdt niet in dat de zuivere stof wordt bedoeld⁴². De zuiverheidsgraad volgt uit de beschrijving. De beschrijving is grotendeels gelijk aan die in de Derde uitgave. Oplosbaarheid, smeltpunt en kookpunt zijn als regel opnieuw bepaald. Bij zuiverheidsreacties is vermeld om welke verontreiniging het gaat.

De beschrijving van galenische preparaten is aangepast. De bestanddelen staan niet vooraf maar in de tekst van het voorschrift. Vaker dan voorheen is wegens vermeerdering van kennis ook een gehaltebepaling toegevoegd.

De Internationale Conferentie van 1902 te Brussel voor de unificatie van de samenstelling der sterkwerkende geneesmiddelen heeft een lijst van grondstoffen samengesteld en van daaruit bereide artikelen samengesteld, die naar haar opvatting in alle farmacopees, hetzij een bepaald gehalte aan werkzame bestanddelen behoren te bevatten, hetzij naar een bepaalde methode behoren te worden bereid, om daardoor zo veel mogelijk waarborg voor een overeenkomstige samenstelling te bezitten. De farmacopee-commissie heeft deze voorschriften overgenomen, zonder te beoordelen of dat een verbetering inhield van het eerdere voorschrift uit de Derde uitgave van de Nederlandse Pharmacopee, eenheid van voorschrift is van groter belang. De bedoelde voorschriften hebben de letters F.I. achter de titel met de naam van het voorschrift.

Maat en gewicht. Delen zijn als regel gewichtsdelens, maar soms volumematen om meer bij de praktijk aan te sluiten. Onderdelen van het gram zijn aangeduid als milligram.

De Lijst met grootste giften per keer en per etmaal van sterkwerkende geneesmiddelen is op wens van de apothekers opgenomen. Zij hebben daarmee een handleiding bij het nakomen van de verplichting van artikel 8, lid 2 van de Wet van 1 juni 1865, regelende de uitoefening der artseneijbereidkunst. De farmacopee-commissie geeft aan dat, hoewel er wetenschappelijke

⁴² Zie ook de tegengestelde constatering in de Derde uitgave.

bedenkingen zijn aan te voeren, zij het belang voor de praktijk erkent. De lijst geldt voor volwassenen. Overschrijding is mogelijk indien de arts een uitroepteken (!) achter het cijfer van de grootste gift plaatst. De giften gelden voor toediening via de mond, in onderhuidse inspuitingen, lavementen, zetkaarsjes en inspuitingen in het urogenitaal apparaat.

Voor het eerst wordt in de farmacopee een handleiding voor 'Eerste Hulp bij vergiftigingen' opgenomen, ook hier om praktische redenen.

De farmacopee-commissie meldt dat zij in opdracht van de Minister van Binnenlandse Zaken een viertal lijsten heeft herzien. Ten eerste de lijst met vergiften die in gesloten vergiftkisten (voorzien van rood kruis) bewaard moeten worden; ten tweede de lijst met vergiften, mits voorzien van een blauw kruis, die ook buiten de kast bewaard mogen worden; ten derde de lijst met stoffen bedoeld in artikel 30 van de Wet Uitoefening Artsenijbereidkunst⁴³ en ten vierde de lijst met geneesmiddelen die de apotheekhoudende geneeskundige in voorraad moet houden. Apothekers moeten alle in de farmacopee beschreven artikelen in voorraad houden tenzij het (+)-teken bij de naam van het artikel staat.

Voorts bevat de farmacopee lijsten en tabellen voor de praktijk van de apothekers zoals lijsten van reagentia en titervloeistoffen; tabellen met soortelijke gewichten en atoomgewichten.

Dagtekening, 31 mei 1905 (ondertekend door Wefers Bettink, voorzitter; Van Itallie, secretaris).

De voorberichten uit het eerste en tweede supplementen zijn opgenomen in de tweede druk (1915) en vermelden de instelling van permanente commissies in Nederlandsch Oost-Indië, Suriname en Curaçao om de farmacopee-commissie van advies te dienen. Nieuwe voorstellen tot opname worden afgewezen indien nog niet voldoende geneeskundige ervaring met nieuwe geneesmiddelen is opgedaan. Slechts kleine wijzigingen werden verwerkt, niet die 'welke een nieuw boek zoude doen ontstaan'.

Dagtekening, Juli 1910 (ondertekend door Wefers Bettink, voorzitter; Van Itallie, secretaris).

Advies van beroepsorganisatie van geneeskundigen (Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst) en apothekers (Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Pharmacie) werd ingewonnen over de vele ontvangen voorstellen, ook van de zijde van farmaceutische inspecteurs en groothandelaren. Merknamen zijn voorzien van een asterisk: *.

Dagtekening, 29 mei 1914 (ondertekend door Wefers Bettink, voorzitter; Van Itallie, secretaris).

⁴³ Deze lijst werd, hoewel samengesteld door de farmacopee-commissie, niet in de farmacopee opgenomen, maar in het *Staatsblad* gepubliceerd.

In de tweede druk van de Vierde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* zijn de beide supplementen verwerkt.

Dagtekening, december 1914 (ondertekend door Van Itallie, voorzitter; Guldensteeden Egeling, secretaris).

2.1.6. *Nederlandsche Pharmacopee Vijfde uitgave (1926): Voorbericht*

De commissie volgde de werkwijze, net als bij de vorige uitgaven, waarbij via de *Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst* en de *Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Pharmacie* de medewerking van artsen en apothekers werd gevraagd. Niet alle wensen zijn ingewilligd, onder meer door voorstellen die lijnrecht tegenover elkaar stonden. Ook kan de omvang van de farmacopee niet te groot zijn. Er waren voorstellen voor de verwijdering van 324 en voor opname van 342 artikelen. Dit aantal kon, door de eensluidende wensen van meer dan vijf personen of corporatiën als uitgangspunt te nemen, worden teruggebracht tot 26 nieuwe artikelen en weglating van 39 oude artikelen. Arseenpreparaten, onmiskenbaar van waarde en veelvuldig gebruikt, maar nog niet van Rijksweg onderzocht op deugdelijkheid en onschadelijkheid, zijn om die reden niet opgenomen.

Ondanks voordelen voor het internationale gebruik in wetenschap en handel is de Latijnse vertaling om kostenoverwegingen achterwege gelaten, zodat deze farmacopee alleen in de Nederlandse taal verschijnt.

Nomenclatuur: De titel van een artikel is de benaming in de Latijnse taal, gevolgd door de Nederlandse naam en de meest belangrijke synoniemen. De Latijnse benaming is gekozen om reden van kosten⁴⁴, het gebruik op recepten, en het ontbreken van (definitief) internationaal vastgestelde namen. Enkelvoudige plantkundige namen zijn gebruikt conform de naamlijst van de Nederlandse Natuurhistorische Vereniging. Een asterisk * duidt op een merknaam.

Evenals in de vierde uitgave is bij de benamingen van [plantaardige] simplicia de naam gekozen die voorkomt in de lijst van de *Nederlandsche Natuurhistorische Vereeniging*. Bij de beschrijving van de planten is de Latijnse naam conform de *Index Kewensis* gebruikt. Anders dan bij de Vierde uitgave zijn geen literatuercitaten opgenomen. Daarmee zijn de beschrijvingen, in tegenstelling tot die in de Vierde uitgave, beknopt gehouden. De deskundige apotheker wordt in staat geacht de identiteit vast te stellen en vervalsingen te onderkennen. Maten van planten(delen) zijn niet vermeld, ze hebben te weinig beslissende waarde. Microscopisch onderzoek van poeders is veelal wel zinvol en daarom beschreven.

⁴⁴ Om te voorkomen dat de apotheker alle voorraadpotten zou moeten vervangen.

Vergelijking met een standaardpreparaat is wenselijk. Poeders worden als regel onderzocht in water of chloralhydraat. Kristallen zijn calciumoxalaat, tenzij anders aangegeven. De plaats van het kernvlekje in zetmeel is gelijk aan die in de Vierde uitgave. Ook het onderzoek van plantendelen zoals bladen is onveranderd.

Van scheikundige verbindingen zijn naam en chemische formule bedoeld als omschrijving van de stof, niet als absolute zuivere stof. De graad van zuiverheid blijkt uit de beschrijving. De inrichting is wel ingrijpend gewijzigd. Er is scheiding gemaakt tussen omschrijving en identificatie en verder tussen identiteitsreacties, zuiverheidsreacties, gehaltebepalingen en bijzondere eigenschappen, zoals de oplosbaarheid. Deze verschillende rubrieken zijn door interliniëring onderscheiden en daarmee overzichtelijker geworden. Het soortelijk gewicht kan dienen voor zowel identificatie als voor bepaling van het gehalte. Oplosbaarheden zijn indicatief en bedoeld voor gebruik in de praktijk. Identiteitsreacties en zuiverheidsreacties zijn in standaardbeschrijvingen opgenomen en samengebracht in een apart hoofdstuk 'Algemene reacties ter vaststelling van de identiteit en van de zuiverheid'.

In de beschrijving van galenische preparaten is geen verandering gekomen.

Het aantal waardebepalingen is flink toegenomen, ook met eenvoudige middelen, zoals een refractometer. De fysiologische waardebepaling van *Folia Digitalis* is nieuw opgenomen. Een dergelijke bepaling is niet bedoeld om in de apotheek te doen, maar in een Staatsinstituut, in verband met de wettelijke verantwoordelijkheid van de apotheker.

Evenals in Vierde uitgave zijn delen gewichtsdel en onderdelen van de gram uitgedrukt in milligrammen. Ook wat betreft 'grootste giften' neemt de commissie hetzelfde standpunt in als in de vorige uitgave is uiteengezet. Wel zijn enkele waarden aangepast aan de voorstellen van de 2^e Internationale Conferentie van Brussel (1925). Aldaar voorgestelde wijzigingen konden niet alle worden verwerkt. Het eerstvolgende supplement zal daarin voorzien. Wellicht had het resultaat van de afspraken beter kunnen zijn, maar eenheid in verkeer gaat boven wetenschappelijke voorkeuren. Niettemin wijkt de farmacopee in twee gevallen af van de afspraken van de 1^e Internationale Conferentie (Brussel, 1902). Verdund blauwzuur 2 pct is niet opgenomen, colchicumwijn en ipecacuanhawijn zijn wel opgenomen, hoewel de conventie wijnen met sterk werkende geneesmiddelen verbiedt⁴⁵.

Evenals in de Vierde uitgave is de handleiding 'Eerste Hulp bij vergiftigingen' opgenomen, maar wel aangepast aan nieuwe inzichten.

Lijsten en tabellen zijn aan einde van de farmacopee opgenomen. Lijsten, bewerkt in opdracht van de Minister van Arbeid, Handel en Nijverheid zijn: a. vergiftenlijst gesloten kast rood kruis; b. vergiftenlijst blauw kruis; c. lijst met geneesmiddelen die apotheekhoudende artsen in voorraad moeten hebben.

⁴⁵ De Nederlandse regering maakte bij de ondertekening van de Conventie in 1906 een voorbehoud.

Wat betreft de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld, berust de bindende kracht van de farmacopee op de wet. Ze zijn twijfelachtig voor bewaringsvoorschriften en niet bindend, maar te beschouwen als goede wenken, voor balansen en grootste giften.

De commissie volgde de werkwijze dat subcommissies de concepten voorbereidden. Algemene zaken werden ter kennis gebracht als publicatie in het *Pharmaceutisch Weekblad*. Proeven van monografieën werden aan belanghebbenden voor commentaar uitgezet.

Spoedig zal een supplement verschijnen in verband met de commentaren vanuit Nederlands-Indië en de Brusselse besluiten genomen tijdens de 2^e Internationale Conferentie.

Dagtekening 15 juli 1926, (ondertekening: Van Itallie, voorzitter en Meulenhoff, secretaris).

Voorbericht 1^e supplement uit 1934

Bij Koninklijk Besluit van 5 juni 1930, Stb. No 224 trad Nederland toe tot de Conventie op 20 augustus 1929. Daarmee moesten de besluiten van de 2^e Internationale Conferentie tot unificatie van sterkwerkende geneesmiddelen te Brussel genomen, in de farmacopee worden opgenomen. Nederland maakte, evenals in 1906, een voorbehoud ten aanzien van het verbod om wijnen met sterkwerkende geneesmiddelen te gebruiken.

Op grond van eigen ervaring en onderzoek werden veranderingen aangebracht. De nieuw opgenomen artikelen zijn voornamelijk gebaseerd op verzoeken uit Nederlands-Indië.

Volgens besluit van de 2^e Internationale Conferentie is er een lijst opgemaakt met de internationale namen samen met in deze uitgave gebruikte namen.

Nieuw opgenomen zijn een lijst met bufferoplossingen voor de bepaling van de waterstofionenconcentratie, een tabel voor temperatuurcorrecties bij het ijken van glazen maattoestellen en een lijst van enige middelen met een wetenschappelijke naam en het gebruikelijke synoniem.

Dagtekening Leiden / 's-Gravenhage, 1 mei 1934, (ondertekening: Van Itallie, vz, Meulenhoff, secr.).

Voorbericht 2^e supplement uit 1939

Verdieping van het inzicht in verschillende ziektebeelden, als gevolg van de vorderingen der medische wetenschap, leidende tot de vervaardiging van nieuwe belangrijke geneesmiddelen, maakten het nodig tot een nieuw supplement te besluiten.

Nieuwe belangrijke geneesmiddelen werden opgenomen en wijzigingen aangebracht in de teksten van 1926 en 1934. Wat betreft zeefbodems vond aanpassing plaats aan normalisatievoorschriften. De lijst met reagentia werd aangevuld met indicatoroplossingen en een saturatietabel. De viscositeit werd ingevoerd als specifieke grootheid bij paraffine.

Dagtekening Utrecht / Groningen, 31 mei 1939, (ondertekening: Schoorl, vz, Van den Berg, secr.).

In de tweede druk van de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* zijn opgenomen de artikelen verschenen in de beide supplementen, benevens de wijzigingen door die Supplementen in de eerste druk aangebracht.

Dagtekening Amsterdam, Dec. 1940, (ondertekening: Van Os, vz, Van den Berg, secr.).

Als gevolg van de oorlogstoestand ontstond er grote schaarste aan verschillende grondstoffen, zodat de commissie zich genooddaakt zag gewijzigde voorschriften vast te stellen, welke in 1940 werden uitgegeven in het 1^e supplement op de tweede druk van de Vijfde uitgave, het eerste en tijdelijke Supplement. Tussen juni 1941 en december 1950 publiceerde de commissie 16 Mededelingen in het Pharmaceutisch Weekblad en het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. In de Mededelingen werden onder meer wijzigingen in de bestaande voorschriften voorgesteld, welke noodzakelijk waren in verband met de moeilijke grondstoffenvoorziening. De door de oorlog veroorzaakte vertraging in de verschijning van de volgende editie maakte een derde druk van de Vijfde uitgave, noodzakelijk. Hierin vervielen de wijzigingen in het tijdelijke supplement en de mededelingen en werd het geneesmiddel Penicillinum opgenomen.

Dagtekening Groningen, Augustus 1951, (ondertekening: Van Os, vz, Huizinga, secr.).

2.1.7. *Nederlandsche Pharmacopee* Zesde uitgave (1958; tweede druk 1966): Voorbericht

De oorlog van 1940–1945 veroorzaakte vertraging in de verschijning van de Zesde uitgave. De Commissie richtte zich tot Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst en de Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Pharmacie met een vragenlijst en publiceerde in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* en het *Pharmaceutisch Weekblad* een lijst met geneesmiddelen waarvan opname in de Zesde uitgave werd overwogen. Adviezen over organisch-chemische nomenclatuur, farmacognostische onderwerpen en biologische waardebepalingen werden ingewonnen.

Slechts geneesmiddelen die algemeen in gebruik zijn, werden opgenomen. Met nieuwere geneesmiddelen, waarmee nog te weinig ervaring was opgedaan, bleek de keuze lastig.

Op verzoek van diergeneeskundigen werden ook geneesmiddelen beschreven voor veterinair gebruik, indien de eisen afweken van die bij humaan gebruik, met de toevoeging “ad Usus Veterinarum”. Er werd ook een tabel opgenomen met gebruikelijke en maximale doseringen in de veterinaire praktijk voor verschillende diersoorten.

De naamgeving is gebaseerd op de nomenclatuurregels van de *Pharmacopoeia Internationalis* (P.I.) en wijkt af van die van de Vijfde uitgave. De hoofdnaam is de Latijns benaming, gevolgd door de Nederlandse vertaling en synoniemen.

Van scheikundige verbindingen zijn de naam, empirische formule en in vele gevallen tevens de structuurformule aangeduid. De mate van zuiverheid blijkt uit de beschrijving van de stof. Fysische constanten kunnen zowel voor identificatie, zuiverheidscontrole als gehalte worden gebruikt. Oplosbaarheden, indien in algemene termen weergegeven, dienen als oriëntatie voor de praktijk.

Plant aardige geneesmiddelen zijn beknopt beschreven. Er zijn Algemene Regelen voor het onderzoek van deze grondstoffen opgesteld.

Biologische waarde bepalingen zijn aangegeven bij grondstoffen die niet met ter beschikking staande eenvoudige middelen voldoende op zuiverheid en werkzaamheid kunnen worden onderzocht.

Op verzoek van de Wereldgezondheidsorganisatie besloot de Nederlandse Regering de Conventie van Brussel te beëindigen en de betreffende bepalingen te vervangen door die van de Internationale Farmacopee.

De herziening van lijsten als in vorige uitgaven van de farmacopee werd in opdracht van de Minister eveneens ter hand genomen. Aangezien uitsluitend Het Nederlandsche Roode Kruis het recht heeft op het rode kruis als embleem te voeren, werden het rode en blauwe kruis in de wet vervangen door een rode en blauwe stip.

Groningen, januari 1957, D. van Os, vz, T. Huizinga, secr.



Wettelijke verplichting vergiften aan te duiden met rode of blauwe stip.

Tweede druk 1966

In 1960 trad bij Koninklijk Besluit 'Farmacopee-commissie' een nieuwe commissie aan. In het licht van de concrete plannen en de voorbereidingen voor de *Europese Farmacopee* volstond de nieuw benoemde commissie haar werkzaamheden te beperken tot een grondige herziening en aanvulling van de bestaande Zesde uitgave.

Wat betreft de namen van scheikundige verbindingen worden de IUPAC-regels (International Union of Pure and Applied Chemistry) gevolgd. Soms worden om praktische redenen triviale namen gebruikt.

Leiden, januari 1966, E.H. Vogelenzang, vz, T. Huizinga, secr.

2.2. Algemene regelen

Onder de titel 'Algemene regelen' zijn regels vermeld over de gehanteerde begrippen en uitgangspunten, vooronderstellingen, meeteenheden, druppelteller en andere praktische zaken, die zowel betrekking kunnen hebben op de bereiding en het onderzoek naar de kwaliteit van geneesmiddelen als op de aflevering van geneesmiddelen aan de patiënt. Dergelijke regels kwamen in alle uitgaven van de in Nederland tussen 1805 en 1966 verschenen farmacopees voor. Waar mogelijk en nodig waren ze van toepassing op de specifieke monografieën. Elke uitgave had een eigen reeks van dergelijke algemene regels. Een supplement of een volgende druk hanteerde dezelfde regels als de eerste druk van de farmacopee-uitgave. Tabel 2.1 geeft een overzicht van deze regels en waar zij betrekking op hebben. De supplementen, tweede en volgende drukken van een uitgave van de farmacopee zijn niet in de tabel opgenomen, die volgden immers het redactionele beleid dat was vastgesteld bij de eerste druk van de nieuwe uitgave.

Met ingang van de Derde uitgave in 1889 bevatte de farmacopee ook algemene voorschriften voor methoden van onderzoek. In hoofdstuk 8 worden deze nader behandeld.

2.3. Specifieke en algemene monografieën

Na de algemene regelen en bepalingen worden de geneesmiddelen (met uitzondering van de Eerste uitgave) in alfabetische volgorde beschreven. De beschreven stof kan een enkelvoudige chemische stof, (deel van) een plant of een product afkomstig van een plant, dier of mens, of een bereiding samengesteld uit enkelvoudige stoffen zijn. Voor bereidingen die gemeenschappelijke kenmerken hebben, zoals extracten, tabletten, steriele geneesmiddelen zijn algemene monografieën opgesteld.

Tabel 2.1. Algemene regelen (gehanteerde begrippen, toelichtingen, interpretatie)

	1851	1871	1889	1905	1926	1958
Onderwerpen	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
Indeling systematisch of alfabetisch	s	a	a	a	a	a
Naamgeving van plantendelen		✓				
Naamgeving van bereidingen		✓				
Symbool voorraadplicht		✓	✓	✓	✓	✓
Bewaringscondities: lucht, licht, vocht			✓	✓	✓	✓
Bewaring planten			✓	✓	✓	✓
Delen zijn gewichtsdelen		✓	✓	✓	✓	✓
Omschrijving sterkte 1=2; 1=10; 1=50			✓	✓	✓	✓
Kwaliteit van water		✓	✓			
Temperatuuropgave in graden Celsius			✓	✓		✓
Begrippen lauw, warm, heet				✓	✓	✓
Soortelijk gewicht t.o.v. water van 4 °C			✓	✓		
Termen maceren, digeren, infunderen		✓	✓	✓		
Termen oplosbaarheden					✓	✓
Eisen aan balansen			✓	✓	✓	
Verkorte schrijfwijze van eenheden					✓	
Eisen aan druppelgewicht			✓	✓		
Doseerlepels				✓		
Gebruikelijke of kamertemperatuur		✓			✓	
Drogen voorafgaande aan meting					✓	
Begrip zuiverheid		✓			✓	
Gehalte van alkaloiden in opium, kina		✓				
Opgave van tabellen	✓	✓				
Internationale conventie					✓	✓

2.3.1. Specifieke monografie van een chemische stof

Gaandeweg heeft de monografie voor een chemische stof in opvolgende uitgaven een strakkere indeling gekregen. De grootste bijdrage daaraan leverden Hondius en Schoorl⁴⁶. In de Zesde uitgave, tweede druk, in 1966 was dit stramien geëvolueerd tot de volgende opzet:

Titel en namen

De titel van de monografie is de Latijnse naam. Het gebruik van deze naam in voorschriften, recepten en etiketten houdt in dat de zelfstandigheid of het preparaat voldoet aan de definitie, de beschrijving, de eigenschappen en de eisen vermeld in de monografie. De Nederlandse

⁴⁶ Hondius Bolding, G., N. Schoorl, "Vereenvoudiging van de Pharmacopee", *Compte Rendue du Xlième Congrès International de Pharmacie* (La Haye-Scheveningue 1913) 519-526

naam die daarna wordt vermeld, als regel gevolgd door de aanduiding van de uitgave van de farmacopee, heeft dezelfde bindende kracht voor toepassing bij het bereiden van geneesmiddelen. Voor praktisch gebruik kunnen nog synoniemen gegeven worden, bijvoorbeeld verwijzingen naar voorgaande uitgaven van de farmacopee. In oudere edities waren ook gangbare, regionale of Indische namen als synoniem opgenomen.

Definitie

De stof, de zelfstandigheid of het preparaat, benoemd met de in de titel vermelde Latijnse naam wordt gedefinieerd als entiteit, 'bestaande uit', 'is', 'bevat' of '.....' [volgt] de wetenschappelijke naam van het bestanddeel of de bestanddelen, of het mengsel van de scheikundige, plantaardige of dierlijke substantie(s), dan wel het bereide preparaat, veelal gevolgd door een kwantitatieve opgave.

Chemische formule en molecuulgewicht

De monografie van een chemische stof geeft de brutoformule van de elementen en de tweedimensionale structuur, met het molecuulgewicht.

Beschrijving van uiterlijke kenmerken

Kristal, poeder, vloeistof, kleur, smaak, reuk en dergelijke.

Fysische constanten

Smeltpunt, kookpunt, rotatie e.d.

Identiteit

Het onderzoek naar de identiteit heeft ten doel vast te stellen dat de geleverde stof overeenkomt met de definitie. Daartoe worden selectieve chemische reacties uitgevoerd en fysische constanten bepaald die kenmerkend zijn voor de stof, zelfstandigheid of het preparaat. Zo nodig wordt de stof vergeleken met een bekende referentie. Eenvoudige methoden en reacties, uitvoerbaar in een apotheek, worden gebruikt waarbij een verandering van (kristal)vorm, aggregatietoestand of kleur kan worden waargenomen.

Zuiverheid

Het onderzoek van de zuiverheid is gericht op de afwezigheid of begrensde aanwezigheid van ongewenste of schadelijke stoffen naast het gedefinieerde hoofdbestanddeel. Daartoe staan chemische reacties beschreven bij de 'Algemene methoden en reacties ter vaststelling van de identiteit en van de zuiverheid'. Het meten van fysische eigenschappen is waardevol, niet alleen voor het vaststellen van de identiteit, ook voor de verlangde graad van zuiverheid

van de te onderzoeken stof. In de apotheek komen de brekingsindex, de lichtabsorptie, de dichtheid, het smeltpunt, het kookpunt en de oplosbaarheid in aanmerking. Met name bij organisch-chemische verbindingen zijn deze methoden nuttig gebleken. De meetmethode wordt met ijkstoffen gevalideerd.

Gehalte

De definitie van de stof vermeldt een gehalte dat met de beschreven kwantitatieve analyse wordt vastgesteld. Het verkregen resultaat is ook een indirecte controle op de afwezigheid van onzuiverheden, waarop geen reactie is voorgeschreven.

Oplosbaarheden

De opgave van oplosbaarheden in gebruikelijke oplosmiddelen zijn bedoeld voor de praktijk en kunnen ook fungeren als identiteitskenmerken.

Bewaring

Dit onderdeel van de monografie stelt regels voor de condities voor het bewaren van de stof, bijvoorbeeld bij lage temperatuur en buiten invloed van licht.

2.3.2. Specifieke monografie van een plantaardige of dierlijke product

Monografieën van een plantaardige of dierlijke product hebben een minder strakke indeling. De definitie noemt het plantendeel of gewonnen product en de wetenschappelijke naam van de plant. Om de identiteit vast te stellen worden macroscopische en microscopische kenmerken zo uitvoerig als nodig, doch zo beknopt als mogelijk beschreven. De drieslag 'identiteit, afwezigheid van verontreinigingen en zo mogelijk gehalte' vormen ook hier de ruggengraad voor de beschrijving. Dit geldt ook voor de monografie van een dierlijk product. De artikelbeschrijving geeft de benaming van een of meer wezenlijke bestanddelen, soms gevolgd door een beknopt bereidingsprocedé.

2.3.3. Specifieke monografie van een preparaat

Dit type monografieën noemt de bestanddelen van het preparaat, vermeldt een beknopte bereidingswijze en volgt verder als regel de opzet van een chemische monografie.

2.4. Overzicht van lijsten en tabellen in Nederlandse farmacopees van 1851–1966

De farmacopee is niet slechts een voorschriftenboek, voor de praktijk in de apotheek fungeerde het ook als handboek met nuttige lijsten en tabellen. In tabel 2.2. volgt de opsomming ervan.

Tabel 2.2. Overzicht van lijsten en tabellen in Nederlandse farmacopees

	1851	1871	1889	1905	1926	1958
Onderwerpen	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
Bewaring gnm in gesloten kast (rood cirkelvlak)					✓	✓
Bewaring gnm buiten gesloten kast (blauw cirkelvlak)					✓	✓
Stoffen wel genoemd maar niet beschreven			✓		✓	✓
Reagentia		✓	✓	✓	✓	✓
Volumetrische of titervloeistoffen			✓	✓	✓	✓
Vergelijkingsvloeistoffen voor zuiverheidsonderzoek					✓	✓
Indicator-oplossingen en -papier					✓	✓
Bufferoplossingen voor bepaling pH						✓
Soortelijke gewichten van vloeistoffen 12–35 gr				✓	✓	
Relatieve waterdampspanningen					✓	
Druppelgewicht				✓	✓	
Stoffen te bewaren buiten invloed van licht			✓	*	*	*
Geneesmiddelen verplicht in elke apotheek voorhanden				*	*	*
Geneesmiddelen niet verplicht in elke apotheek voorhanden			✓			
Spiritustabel			✓	✓	✓	✓
Graden soortelijk gewicht vloeistoffen zwaarder dan water	✓	✓				
Oplosbaarheden saturatietabel			✓	✓	✓	
Verhouding soort, gewicht en gewichts-pct zuren, alkaliën			✓	✓	✓	
Gebruikelijke en maximale doseringen bij paard, rund, hond						✓
Maximale dosis		✓	✓	*	*	✓
Tegengiften				✓		
Gebruikte atoomgewichten				✓	✓	
Lijst van voorraadplichtige geneesmiddelen					✓	

Verklaring van de tekens: ✓ als lijst aanwezig; * in de index (bladwijzer) of op als merkteken of addendum bij de monografie; gnm = geneesmiddel.

2.5. Aard en omvang van het bestand van beschreven geneesmiddelen in de opeenvolgende uitgaven van de Nederlandse farmacopees

De onderwerpen die in deze paragraaf aan de orde komen, zijn ten eerste verschuivingen in de categorieën beschreven stoffen en preparaten. Ten tweede in hoeverre de keuze van nieuw te beschrijven geneesmiddelen in de opeenvolgende uitgaven van de farmacopee en de verwijdering van verouderde middelen de vooruitgang in de wetenschap weerspiegelde.

Op enkele plaatsen in de hiervoor samengevatte voorberichten wordt melding gemaakt van criteria, zoals 'algemeen in gebruik', 'voldoende ervaring met het middel'. Daarnaast liet de commissie vragenlijsten uitgaan naar inspecteurs van het Staatstoezicht en standsorganisatie van artsen en apothekers.

2.5.1. Verschuivingen in de categorieën beschreven stoffen

In totaal verschenen er in de Eerste tot en met de Zesde uitgave van de Nederlandse farmacopees 3629 monografieën, waarvan 1264 een gelijke of nagenoeg gelijke substantie beschreven. De getallen zijn de uitkomst van een database waarin alle monografieën werden opgenomen, maar waarbij de toekenning van de waarde 'gelijk, nagenoeg gelijk' soms een arbitrair karakter droeg. De getallen omtrent de Eerste uitgave van de Nederlandsche Pharmacopee, berusten op wat groter aantal schattingen. De nauwkeurigheid is dus geringer dan de hiervoor gegeven getallen doen vermoeden, niettemin betrouwbaar waar het gaat om een indicatie van de wijzigingen in het assortiment beschreven middelen. Per editie werd gemiddeld ongeveer een derde deel van de artikelbeschrijvingen niet meer opgenomen. De beschrijving van een ongeveer gelijk aantal nieuwe artikelen kwam er voor in de plaats.

Tabel 2.3. Verschuivingen in het aandeel in percentages van de onderscheiden stofgroepen en preparaten in de farmacopees van 1851 tot 1966

Jaar van verschijning	1851*	1871	1889	1905	1926	1958
Onderwerpen	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
Totaal aantal monografieën (N)	N=396	N=636	N=527	N=660	N=711	N=699
Anorganische stof	16	16	15	13	14	13
Organische stof uit natuur	7	7	9	10	12	16
Synthetische stof	2	1	3	6	10	25
Plant of plantendeel	22	19	18	17	14	10
Product uit plant gewonnen	11	12	11	11	10	8
Product van dierlijke herkomst	3	2	2	2	2	1
Galenische bereiding, enkelvoudige	12	14	12	11	9	8
Galenische bereiding, samengestelde	1	1	1	1	1	1
Farmaceutische bereiding	25	26	26	27	26	15
Algemene monografie	1	1	3	3	3	2
<i>Totaal percentages</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>

Aantal N duidt op het totaal aan monografieën van de laatste druk van een editie.

* De farmacopee uit 1851 hanteerde, net als de twee voorafgaande uitgaven uit 1805 en 1823, een andere indeling van de artikelbeschrijvingen, niet alfabetisch, maar systematisch, ondergebracht in hoofdgroepen; bereidingen van bijvoorbeeld alkaloidezouten waren onderdeel van een beschrijving met plantaardige kenmerken van het simplex. De beschrijvingen verschillen in omvang en stijl, waarbij de hand van verschillende auteurs valt te herkennen. Voorts bestaan van keukenzout drie aparte artikelbeschrijvingen. Wat betreft de aantallen leidde dat tot arbitraire keuzes.

Uit tabel 2.3. blijkt dat de belangrijkste verschuivingen plaats vonden bij plantaardige substanties, bijna een halvering, het aantal galenische en farmaceutische bereidingen daalde eveneens. Daarentegen nam het aantal artikelbeschrijvingen van (half-)synthetische stoffen sterk toe. Meer dan de helft van alle monografieën behandelde een chemisch zuivere stof. Deze verschuivingen illustreren dat de farmacopee aangepast werd aan nieuwe ontwikkelingen.

Tabel 2.4. laat zien dat 146 artikelen in alle uitgaven voorkomen, weliswaar met meestal aangepaste beschrijvingen, maar wel handelend over dezelfde stof of product. Hierna volgt per uitgave een aantal treffende voorbeelden van beschreven artikelen die de vernieuwingen in het therapeutisch arsenaal weergeven.

Tabel 2.4. Artikelen beschreven in alle uitgaven ingedeeld naar soorten (aantallen)

Soort	Aantal
Anorganische stoffen	38
Organische stoffen	8
Synthetische stoffen	2
Planten of plantendeel	31
Producten uit plant	20
Dierlijke substantie	4
Galenische bereidingen	26
Farmaceutische bereidingen	17
<i>Totaal monografieën</i>	<i>146</i>

2.5.2. Schets van nieuw opgenomen geneesmiddelen per uitgave

Nederlandsche Apotheek, Eerste uitgave (1851)

De uitgave van 1851 beschreef chloroform en ether, beide synthetische, organische stoffen. Liebig in Giessen (D) en Soubeiran in Parijs (Fr) hadden in 1831 onafhankelijk van elkaar chloroform uit alcohol en chloorkalk weten te vormen⁴⁷. Het is niet duidelijk welke reden de doorslag gaf om deze stoffen in de farmacopee op te nemen, als oplosmiddelen voor bereidingen of in verband met gebruik in de anesthesie. De monografie vermeldde slechts zelden de toepassing van een stof in de praktijk. Wijhe⁴⁸ gaf aan dat ether in 1846 en chloroform in 1847 ingevoerd werden. Van ether, dat al in de zestiende eeuw uit alcohol en zwavelzuur

⁴⁷ Issekutz, B., *Die Geschichte der Arzneimittelforschung* (Budapest Akademiai Kiado 1971), 71

⁴⁸ Wijhe, M., "Ether", "Chloroform", in: Buwalda, M., F. van Dehn, e.a. *Canon van de anesthesiologie* (Haarlem: dchg medische communicatie 2013), 22, 24

gemaakt werd⁴⁹, hadden Faraday en Davy overigens reeds in 1818, respectievelijk 1833, de bedwelmende werking beschreven⁵⁰. Andere nieuwe beschrijvingen waren de bereiding van zouten van uit planten geëxtraheerde alkaloïden, zoals morfine-acetaat en strychninenitraat. De extractie van de genoemde alkaloïden stond reeds beschreven in de *Nederlandsche Apotheek* van 1826. Opmerkelijk is dat de monografieën van deze eerste opnames, morfine-acetaat uitgezonderd, stand hielden tot in de tweede druk van de Zesde uitgave uit 1966. Ook de bereiding van een aantal ijzerzouten was in 1826 reeds opgenomen, maar in 1851 was de bereiding van ferrolactaat geheel nieuw. In § 9.2.5. wordt dit bereidingsproces toegelicht.

Nederlandsche Apotheek, Tweede druk (1871)

In de Tweede uitgave van 1871 nam het aantal zuivere alkaloïden toe, bijvoorbeeld atropinesulfaat en codeïne, ook werd coffeïne beschreven. Plantaardige producten met een sterke werking, te noemen zijn aconietextract en digitalispreparaten, werden opgenomen. Zoethoutextract (droppoeder), een belangrijk hulpmiddel bij de vervaardiging van pillen, kreeg een monografie. Opmerkelijk was de verschijning van de organische verbinding fenol, in 1832 geïsoleerd uit steenkoolteer⁵¹ dat vanaf 1865 als Lister's fenolspray op grote schaal als antisepticum bij wondbehandeling en in operatiekamers toepassing vond⁵² (zie § 5.4.3.). Het in 1869 in de handel gebrachte slaapmiddel chloralhydraat was het eerste synthetische geneesmiddel voor deze toepassing. Het zou volgens de makers in bloed uiteenvallen in mierenzuur en chloroform en aldus de hypnotische werking verklaren. Deze theorie hield geen stand, in 1882 werd ontdekt dat de gewenste werking berustte op de metaboliet trichloorethanol⁵³.

Aan de hand van deze voorbeelden valt wat betreft de samenstelling van de beide farmacopees op te merken dat de beide farmacopee-commissies, toen nog ad hoc opererend, oog hadden voor nieuwe therapeutische vondsten en daarnaast ook het belang inzagen van het beschrijven van nieuwe, risicovolle plantaardige producten, zoals aconietextracten.

Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave (1889)

De Derde uitgave in 1889 bracht een veel groter aantal veranderingen. De farmacopee-commissie dunde het assortiment beschreven artikelen sterk uit en ruimde plaats in voor de koortswerende, synthetische pijnstiller acetanilide, dat in 1887 bij toeval gevonden was⁵⁴.

⁴⁹ Issekutz, ibidem, 70

⁵⁰ Müller-Jahncke, W. D., C. Friedrich, U. Meyer, *Arzneimittelgeschichte* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005), 142

⁵¹ Auterhoff, H. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1964), 283

⁵² Moulin, D. de, *A History of Surgery* (The Hague-Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers 1988)

⁵³ Issekutz, ibidem, 77

⁵⁴ Müller-Jahncke, ibidem, 138

Acidum salicylicum.

Salicylzuur.



Kleur- en reukelooze, lichte, fijne, glanzige kristallen, die eerst zoet, dan zuur en eindelijk scherp smaken. Salicylzuur smelt bij 157° en sublimeert, bij voorzichtige verhitting, volledig. Salicylzuur is in ongeveer 500 deelen water, in 3,5 deelen spiritus en in 2,25 deelen aether oplosbaar. Deze oplossingen moeten kleurloos zijn.

De oplossing van 2 mG. Salicylzuur in 10 cM³ water wordt door 2 druppels ferriehloride donkerviolet.

De oplossing in zwavelzuur (1 = 7) moet kleurloos of nagenoeg kleurloos zijn.

Wordt 500 mG. Salicylzuur en 1 G. natriumcarbonaat in 10 cM³ water opgelost, dan moet de oplossing helder zijn; wordt zij geschud met een mengsel van 5 cM³ aether en 5 cM³ petroleumaether, dan mag de aetherische vloeistof, na verdamping, geen weegbare of naar phenol riekende rest achterlaten.

Wordt de oplossing van 1 G. Salicylzuur in 10 cM³ spiritus met 5 druppels salpeterzuur gemengd, dan mag de vloeistof door 2 druppels zilvernitraat niet troebel worden.

Foto van de monografie van salicylzuur in de Nederlandsche Pharmacopee van 1915.

Daarnaast kwamen nog andere pijnstillers: antipyrine, in 1884 gesynthetiseerd door Knorr⁵⁵ en een aantal salicylzuurverbindingen⁵⁶. Alsemtoppen, beter bekend als absint, kregen waarschijnlijk door de gevaren voor de gezondheid en de populariteit bij kunstenaars, een beschrijving in deze editie. Apomorfine hydrochloride, door synthese afgeleid van morfine, werd opgenomen. Het fungeerde als braakmiddel bij vergiftigingen, bij de opsporing waarvan apothekers een duidelijke rol speelden⁵⁷. De Vierde en Vijfde farmacopee-uitgaven hadden met het oog daarop een bijlage over de behandeling van vergiftigingen en de te gebruiken tegengiften. Een geheel andere toevoeging aan het artikelenbestand waren ammonium-, kalium- en natriumbromide. Deze zouten werden in 1857 voor het eerst toegepast bij de

⁵⁵ Issekutz, ibidem, 53

⁵⁶ Issekutz, ibidem, 50

⁵⁷ Zie bijvoorbeeld de titel van het *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* dat verscheen in de negentiger jaren van de negentiende eeuw.

behandeling van psychiatrische aandoeningen en epilepsie⁵⁸. De introductie van bladzilver in de Derde uitgave had enerzijds te maken met de antiseptische werking ervan, anderzijds met het omhullen van pillen met een zeer onaangename of uiterst bittere smaak⁵⁹. Ook fystostigminesalicylaate werd nieuw opgenomen, nakomende edities beschreven het sulfaat ervan, nog weer latere uitgaven keerden terug tot het salicylaate. Het alkaloid is het werkzaam bestanddeel van calabarzaad (zie § 6.2.2.1). Cocaïnehydrochloride, het zout van het alkaloid dat is te vinden in cocabladeren, werd opgenomen. Deze aanwinst voor plaatselijke verdoving was in 1869 ontdekt voor gebruik in de oogheelkunde en de keel-, neus- en oorheelkunde⁶⁰, maar pas door het werk van Koller in 1884 ruim verbreid geraakt. De oogheelkunde had trouwens ook veel baat bij pilocarpinenitraat en homatropinehydrobromide, die ook tot nieuw beschreven middelen behoorden. Pepsine was het eerste enzym, een term die toen nog niet in zwang was, dat in de farmacopee werd beschreven en werd voorzien van een biologische waardebeoordeling (zie § 6.7.1.), ook een novum in de farmacopee. Voor de bereiding van geneesmiddelen op geneeskundig voorschrift kwamen nieuwe hulpstoffen ter beschikking: witte bolus, carrageen, gelatine en vaseline, stoffen die in de Derde uitgave werden opgenomen. De betekenis van deze stoffen komt nader aan bod in § 9.4.3..

Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave (1905, 1915)

De Vierde uitgave verscheen officieel in het jaar 1905, de gebruikers van dit boekwerk citeerden deze editie soms als die uit 1906, het jaar van de inwerkingtreding. Belangwekkend was het aantal wezenlijke vernieuwingen van het arsenaal aan therapeutica, vrijwel alle door chemische synthese verkregen. Het betrof middelen met werking op het hart: amylnitriet en nitroglycerine-oplossing⁶¹; bij kinkhoest: bromoform; als antisepticum: (meta)dioxybenzol en formaldehyde-oplossing; de pijnstillers: fenacetine en fenylsalicylaate; de slaapmiddelen: sulfonal, methylsulfonal⁶² en barbital⁶³; als zoetstof: saccharoïde-natrium; en tenslotte vijf soorten zetmeel als hulpmiddelen bij de fabricage van tabletten. De nieuwe slaapmiddelen hadden direct na verschijnen in een behoefte voorzien. Chloralhydraat had toch te veel bijwerkingen op hart en bloedvaten, dus toen de synthetische middelen sulfonal en methylsulfonal in 1888 in de handel kwamen^{64 65}, rond 1900 ook in de tabletvorm, toentertijd

⁵⁸ Issekutz, ibidem, 88

⁵⁹ Pinkhof, H., P. van der Wielen, *Pharmacotherapeutisch Vademecum* (Amsterdam: Centen 31917), 62

⁶⁰ Issekutz, ibidem, 220-222

⁶¹ Müller-Jahncke, ibidem, 161

⁶² Issekutz, ibidem, 78

⁶³ Issekutz, ibidem, 81

⁶⁴ Müller-Jahncke, ibidem, 144

⁶⁵ Rinsema, T.J., *De natuur voorbij. Het begin van de productie van synthetische geneesmiddelen* (Meppel 2000), 193

een novum⁶⁶, werd chloralhydraat verdrongen. Deze sulfonalen bleken overigens ook nadelen te hebben, ze hoopten sterk op in het lichaam, tijdig ontwaken werd steeds lastiger⁶⁷. In 1903 deed Mehring succesvol proeven op honden met het door Fischer gesynthetiseerde diëthylbarbituurzuur en constateerde dat de dieren na hun slaap weer fris ontwaakten⁶⁸. De stofnaam werd kortweg barbital, afgeleid van de meisjesnaam Barbara, en de merknaam Veronal, ontleend aan Verona, de plaats van ontmoeting tussen de voornoemde onderzoekers. Dit slaapmiddel werd een succes, er verschenen nog zeer veel varianten van barbital op de markt, die in volgende uitgaven van de farmacopee eveneens werden beschreven. Fenobarbital (uit 1912) werd opgenomen in de Vijfde uitgave en bleek ook werkzaam te zijn bij epilepsie. Het natriumzout van thiopental⁶⁹, op de markt vanaf 1946 en in de Zesde uitgave beschreven (1958), vond toepassing als intraveneus toe te dienen narcosemiddel bij operaties.

Een belangrijke vondst was de ontdekking in 1901 van adrenaline in het merg van de bijnier. Reeds drie jaar later lukte het deze stof⁷⁰ te synthetiseren. In de tweede druk van de Vierde uitgave (1915) werd het onder de naam suprarenine beschreven. Starling⁷¹ muntte voor dit type stoffen het begrip hormonen, stoffen die via de bloedbaan een signaal overbrengen naar andere plekken in het lichaam. Nog vele therapeutisch toepasbare ontdekkingen in deze groep volgden, het leidde tot de leer van de endocrinologie, een specialisatie binnen het vakgebied van de fysiologische wetenschappen en de geneeskunde. Schildklierpoeder, eveneens in 1915 beschreven, bevat het hormoon thyroxine, dat als zelfstandige stof overigens pas in 1978 in de Achtste uitgave werd opgenomen.

Het in 1915 voor het eerst in de farmacopee beschreven middel procainehydrochloride werd in 1904 gesynthetiseerd⁷² en onder de merknaam Novocaine® in de handel gebracht. Het was ontwikkeld uit cocaïne, waarvan de structuur in 1899 was opgehelderd. Samen met het vaatvernauwende adrenaline werd het toegepast voor lokale verdoving⁷³. Voordat de naam procaine in gebruik kwam werd het onder de omslachtige naam ‘para-aminoben zoyldiaethylaminoethanolhydrochloride’ in de farmacopee beschreven⁷⁴.

⁶⁶ Itallie, E.I. van, “Gecomprimeerde geneesmiddelen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 1205-1215

⁶⁷ Issekutz, ibidem, 80

⁶⁸ Issekutz, ibidem, 81

⁶⁹ Issekutz, ibidem, 74

⁷⁰ Müller-Jahncke, ibidem, 88

⁷¹ Müller-Jahncke, ibidem, 88

⁷² Issekutz, ibidem, 224-225

⁷³ Müller-Jahncke, ibidem, 151

⁷⁴ De lange chemische namen waren voor dagelijks gebruik in de medische en farmaceutische praktijk ongeschikt. Op merknamen rustte echter het eigendomsrecht van het bedrijf. De Wereldgezondheidsorganisatie stelde daartoe vanaf 1953 verkorte internationale namen op (international nonproprietary names, INN's), die door de farmacopee-commissie overgenomen werden.

Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave (1926, 1940, 1951)

De voor het eerst in de Vijfde uitgave opgenomen middelen geven een scala van toepassingen weer. Het onoplosbare bariumsulfaat, gebruikt als contrastmiddel, markeerde de ontwikkeling van de röntgendiagnostiek, in het supplement van 1934 volgden voor dit doel de jodiumhoudende verbindingen. De in de psychiatrie toegepaste anorganische bromiden werden opgevolgd door de broomhoudende, synthetische organische verbindingen bromisoval en carbromal. Efedrine, emetine, ouabaine, papaverine, thebaine en theobromine werden als zuivere stoffen beschreven naast de simplicia waaruit zij waren geïsoleerd. Opname van glucose in de farmacopee markeerde de introductie ervan in parenterale toedieningsvormen. Het supplement dat in 1934 verscheen, bevatte 15 nieuwe stoffen op een totaal van 34 toevoegingen, daarnaast voorzag het in wijzigingen van en aanvullingen op bestaande teksten. Nieuwe toevoegingen waren bijvoorbeeld joodhoudende röntgencontrastmiddelen en derivaten van oxychinoline. Bij deze laatste stofgroep werd ook de merknaam vermeld in de ondertitel, een redactiestijl die in volgende uitgaven weer werd verlaten. Voorbeelden zijn: oxychinolinesulfaat (Superol®) en joodchlooroxychinoline (Vioform®). Belangrijke nieuwe aanwinsten waren neoarsfenamine, voor de behandeling van syfilis, en het analepticum pentetrazol. De meest opvallende vernieuwingen kwamen echter uit de biologische hoek. Immunologische preparaten werden voor het eerst beschreven in een algemene monografie met de titel 'Sera'. Voorts werden extract en poeder van de hypofyse-achterkwab van het varken opgenomen, de hersenklier die hormoon producerende organen aanstuurt. De grootste aanwinst voor de therapie was de ontdekking in 1921 van insuline⁷⁵ (zie § 6.6.3.) waaraan in 1934 voor het eerst een monografie gewijd werd. De dierlijke preparaten bleken dermate nieuw en veelbelovend, dat het doorgaans beknopte *Pharmacotherapeutisch Vademecum* vele bladzijden wijdde aan orgaanpreparaten⁷⁶. In 1939 volgden de beschrijvingen van de pijnstillers calciumacetylsalicylaat (Ascal®), diacetylaminoazotoluol (Pellidol®) voor wondgenezing, en kinidine ter bestrijding van hartaritmie. Ascorbinezuur (bekend als vitamine C), was in 1928 ontdekt⁷⁷, in 1934 gesynthetiseerd⁷⁸ en werd in 1939 eveneens opgenomen in de Vijfde uitgave.

De tweede druk van de Vijfde uitgave verscheen in 1940 en bevatte de middelen uit 1926 en de beide supplementen. De wereldoorlog leidde tot tekorten aan geneesmiddelen en vertragingen in de beschikbaarheid van nieuwe wetenschappelijke informatie. De derde druk uit 1951 was nodig om getroffen noodmaatregelen ongedaan te maken en één nieuwe

⁷⁵ Issekutz, ibidem, 439 e.v.

⁷⁶ Pinkhof, H., P. van der Wielen, J. Kok, *Pharmacotherapeutisch Vademecum*, (Amsterdam: Centen ¹⁰1959), 522-565

⁷⁷ Müller-Jahncke, ibidem, 80

⁷⁸ Müller-Jahncke, ibidem, 81

belangrijke stof te beschrijven: penicilline, het in 1929 ontdekte en tien jaar later geïsoleerde antibioticum. Deze stof werd reeds in 1946 via een officiële mededeling aan de farmacopee toegevoegd.

Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave (1958, 1966)

Pas in 1958 verscheen de lang verbeide Zesde uitgave. Het is dan ook nauwelijks verbazingwekkend dat een groot aantal nieuwe stoffen beschreven werd, 180 in totaal. Daartegenover werden 246 beschrijvingen uit de vorige uitgave afgevoerd. Het is ondoenlijk om dit grote aantal hier de revue te laten passeren. Wel is een benadering in therapeutische groepen en chemische klassen mogelijk. Wat betreft de groep van chemotherapeutica werden artikelbeschrijvingen van sulfonamiden opgenomen, een klasse antibacteriële verbindingen, waarvan de eerste in de reeks in 1935 was gemaakt⁷⁹. Uit de groep van antibiotica, waaronder het hiervoor vermelde penicilline, kwamen nog meer beschrijvingen, onder meer streptomycine. Nieuw opgenomen werden ook anti-epileptica, antihistaminica, gassen, steroïde hormonen, synthetische hulpstoffen en vitamines. In 1966 kwamen er nog 43 stoffen bij.

2.6. Samenvatting en conclusie

De gestelde onderzoeksvraag hoe de samenstelling van de farmacopee de vooruitgang in de wetenschap weerspiegelde, had te maken met de vorderingen in de natuurwetenschappen, met name de scheikunde, en nieuwe inzichten in de farmacologie. De opname van nieuw te beschrijven geneesmiddelen volgde de veranderingen in het therapeutisch arsenaal, onder invloed van deze wetenschappelijke resultaten. Door de onregelmatige verschijning van de uitgaven van de farmacopee was de opname van een nieuw middel soms snel, soms traag. De verwijdering van verouderde middelen was lastiger. Gegeven de methodiek om voor het vernieuwen van het bestand aan beschrijvingen de beroepsverenigingen te raadplegen, was elke uitgave van de farmacopee ook een afspiegeling van de praktijk. Beschrijvingen van stoffen die waren verwijderd, werden soms alsnog opgenomen in boekwerken als de *Codex Medicamentorum Nederlandicus*⁸⁰ (CMN), de opvolger van de zogenoemde Rotterdamse supplementen, uitgegeven onder auspiciën van de Nederlandse Maatschappij ter bevordering der bevordering der Pharmacie, waarvan de eerste druk in 1936 verscheen en de herziene en uitgebreide drukken in 1942 en 1950. Daarin stonden beschrijvingen van minder gangbare middelen en meer bereidingsvoorschriften dan in de vigerende farmacopee. Waar de CMN

⁷⁹ Müller-Jahncke, *ibidem*, 221

⁸⁰ *Codex medicamentorum Nederlandicus*, Voorschriftenboek van de Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie ('s-Gravenhage: Van Cleef¹1936; ²1942; ³1950)

zich behoudend opstelde had overigens de Rotterdamse voorganger aan het einde van de negentiende eeuw juist een voortrekkersrol gehad, door als eerste ook nieuwe stoffen te beschrijven, die later alsnog in een nieuwe uitgave van de farmacopee kwamen⁸¹. Uit het voorgaande overzicht kan geconcludeerd worden dat de samenstelling van de farmacopee wat betreft de opname van nieuwe geneesmiddelen de vooruitgang van de wetenschap weerspiegelde, meestal met enige vertraging, in een enkel geval juist zeer snel, zoals bij penicilline.

⁸¹ Keuning, J.C. de, "Apothekers en apotheken te Rotterdam gedurende de laatste 125 jaar" (webartikel; pdf) 5

3. Context van de farmacopee

3.1. Staatskundige en politieke omstandigheden

Het onderzoek naar een wetboek, ook al is het technisch-wetenschappelijke regelgeving, kan niet voorbijgaan aan de staatkundige en politieke situatie waarin de achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee tot stand kwamen. Urdang stelde dat farmacopees getuigen zijn van de wereldgeschiedenis⁸². Hij constateerde dat het initiatief om een farmacopee samen te stellen voor het eerst gerealiseerd werd in de stadsrepublieken die in de Renaissance ontstonden. Deze nieuwe politieke eenheden waren rijk en stonden wegens de wereldwijde handelsbetrekkingen open voor nieuwe inzichten. Ook het idee van de civiele verantwoordelijkheid van bestuurders, zoals gepropageerd door humanisten, vond ingang in deze steden. In Nederland werden initiatieven in deze richting ontwikkeld in Middelburg, Brussel en Amsterdam, waarvan deze laatstgenoemde stad als eerste in staat was vaste vorm te geven aan de voorstellen⁸³. Rond 1800 werden initiatieven zichtbaar om op nationaal niveau een farmacopee samen te stellen. De totstandkoming en verschijning van een editie nam een flink aantal jaren in beslag nam, gemiddeld vijf jaar. Men moet zich realiseren dat tijdens de voorbereidingstijd van het wetboek de politieke situatie grondig kon wijzigen. Wisselende politieke inzichten konden een duidelijke invloed uitoefenen op het belang dat gehecht werd aan gezondheidszorg, beroepsuitoefening, wetenschap, onderwijs, handel en toerisme.

De hierna volgende beknopte schets beperkt zich tot hetgeen relevant is voor de farmacopee. De eerste nationale farmacopee verscheen in 1805 onder de naam *Pharmacopoea Batava*, twee jaar later vertaald en uitgegeven onder de naam *Bataafsche Apotheek*. Het gebruik van de term nationaal doet vermoeden dat er terstond sprake was van een eenheid zoals thans in Nederland, echter het tegendeel was het geval. In 1795 was de na de Franse veroveringstochten uitgeroepen Bataafsche Republiek in feite een vazalstaat van de Franse republiek⁸⁴. De eenheidsstaat werd geproclameerd, provincies opnieuw ingedeeld, in depar-

⁸² Urdang, G., "The development of Pharmacopoeias. A Review with Special Reference to the Pharmacopoea Internationalis", *Bulletin World Health Organization* 4 (1951) 89

⁸³ Witkop Koning, D.A., *Compendium voor de Geschiedenis van de Pharmacie van Nederland* (Lochem Gent: De Tijdstroom 1986), 56

⁸⁴ Kloek, J., W. Mijnhardt, *1800: Blauwdrukken van een samenleving* (Den Haag: Sdu uitgevers 2001), 32

tementen en gewesten met nieuwe namen. De daarop volgende jaren waren zeer woelig. In betrekkelijke korte tijd vonden tussen 1798 en 1801 drie staatsgrepen plaats, met evenzo herzieningen van de staatsregeling, een document vergelijkbaar met de grondwet, die een afspiegeling waren van het conflict tussen unitaristen en federalisten⁸⁵. De verordening van 25 februari 1805⁸⁶ omtrent het gebruik van de *Pharmacopoea Batava* gaf daar ook blijk van. Vanaf 1801 was de officiële naam Bataafsche Gemeenebest, een term die op een federalistische bestuursstructuur duidt. In 1806 constateerde Napoleon dat het Staats-Bewind de eenwording niet snel genoeg tot stand bracht, waarop hij maatregelen nam en rechtstreeks vanuit Parijs de eenheidsstaat verordonneerde. De opvattingen van de meeste deskundigen die in 1799 waren benoemd om de farmacopee samen te stellen, waren waarschijnlijk duidelijk voor een landelijke aanpak. De unitariërs, waar een groot deel van de wetenschappelijke stand van die dagen toe behoorde⁸⁷, streefden naar een degelijk gezondheidsbeleid. Een goed voorbeeld daarvan was Matthias van Geuns⁸⁸.

‘In een oorspronkelijk in het Latijn gehouden Utrechtse oratie getiteld *De staatkundige handhaving van der ingezetenen gezondheid en leven* leverde (. . .) Matthias van Geuns, inmiddels hoogleraar, in 1791 een pregnant pleidooi voor een publieke gezondheidszorg. Deze voordracht, die de gewijzigde opvattingen van de voorgaande decennia samenvatte en van commentaar voorzag, werd onmiddellijk vertaald en in 1801, ten tijde van de debatten over een Geneeskundige Staatsregeling, nog eens herdrukt. Uitgangspunt van Van Geuns was dat de overheid verplicht is voor kwalitatief hoogwaardige medische voorzieningen te zorgen, zowel in de stad als op het platteland. Die geneeskundige zorg omvat niet alleen consulten maar ook de verstrekking van medicijnen. Van Geuns was voorstander van een door de overheid bekostigde zorg, zeker als het ging om zieke armen en minvermogenden. Daarnaast pleitte hij voor zorgverzekeringssystemen op basis van het draagkrachtbeginsel. Om de kwaliteit van de zorg te waarborgen diende de overheid op te treden tegen kwakzalvers en toe te zien op de deugdelijkheid van onderwijs en examens. Daarnaast achtte hij een systeem van informatie-uitwisseling en aanvullend onderwijs onontbeerlijk.’

De kern van dit pleidooi was terug te vinden in de nieuwe staatsregeling die in 1798 tot stand kwam. Een jaar later gaf het Uitvoerend Bewind de opdracht zo spoedig mogelijk te komen met een *Pharmacopoea Batava* voor de gehele republiek en werden de commissieleden benoemd⁸⁹. Dat waren drie hoogleraren uit respectievelijk Amsterdam, Groningen en Leiden en twee geneesheren uit Amsterdam en Rotterdam. De modernste stadsfarmacopee in Nederland was

⁸⁵ Anoniem, “Staatsgrepen in 1798 en 1801” (website Koninklijke Bibliotheek: kb.nl/thema's/geschiedenis-en-cultuur/200-jaar-koninkrijk-nederland/staatsgrepen-in-1798-en-1801 (geraadpleegd 20-7-2019))

⁸⁶ *Bataafsche Apotheek* (Amsterdam: Allart 1807), 557-567

⁸⁷ Kloek, Mijnhardt, *ibidem*, 30

⁸⁸ Kloek, Mijnhardt, *ibidem*, 311

⁸⁹ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 129

die van 1792 van Amsterdam. Het lag dan ook voor de hand die als uitgangspunt te nemen voor het landelijke artsenijwetboek. Het werk kwam gereed in 1805, de Nederlandse vertaling volgde in 1807. De duidelijk sociale opvattingen van Van Geuns en Ockerse, de opsteller van de paragraaf over gezondheidszorg en armoedebestrijding in de grondwet uit 1798⁹⁰, hebben bijgedragen tot de samenstelling van de eerste nationale farmacopee.

De vorming in 1815 van het nieuwe Verenigde Koninkrijk der Nederlanden met België, de Zuidelijke Nederlanden, leidde reeds in 1816 tot de benoeming van vier leden uit de Noordelijke en vier uit de Zuidelijke Nederlanden in de farmacopee-commissie met de opdracht een nieuwe farmacopee samen te stellen voor het gehele rijk. Zeven jaar later verscheen de *Pharmacopoea Belgica* (1823), drie jaar later gevolgd door de Nederlandse en, nog weer drie jaar later, door de Franse vertaling⁹¹. Na de losmaking van België uit het Koninkrijk werd in 1842 besloten tot een nieuwe Nederlandse farmacopee die, hoewel reeds drie jaar later gereed, toch op de plank bleef liggen. De oorzaken waren de revolutionaire woelingen in Europa en de nieuwe politieke orde die in 1848 in Nederland ontstond. De weer enigszins bijgewerkte versie van het ontwerp werd in 1851 van kracht.

De Tweede uitgave van de farmacopee van 1871 ontstond in de periode van oorlogshandelingen tussen Duitsland en Oostenrijk (1866), en kort daarna tussen Duitsland en Frankrijk (1870–1871). Duitsland had zich ontwikkeld tot een natiestaat, in 1871 beklonken met het ontstaan van het Duitse Keizerrijk⁹². In 1872 verscheen voor het eerst een nationale farmacopee op Duits grondgebied, de *Pharmacopoea Germanica*, ofwel het *Deutsches Arzneibuch* (DAB), dat in de plaats kwam van de farmacopees van deelstaten, zoals Beieren, Pruisen en Württemberg⁹³. Wat betreft beleid nam het DAB veel van de vooruitstrevende Pruisische farmacopee over⁹⁴.

Op een geheel ander terrein zijn in de Nederlandse farmacopees sporen van politieke ontwikkelingen te vinden. In de negentiende eeuw kreeg door de opkomst van grote nationale legers met dienstplichtigen⁹⁵ ook de militaire geneeskunde een impuls en als onderdeel daarvan ook de militaire farmacie. Artsen werden tot officier van gezondheid opgeleid aan speciale scholen die rond het midden van de negentiende eeuw tot de beste opleidingen werden gerekend⁹⁶. Militair apothekers moesten na hun burger-apothekersexamen nog

⁹⁰ Kloek, Mijnhardt, *ibidem*, 311

⁹¹ Bierman, A.I., *ibidem*, 131

⁹² Anoniem, "Lemma Pharmakopöe" in: *Brockhaus Enzyklopädie Bd 2* (Mannheim: Brockhaus 2006), 485

⁹³ Hickel, E., *Arzneimittel-Standardisierung im 19. Jahrhundert in den Pharmakopöen Deutschlands, Frankreichs, Grossbritanniens und der Vereinigten Staaten von Nordamerika* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1973), 1

⁹⁴ Hickel, *ibidem*, 13

⁹⁵ Kloek, Mijnhardt, *ibidem*, 34, 241

⁹⁶ Lieburg, M.J. van, "De Nederlandse medische tijdschriften en de wetenschappelijke geneeskunde 1840-1870", in: D. de Moulin, *Kracht en stof* (Amsterdam: Rodopi 1985), 8

een extra examen afleggen. Bevordering tot een hogere rang vereiste het tonen van aanvullende bekwaamheid. Uit deze kring stammen Nederlandstalige handleidingen van de militair-apothekers A.J.C. Geerts, K. Verlaan en E.I. van Itallie op de farmacopee⁹⁷. Een aantal geneeskundige leden van de farmacopee-commissie was officier van gezondheid of had als zodanig gefungeerd⁹⁸. Militaire chirurgen behoorden tot de eerste artsen die met succes vernieuwingen toepasten, te denken valt aan spalken, verbandmiddelen, ontsmettingsmiddelen en verdovende middelen. Het Britse expeditieleger in Zuid-Afrika voerde de tablet als toedieningsvorm in, gemakkelijk in grote hoeveelheden te maken en mee te nemen en niet snel aan bederf onderhevig⁹⁹. De Derde uitgave van de farmacopee beschreef desinfecterende oplossingen en verbandmiddelen.

In § 3.3. over de internationale context komt de samenwerking tussen apothekers aan de orde. Deze had ook een staatkundige kant. In 1902 en in 1925 kwamen in Brussel overheidsdelegaties bijeen om regelingen te treffen voor sterkwerkende geneesmiddelen. De Volkenbond, opgericht in 1920, kende al snel een ‘hygiënisch comité’, dat ook geneesmiddelen in haar beleidsportefeuille had en het secretariaat ging voeren voor de Brusselse afspraken. De Wereldgezondheidsorganisatie, net als de Volkenbond een verband van staten, werd in 1948 opgericht. Zij verzorgt de uitgave van de *Internationale Farmacopee*. De Raad van Europa, eveneens bestaande uit lidstaten, werd vanaf 1964 belast met de samenstelling van de Europese Farmacopee. Opvallend blijft dat het dossier ‘geneesmiddelen’ steeds een van de eerste onderwerpen vormden, waarin overheden met elkaar gingen samenwerken, van stad naar land, en van land naar bovenationale verbanden.

3.2. De farmacopee als wetboek

Dat de farmacopee kracht van wet bezit, werd apothekers al vroeg tijdens hun opleiding meegedeeld. Wat dat precies inhield werd eerst duidelijk in de dagelijkse praktijk van de beroepsuitoefening. Reeds in de eerste stadsfarmacopees was voorgeschreven dat naleving verplicht was. De eerste nationale farmacopee, de *Pharmacopoea Batava* van 1805, liet in dit opzicht niets aan duidelijkheid te wensen over. In het voorwoord stond:

‘Niemand zal ontkennen, dat ’s Lands bestuurders zorg moeten dragen, dat de winkels der Artsenijmengers behoorlijk zijn ingericht, en dat het uit dien hoofde noodzakelijk is, dat er eene *Verzameling van Artsenijmengkundige Voorschriften*, voor het gansche land ontworpen, en door wetten gehandhaafd wordt.’

⁹⁷ Wicherink, S.C., A.I. Bierman, *Militaire Farmacie in Nederland* (Den Haag: KNMP 2009), 35

⁹⁸ Zie bijlage 2 met lijst van leden van farmacopee-commissies.

⁹⁹ Itallie, E.I. van, “Gecomprimeerde geneesmiddelen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 1205-1215

De verordening van 25 februari 1805, waarmee deze uitgave van kracht werd verklaard, stond ook afgedrukt aan het eind van het boekwerk¹⁰⁰. Artikel 1 stelde dat de reden van de verordening was verschillen in voorschriften voor geneesmiddelen weg te nemen, ofwel standaardisatie te bereiken. De volgende artikelen handelden over de plicht van apotheekehoudenden om hun winkels binnen een jaar in te richten naar deze verordening en de naamgeving op de flessen en potten aan te passen. De verplichting om voorraad te houden van als zodanig aangemerkte middelen werd ingevoerd. Alle enkelvoudige geneesmiddelen moesten aan de gestelde eisen voldoen, andere geneesmiddelen dan vermeld in de farmacopee mochten slechts bereid worden op voorschrift van een arts voor een bijzondere patiënt. De verordening stelde inrichtingseisen, zoals de aanwezigheid van maten, gewichten, een vochtmeter en reagentia vermeld op de lijst. De handhaving was opgedragen aan visitatoren. Op overtreding stonden pittige straffen als boetes en sluiting. Alle artikelen samenvattend, vorderden de wetbepalingen standaardisatie, uniforme nomenclatuur en voorraadplicht.

De twee verordeningen uit 1821 waarin de invoering en het gebruik van de *Pharmacopoea Belgica*, werd geregeld, verschilden niet principieel hiervan. Wel kwam er voor alle daarin beschreven middelen voorraadplicht.

In de genoemde verordeningen en farmacopeeteksten werd het begrip ‘deugdelijkheid’ – deugdzzaamheid in de *Belgica* – gehanteerd, een term die nog tot in de daarop volgende eeuw in wetsteksten over geneesmiddelen terugkeerde. In betekenis komt het min of meer overeen met het huidige begrip kwaliteit en de term ‘geschikt-voor-gebruik’. Deugdelijkheid van geneesmiddelen fungeerde als het kernwoord van alle farmacopees bij de interpretatie van de teksten over onderzoek en bereiding.

De *Pharmacopoea Neerlandica*, *Nederlandsche Apotheek*, beide verschenen in 1851, werden op basis van de wet van 12 augustus 1849 ingevoerd¹⁰¹. Deze wet regelde slechts deze ene uitgave. De wet van 2 november 1871¹⁰² verving de voornoemde wet en was dusdanig opgezet dat elke volgende uitgave ook via deze wet van kracht kon worden verklaard. De tekst bevatte slechts twee artikelen, die in verband met de juridische vragen die later opkwamen, hier volledig worden afgedrukt.

‘Artikel 1.

Zoo dikwijls nieuwe vaststelling of wijziging van de Nederlandsche Pharmacopoea door Ons noodzakelijk wordt geacht, geschiedt dit bij algemeenen maatregel van inwendig bestuur, die ook het tijdstip van invoering bepaalt.

Hij onderscheidt de middelen, die in elke apotheek moeten voorhanden zijn, van de overige in de Pharmacopoea beschreven.

¹⁰⁰ *Bataafsche Apotheek* (Amsterdam: Allart 1807)

¹⁰¹ *Staatsblad* 1849, no. 36

¹⁰² *Staatsblad* 1871, no. 118

De laatste zijn evenwel, voor zooveel zij in eene apotheek worden aangetroffen, aan het gewone wettelijk toezigt onderworpen.

Artikel 2.

Zoodra aan het vorig artikel uitvoering wordt gegeven, vervalt op het tijdstip der invoering van de nieuwe Pharmacopoea de wet van 12 Augustus 1849 (Staatsblad, no. 36)

De Nederlandsche Pharmacopoea wordt van Staatswege in de Nederlandsche en in de Latijnsche taal uitgegeven en algemeen verkrijgbaar gesteld en door of vanwege Onzen Minister van Binnenlandsche Zaken gewaarmerkt.

In deze Eerste uitgave van 1851 had de commissie in het voorwoord geschreven:

‘dat het volstrekt noodig is, om van Staatswege wettelijke bepalingen te maken omtrent de wijze, waarop de geneesmiddelen, die in de artsenijs winkels voorhanden zijn, bereid moeten worden. Om echter deze Artsenij-Wetboeken (met welken naam de wettelijke bepalingen der Geneeskundige Staatsregeling bestempeld worden) het doel te doen bereiken, waartoe zij bestemd zijn, moeten zij niet alléén in andere opzigten zooveel mogelijk, volkomen zijn, maar ook bepaaldelijk beantwoorden aan het standpunt dier wetenschappen, welke den geheelen grondslag der Artsenijkunde uitmaken, of wier licht en hulp noodig is ter bepaling van voorschriften omtrent de behoorlijke bereiding van geneesmiddelen.’

Deze uiteenzetting hield welbeschouwd reeds een voorbehoud in. Immers, was het voorschrift wel volkomen, voldeed het aan de meest actuele wetenschappelijke inzichten? Wel was duidelijk dat de kwaliteit van bereidingen, zonder de mogelijkheid van eindcontrole van het gehalte, in hoge mate afhankelijk was van de gevolgde bereidingswijze. Met de geleidelijke afname van het aantal eigen bereidingen en de opkomst van de mogelijkheid om het gehalte van het werkzame bestanddeel te bepalen, kwam de vraag op hoe dwingend de tekst van het bereidingsvoorschrift was. In de loop van de jaren werd de spanning tussen nieuwe wetenschappelijke inzichten en het wettelijk karakter van de voorschriften meer dan eens aan de orde gesteld. Enkele voorbeelden van vragen die rezen over de wetkracht van de farmacopee volgen hierna.

Stokvis, lid van de Pharmacopee-commissie, twijfelde in een voordracht voor de Maatschappij tot bevordering der Geneeskunde op 6 juli 1896 openlijk over het nut van maximaal doseringen in de farmacopee¹⁰³. Een ander voorbeeld handelde over de voorschriften voor balansen en bewaringsvoorschriften.

‘Na het verschijnen van de 4^e Uitgave der Pharmacopee is twijfel geopperd aan de verbindende kracht der voorschriften, die in de Pharmacopee zijn opgenomen,

¹⁰³ Stokvis, B.J., “De wetenschappelijke nauwkeurigheid onder posologie”, (overgenomen uit *Tijdschrift voor Geneeskunde*), *Pharmaceutisch Weekblad* 33 (1986) nr. 14

betreffende de bewaring van geneesmiddelen en de eischen gesteld aan de balansen, die bij de bereiding der geneesmiddelen worden gebruikt. De Commissie heeft hieromtrent het oordeel ingewonnen van Zijne Excellentie den Minister van Binnenlandschen Zaken. Naar de meening van Zijne Excellentie bezitten de voorschriften omtrent de balansen geen verbindende kracht en kunne zij slechts als goede wenken worden aangemerkt, terwijl de verbindbaarheid der voorschriften, betreffende de bewaring der geneesmiddelen, twijfelachtig is¹⁰⁴.

Juristen van de overheid reageerden meestal ontwijkend op vragen. De interpretatie van de teksten en de handhaving werd overgelaten aan het oordeel van de inspecteurs van het staats-toezicht op de volksgezondheid. Vragen rezen of andere methoden dan in het voorschrift vermeld gebruikt mochten worden? Was er wetenschappelijk vrijheid om de beste aanpak te kiezen? Wat te doen als het officiële voorschrift voor de uitvoering van een onderzoek ouderwets was, of niet goed uitvoerbaar bleek? Of als zelfs hoogleraren zich kritisch uitlieten over een farmacopeevoorschrift? Vooral in de ruim dertig jaar die verstreken tussen 1926 en 1958, de verschijningsdata van de Vijfde en Zesde uitgave, maakte de wetenschap zulke grote ontwikkelingen door, dat een bepaalde vrijheid bijna van vanzelfsprekend werd. Voor de praktijk van de uitoefening van de artsensijbereidkunst bleef de term 'deugdelijkheid' het kernbegrip. Dit vraagstuk leefde overigens niet alleen in Nederland, ook in nabuurlanden was er discussie. Hickel¹⁰⁵ schreef naar aanleiding van de cyanidevergiftigingen met medicinale preparaten (zie § 9.2.6.), dat in de negentiende eeuw in Pruisen de gehalte-eis bindend was; de gehaltebepaling mocht naar professioneel inzicht van de apotheker gekozen worden, tenzij de farmacopee een analysevoorschrift bevatte. In Groot-Brittannië¹⁰⁶ heerste enige vrijheid, ook indien de farmacopee een analysevoorschrift gaf, was een andere, gelijkwaardige methode toegestaan, een standpunt dat in Nederland stilzwijgend in de praktijk werd gevolgd. Naarmate de opleiding van de apotheker een hoger niveau bereikte, ontstond er meer vrijheid om de wet te interpreteren. De wet betreffende invoering der *Nederlandsche Pharmacopoea* van 1871¹⁰⁷ bood geen grond voor handhaving, aldus het raadsadvies van de jurist van het Ministerie van Volksgezondheid aan de voorzitter van de farmacopee-commissie¹⁰⁸. In de wet stond immers in feite niet meer dan dat er een farmacopee bestond, die door de Minister bij algemene maatregel van inwendig bestuur werd ingevoerd, voorraadverplichting bevatte en in de Latijnse en Nederlandse taal moest zijn gesteld. Verplichting tot naleving stond

¹⁰⁴ *Nederlandsche Pharmacopoe*, Vierde uitgave ('s-Gravenhage: Belinfante 21915) XXX

¹⁰⁵ Hickel, E., *Arzneimittel-Standardisierung im 19. Jahrhundert in den Pharmakopöen Deutschlands, Frankreichs, Grossbritanniens und der Vereinigten Staaten von Nordamerika* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1973), 149-150

¹⁰⁶ Hickel, *ibidem*, 196

¹⁰⁷ "Wet betreffende invoering der *Nederlandsche Pharmacopoea* van 2 november 1871", *Staatsblad* 118

¹⁰⁸ Geuns, K.F. van, "Notitie aan Dr. C.A. Teijgeler", ongedateerd (omstreeks 1970), in inventaris nr. 309 Nationaal Archief

niet beschreven, wel het 'gewone wettelijke toezicht', strafbepalingen ontbraken. Werd met de zinsnede 'het gewone wettelijke toezicht' verwezen naar de nieuwe *Wet op de uitoefening van de artseneijbereidkunst* (WA) van 1865 die de bepalingen van handhaving en toezicht bevatte? Artikel 32 van deze wet had een boetebepaling voor ondeugdelijke geneesmiddelen of ontbrekende voorraad. Aannemelijk is wel dat de verwijzing terug te voeren is op de laatste geneeskundige wet uit de reeks van vier die in 1865 werd ingevoerd, die op het geneeskundig staatstoezicht. Deze had als taak 'de handhaving der wetten en verordeningen in het belang der volksgezondheid vastgesteld'¹⁰⁹.

De Conferentie van Brussel maakte in 1902 afspraken over sterkwerkende geneesmiddelen, waarvan de tekst in 1906 in een Conventie werd vastgelegd. Aan deze conferentie namen achttien Europese landen en de Verenigde Staten deel¹¹⁰. Het verdrag maakte wijzigingen van de farmacopee noodzakelijk, die in het supplement van 1910 en de tweede druk van de Vierde uitgave werden verwerkt. Er bestond geen twijfel aan de betekenis en het nut van deze internationaal vastgestelde teksten, wel aan de soms harde consequenties, zoals het verbod op wijn als vehikel voor sterk werkende geneesmiddelen. Nederland maakte op dat punt een voorbehoud bij de ondertekening van het verdrag (zie § 2.1.7.). De afspraken werden in 1925 herzien en aangevuld¹¹¹ en op 20 augustus 1929 vastgesteld te Brussel. De conventie bevatte 30 verdragsartikelen, waarvan de voor de Nederlandse praktijk relevante passages gepubliceerd werden in het supplement uit 1934 en in de tweede druk van Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*¹¹². Titels van artikelbeschrijvingen die voldeden aan de tekst van de conventie, waren net als in de Vierde uitgave, voorzien van de letters F.I.. De conventie had met de beschrijving van 92 producten standaardisatie van de gehalten van galenische preparaten en heldere regels voor de nomenclatuur van de geneesmiddelen bereikt. Pas in de Zesde uitgave konden ook in Nederland de nomenclatuurregels integraal worden toegepast, het vergde namelijk een totale herziening van de naamgeving van alle artikelen in de farmacopee.

Aan de discussie over de betekenis van de wettelijke kracht van de farmacopee kwam pas een einde toen in 1974 de nieuwe wet op *Nederlandse Pharmacopee* werd uitgevaardigd, dus na het verschijnen van de tweede druk van de Zesde uitgave. Hoewel deze regelgeving na de periode van de studie in dit proefschrift valt, biedt het uitsluitsel op de eerder gestelde vragen. Het was in feite de neerslag van de besprekingen die leidden tot de tekst van het *Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee* waarop in 1964 overeenstemming

¹⁰⁹ Cannegieter, D., *Honderdvijftig jaar Gezondheidswet* (Assen: Van Gorcum 1954), 79

¹¹⁰ Itallie, L. van, "De internationale conferentie voor de unificatie der sterkwerkende geneesmiddelen", *Pharmaceutisch Weekblad* 40 (1903) 17-23

¹¹¹ Meulenhoff J.S., "Ile internationale conferentie voor de unificatie van de samenstelling der sterkwerkende geneesmiddelen", *Pharmaceutisch Weekblad* 62 (1925) 1117-1132

¹¹² *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), XXII-XLII

werd bereikt. Wouters schreef in zijn toelichting op de tekst van de nieuwe farmacopeewet daarover het volgende: 'de *Nederlandse Farmacopee* schept als een officieel door de overheid uitgegeven technisch-wetenschappelijke handleiding een zeer belangrijke waarborg voor een goede en constante kwaliteit van het geneesmiddel, waarvan redelijkerwijze de verwachte werking is verzekerd'. De nieuwe wet maakte verschil tussen eisen en aanwijzingen¹¹³. Deze wet werd in 1992 ingetrokken, waarmee de verplichting om een nationale farmacopee uit te geven verviel. Juridisch veranderde er *de facto* niets. De verdragsverplichtingen hebben op grond van artikel 93 van de Nederlandse grondwet directe werking op belanghebbenden. Het betekende wel dat enige vaagheid die in Nederland had bestaan over de wet kracht van Nederlandse farmacopees verdween. Immers het verdrag omtrent de ontwikkeling van een *Europese Farmacopee* hanteert de strakkere formulering 'shall be the official standards'. De daaruit afgeleide beleidsregels zijn dat aan eisen voldaan moet worden; eisen zijn uit te drukken in waarneembare kenmerken van substanties, meetbare fysische constanten, gehalte in procenten of afwezigheid van onwenselijke onzuiverheden bij toepassing van beschreven methodieken van onderzoek, kortom, hetgeen in getallen en waarnemingen kan worden uitgedrukt. Uitgaande van de doelstelling van de farmacopee om standaardisatie van preparaten te bewerkstelligen zijn verhoudingsgetallen van substanties in samengesteld product eveneens bindend. Beschrijvingen van een bereidingsproces en bewaringscondities zijn aanwijzingen, waarvan, mits deugdelijk gemotiveerd, kan worden afgeweken. De wijze van bepaling van het gehalte staat vrij, mits de methode is vergeleken met de standaardmethode van de farmacopee, de zogenaamde referentie, en minstens even betrouwbaar is gebleken en tot gelijke uitkomsten heeft geleid. Etiketten op verpakkingsmateriaal moeten voorzien zijn van de officiële Latijnse benaming volgens de geldende uitgave van de Europese farmacopee, met vermelding van de farmacopee-uitgave¹¹⁴.

De farmacopee-commissie had van oudsher ook de taak om andere zaken betreffende geneesmiddelen wettelijk te regelen. Zo bevatte de uitgaven vanaf 1871 maximaal doseringen per keer en per dag van sterkwerkende geneesmiddelen, in lijsten, bij de index of onder de artikelbeschrijvingen. In de WA (1865) was namelijk in artikel 8 geregeld dat de apotheker, indien hij in een recept een wellicht schadelijke vergissing vermoedde, daarvan terstond mondeling of schriftelijk aan de geneeskundige die het geneesmiddel voorschreef, kennis zou worden gegeven. De arts kon wel vooraf met een uitroep teken aangeven dat hij zich van de overschrijding bewust was. Bij deze wet behoorden ook drie lijsten, lijst A de zware vergiften die in de vergiftkast moesten worden bewaard, lijst B de vergiften die ook buiten de vergiftkast bewaard mochten worden, mits voorzien van een duidelijk merkteken.

¹¹³ Memorie van Toelichting zitting 1973-1974 – 12796

¹¹⁴ Kubbinga, M.E., e.a., *Europese Farmacopee. Gouden standaard bij de bereiding van geneesmiddelen* (RIVM-rapport 370020001/2009)

Daarnaast was er op basis van artikel 30 van de WA nog een lijst C met geneesmiddelen en mengsels ervan die in kleine, tot de hoeveelheid op de lijst aangegeven, uitsluitend door een apotheker of een apotheekhoudende geneeskundige mochten worden afgeleverd. Een commissie van deskundigen aangewezen door de minister, in de praktijk leden van de farmacopee-commissie, stelde deze lijst op, die daarvan mededeling deden in de inleiding tot de farmacopee. Publicatie van de lijst C vond niet plaats in de farmacopee maar in het *Staatsblad*.

De farmacopee regelde ook de verplichting tot het in voorraad hebben van geneesmiddelen. De Tweede tot en met de Vierde uitgaven gaven met het teken + aan wat niet onder deze verplichting viel, de vijfde en zesde edities keerden het om en gaven met het teken O de verplichting tot het aanhouden van voorraad aan. Het wettelijke karakter van deze verplichtingen was, anders dan van de artikelbeschrijvingen, van meet af aan duidelijk. De farmacopee kreeg deze rol toebedeeld aangezien de WA (1865) op deze punten niet voorzag en oudere uitgaven van de farmacopee dit ook reeds hadden geregeld. Hieruit wordt duidelijk dat de farmacopee in de beschouwde periode een aanvullende rol speelde op de regelgeving voor de uitoefening van de artsennijbereidkunst. De begrippen deugdelijkheid van substanties en standaardisatie van preparaten waren en bleven de sleutelwoorden tot het verstaan en interpreteren van de voorschriften van de farmacopee¹¹⁵.

De verantwoordelijkheid van de apotheker voor alle afgeleverde geneesmiddelen, zowel op recept als via handverkoop, verplichtte hem tot het nemen van passende maatregelen, hetzij eigen kwaliteitsonderzoek, collegiale samenwerking, of afspraken met betrouwbare leveranciers. De standaarden van de farmacopee werden zo mogelijk ook toegepast op niet beschreven geneesmiddelen door naar analogie onderzoekvoorschriften te ontwikkelen.

3.3. De farmacopee in internationale context

De internationale context van de Nederlandse farmacopees laat zich uiterst beknopt samenvatten in vier jaartallen: 1865, het jaar waarin het congres van apothekers¹¹⁶ uit vele landen afkomstig te Brunswijk, Braunschweig (D), de resolutie aannam om te komen tot een internationale farmacopee. Het jaar 1902 waarin te Brussel afspraken op regeringsniveau werden gemaakt om sterk werkzame geneesmiddelen te standaardiseren, en vervolgens het jaar 1951 waarin de Wereldgezondheidsorganisatie de *Pharmacopoeia Internationalis* lanceerde en tenslotte 1964 waarin het verdrag tot oprichting van de *Europese Farmacopee* tot stand kwam.

¹¹⁵ Geuns, ibidem

¹¹⁶ Deelstra, H., "De internationale farmaceutische congressen en de oprichting van de FIP in 1912, 100 jaar geleden", *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 62 (2012) 7

Het onderhouden van internationale contacten van apothekers was niet uniek voor deze beroepsgroep, het gold voor het hele veld van geleerden in natuurwetenschappen. Nederlandse apothekers beschikten reeds in de eeuwen voorafgaande aan de negentiende eeuw over buitenlandse farmacopees, bijvoorbeeld die van Edinburgh, Londen en Augsburg¹¹⁷. Er bestond ook een levendig wetenschappelijk correspondentieverkeer. Bijvoorbeeld Boerhaave en Sylvius, enkele toonaangevende Nederlandse geleerden uit vroegere eeuwen, ontvingen buitenlandse gasten en correspondeerden met elkaar¹¹⁸. Stokvis poneerde in 1887 in zijn rede bij de opening van de eerste bijeenkomst van het Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres dat de natuurwetenschap bij uitstek internationaal is: 'geen menselijke wetenschap, die zich zoo volkoomen wereldburgeres gevoelt als de wetenschap der natuur'¹¹⁹. De farmacie bleef daar niet bij achter, de grote ontwikkelingen in de scheikunde kwamen mede door apothekers tot stand^{120 121}. Zij ontwikkelden al vroeg een internationale oriëntatie en lazen ook buitenlandse tijdschriften¹²². Wittop Koning¹²³ gaf een overzicht van farmaceutische tijdschriften die vanaf 1755 in Nederland uitgegeven werden. Farmaceutische publicaties verschenen ook in algemene bladen zoals 'Vaderlandsche letteroefeningen' dat tussen 1766–1876 werd uitgegeven¹²⁴.

In dit gunstige klimaat zochten apothekers uit binnen- en buitenland elkaar op voor discussie over maatschappelijke en wetenschappelijke aangelegenheden. In 1842 werd de Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Pharmacie opgericht, in 1865 vond het eerste internationale congres plaats in Braunschweig plaats. Deelstra¹²⁵ gaf in 2012 bij gelegenheid van het honderdjarig bestaan van de Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) een overzicht van de internationale bijeenkomsten die aan de oprichting voorafgingen. De eerste ervan, in 1865 te Braunschweig (Brunswijk), had in hoofdzaak drie onderwerpen, verbetering van de opleiding, harmonisatie van farmacopeevoorschriften door een universele farmacopee op te stellen en verbetering van het imago van de apotheker. Er volgden nog vele congressen, vanaf 1912 onder de naam Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP).

¹¹⁷ Wielen, P. van der, "De eerste Nederlandsche Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 73 (1936) 545-564

¹¹⁸ Lindeboom, G.A., *De geschiedenis van de medische wetenschap in Nederland* (Bussum: Fibula-van Dishoeck 1972), 128

¹¹⁹ Stokvis, B.J., *Nationaliteit en natuurwetenschap. Rede tot opening van het eerste Nederlandsch natuur- en geneeskundig congres* (Haarlem: Erven F. Bohn 1887), 5

¹²⁰ Klein, U., "Not a pure science. Chemistry in the 18th and 19th centuries", *Science* 306 (2004) 981

¹²¹ Arkel, C.G. van, *Het onderzoek van geneesmiddelen als onderdeel van de taak van den apotheker* (Oratie) (Amsterdam: Centen 1939)

¹²² Vree, P.H., "250 jaar stadsapothekers in Dordrecht", *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 62 (2014) 26

¹²³ Wittop Koning, D.A., *De Nederlandse maatschappij ter bevordering der Pharmacie 1842-1942* (+ overzicht tijdschriften 1755-1948) (Amsterdam: Centen 1948), 183-240

¹²⁴ Wittop Koning, *ibidem*, 185

¹²⁵ Deelstra, *ibidem*, 7-16

Deze organisatie onderhield nauwe contacten met overheden, na de Eerste Wereldoorlog, ook met de Volkenbond. De wens om tot een internationale farmacopee te komen bleef hoog op de agenda staan¹²⁶. Toen de Volkenbond na de Tweede Wereldoorlog overging in de Wereldgezondheidsorganisatie bleven de contacten met regeringen en beroepsorganisatie in stand en kon de eerste internationale farmacopee verschijnen¹²⁷.

Was het voorgaande de historie van de beroepsbeoefenaren, ook de nationale overheden kwamen in overleg met elkaar. Dat zoiets niet vanzelf ging verhaalde Van Itallie in 1902, toen hij de aanbevelingen zowel van farmaceutische als medische congressen voor een internationale farmacopee sedert 1897 opsomde¹²⁸. De Amerikanen kwamen tot het praktische voorstel om te beginnen met een internationale farmacopee voor sterk werkende geneesmiddelen en stelden daarvoor ook geld ter beschikking. Het congres van medici in Moskou had reeds de wensen geformuleerd:

‘eenheid te brengen in de voorschriften voor galenische praeparaten, bepaling der sterkwerkende geneesmiddelen naar hunne toxiciteit, internationale regeling van de bereiding der sterkwerkende geneesmiddelen, chemische en physiologische bepaling der werkzame stoffen in de geneesmiddelen. Dit alles te bevorderen niet door eene internationale Pharmacopee, doch door wetenschappelijk onderzoek en door werkzaamheid in den boezem der verschillende Pharmacopee-Commissiën.’

De plannen van de Belgische regering om podium te bieden voor een congres van overheden waren bekend en aldus voorbereid kon de definitieve uitnodiging in 1902 aan alle Europese regeringen en aan die van de Verenigde Staten (Van Itallie: ‘vreemd genoeg niet aan Japan, dat toch geen quantité négligeable meer is’) worden gezonden en als antwoord daarop kwamen de vertegenwoordigers van Duitsland, Engeland, Oostenrijk-Hongarije, Bulgarije, Denemarken, Spanje, de Verenigde Staten van Noord-Amerika, Frankrijk, Luxemburg, Griekenland, Italië, Portugal, Rusland, Servië, Zweden en Noorwegen, Turkije, Zwitserland, België en Nederland bijeen¹²⁹.

De Nederlandse farmacopee-commissie gaf, kennelijk op de hoogte van het verrichte voorwerk, voorafgaande aan de conferentie reeds de mededeling uit dat de internationale conferentie op 15 september 1902 te Brussel ter unificatie van de samenstelling der sterkwerkende geneesmiddelen de totstandkoming van een nieuwe uitgave van Nederlandsche farmacopee niet zou mogen vertragen. De Nederlandse delegatie bestond uit leden van de zojuist ingestelde staande Nederlandse farmacopee-commissie: dr. M. Greshoff, apotheker en

¹²⁶ Deelstra, H., “De internationale samenwerking van de apothekers van 1913 tot aan de 2e wereldoorlog”, *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 66 (2016) 22

¹²⁷ Os, D. van, “De internationale Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 86 (1951) 631-636

¹²⁸ Itallie, L. van, “De internationale Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 39 (1902) 721-723

¹²⁹ Redacteur NN, “Bericht”, *Pharmaceutisch Weekblad* 39 (1902) 589

museumdirecteur te Haarlem, dr. L. van Itallie, apotheker te Rotterdam en dr. B.J. Stokvis, arts en hoogleraar te Amsterdam. In de *Staatscourant* verscheen het verslag van de conferentie, dat integraal overgenomen werd in het *Pharmaceutisch Weekblad*¹³⁰ van 1903, geschreven door twee van de drie Nederlandse vertegenwoordiger aangezien Stokvis kort te voren was overleden. Uit het verslag is af te leiden dat er veel contacten zijn gelegd of vernieuwd met collegae wetenschappers en beroepsbeoefenaren. De afspraken gemaakt tijdens de conferentie werden in november 1906 vastgelegd in een officiële overeenkomst¹³¹. In 1905 was de Vierde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* verschenen, vooruitlopend daarop waren reeds aanpassingen doorgevoerd, zoals harmonisatie van voorschriften en toevoeging van de letters F.I. bij de gewijzigde artikelbeschrijvingen.

In 1925 werd de tweede conferentie gehouden, waarbij werd geconstateerd dat de meeste farmacopees de teksten, in lijn met de internationale overeenkomst, reeds hadden aangepast. Nieuwe middelen, zoals arseen-houdende preparaten werden toegevoegd. Een belangrijk besluit was het secretariaat van de conferentie uit België te verplaatsen naar de Volkenbond te Genève. Uit het verslag van de Nederlandse deelnemer Meulenhoff bleek ook dat bij de kort daarvoor gehouden FIP-conferentie in Lausanne voorbereidingen waren getroffen voor de officiële conferentie in Brussel. Een groot winstpunt was dat men overeenstemming bereikte over de opname van biologische waardebepalingen van geneesmiddelen in farmacopees met behulp van methoden die door de hygiënische afdeling van de Volkenbond waren aanbevolen¹³².

Hoewel in de dertiger jaren van de twintigste eeuw een aantal landen zich terugtrok uit deze organisatie, gingen veel professionele activiteiten, ook gedurende de Tweede Wereldoorlog voort. L. van Itallie speelde daarbij een voorname rol, hij meldde in 1946 dat er reeds 160 concept-monografieën gereed waren gekomen¹³³. Na de Tweede Wereldoorlog werd de Volkenbond opgeheven en namen de Verenigde Naties (VN) de plaats in. In 1948 richtte de VN het agentschap Wereldgezondheidsorganisatie op, Engelse afkorting WHO, Franse afkorting OMS, dat de taken van het hygiënisch comité voortzette en uitbreidde. Het plan voor een Internationale Farmacopee werd weer opgepakt¹³⁴. In 1951 zag de eerste *Internationale Pharmacopee* het licht. Tijdens de officiële plechtigheid hield de gerenommeerde farmaciehistoricus Urdang de openingsrede, tegelijkertijd verscheen in het

¹³⁰ Itallie, L. van, "De internationale conferentie voor de unificatie der sterkwerkende geneesmiddelen", *Pharmaceutisch Weekblad* 40 (1903) 17-23

¹³¹ Redactie, "Een belangrijke datum", *Pharmaceutisch Weekblad* 43 (1906) 1279

¹³² Meulenhoff J.S., "Ile internationale conferentie voor de unificatie van de samenstelling der sterkwerkende geneesmiddelen", *Pharmaceutisch Weekblad* 62 (1925) 1117-1732

¹³³ Itallie, L. van, "De internationale Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 81 (1946) 376

¹³⁴ Timmerman, A., "De internationale Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 83 (1948) 79

Bulletin van de WHO een artikel van zijn hand ‘The development of Pharmacopoeias’¹³⁵. Van Os wijdde aan de verschijning uitgebreid aandacht, met name aan de verschillen met de *Nederlandse Pharmacopee*¹³⁶, en sprak de hoop uit dat nationale farmacopees gebaseerd zouden worden op de *Internationale Pharmacopee* en de harmonisatie van de voorschriften tot uiting te brengen door de toevoeging Ph.I.. In een volgend artikel¹³⁷ ging hij dieper op de wetenschappelijke keuzes in, waarvan een groot aantal ook gerealiseerd werden in de Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* van 1958. Het tweede deel van de Ph.I. verscheen in 1954. In datzelfde jaar werd de Brusselse conventie tot unificatie van sterk werkende geneesmiddelen ingetrokken en kwam de *Internationale Pharmacopee* daarvoor in de plaats, helaas zonder dat voor alle desbetreffende monografieën reeds een vervangende tekst was verschenen. Een goed besluit was het om lastige algemene namen – in verband met het internationale merkenrecht konden merknamen niet gebruikt worden in officiële teksten – te verkorten en die namen een officiële status te geven als INN, de ‘international non-proprietary name’. Die activiteit kwam in handen van een andere commissie van de WHO. Door tegenwerking van een aantal landen, met name van de Verenigde Staten van Amerika, heeft de Ph.I. nimmer bindende kracht gekregen. Wel stond het landen vrij aan dit internationale voorschriftenboek autoriteit toe te kennen op hun grondgebied. De Amerikaanse industrie dreigde zelfs processen aan te spannen om de publicatie van Ph.I.-monografieën te doen verbieden¹³⁸. Daarna is het relatief stil geworden rond de Ph.I. De werkzaamheden ervoor bleven doorgaan, vooral ten behoeve van landen zonder eigen farmacopee-autoriteit.

Het speelveld verplaatste zich naar Europa. Reeds in 1948 sloten Groot-Brittannië, Frankrijk en de Benelux-landen te Brussel een verdrag voor sociale, culturele en economische samenwerking om de Russische dreiging in Duitsland tegen te gaan. Onderdeel van de voorzorgen was dat de burgerbevolking tijdens een oorlog kon beschikken over essentiële geneesmiddelen¹³⁹. Dat streven hield ook in dat alle geneesmiddelen aan dezelfde kwaliteitseisen moesten voldoen. Eén van de initiatieven was om de Raad van Europa op te richten, gevestigd te Straatsburg¹⁴⁰, met als doel het bevorderen van economische, sociale en culturele vooruitgang. In 1954 werd binnen deze Raad een ‘European Health Committee’ opgericht¹⁴¹.

¹³⁵ Urdang, G., “The development of Pharmacopoeias. A review with special reference to the Pharmacopoea Internationalis”, *Bulletin World Health Organization* 4 (1951) 577-603

¹³⁶ Os, D. van, “De internationale Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 86 (1951) 681-686

¹³⁷ Os, D. van, “De internationale Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 87 (1952) 465-470

¹³⁸ Redacteur NN, “Berichten uit Pharmaceutical Journal”, *Pharmaceutisch Weekblad* 89 (1954) 145

¹³⁹ Noordwijk, J. van, *De eerste edities van de Europese Farmacopee (1994-1996)*, voordracht tijdens symposium ‘40 jaar Europese Farmacopee’ (Bilthoven: RIVM 5 juni 2004) 1-6

¹⁴⁰ Council of Europe website: coe.int

¹⁴¹ Council of Europe website: coe.int/t/dg3/health/cdsp_EN.asp

Bij het in 1957 te Rome tussen gesloten Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap (EEG) werd overeengekomen om vrij verkeer van goederen, personen, dienst en kapitaal te bereiken¹⁴². Verpakte geneesmiddelen zijn verhandelbare producten en behoorden dus ook het onderwerp van afspraken te worden. De in 1965 ingevoerde communautaire wetgeving over geneesmiddelen¹⁴³ omvatte in de aanloopfase ook voorstellen van een farmacopee voor de lidstaten. Groot-Brittannië stond op het punt toe te treden tot de EEG, en zou daarmee een zeer gewenste en belangrijke partij zijn bij de samenstelling van een *Europese Farmacopee*, maar helaas sprak de Franse president De Gaulle in januari 1963 een veto uit tegen de Britse toetreding tot de EEG. Toen werd de optie benut om de *Europese Farmacopee* onder te brengen bij de Raad van Europa, een organisatie waarvan Groot-Brittannië reeds lid was. Nog een voordeel van die oplossing was dat ook Zwitserland, met een aanzienlijke farmaceutische industrie, kon meedoen¹⁴⁴. Aldus geschiedde, op 22 juli 1964 ondertekenden de opstellers de tekst van de conventie over de *Europese Farmacopee*¹⁴⁵. Nederland, die tot de opstellers van de conventie behoorde, ratificeerde dit verdrag in 1966¹⁴⁶.

¹⁴² Anoniem, "Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap", *Tractatenblad* 1957 no. 91

¹⁴³ Anoniem, "Aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake specialiteiten", Richtlijn 65/65/EEG, *EUR-Lex home* – 31965L0065

¹⁴⁴ Noordwijk, *ibidem*, 2

¹⁴⁵ Grainger, H., *The European Pharmacopoeia. A review of its history and functions* (Strasbourg: Maisonneuve 1981), 9-26

¹⁴⁶ Anoniem, "Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee", *Tractatenblad* (1966) nr. 115

4. Natuurwetenschap tot 1860

4.1. Inleiding

De eerste nationale farmacopee, die verscheen in 1805, de *Pharmacopoea Batava*, in 1807 gevolgd door de Nederlandse vertaling *Bataafsche Apotheek*, was grotendeels gebaseerd op de *Pharmacopoea Amstelodamensis Nova*, ofwel de nieuwe Amsterdamsche Apotheek, uit 1792¹⁴⁷. Wie deze uitgave vergelijkt met de *Pharmacopoea Amstelredamensis* uit 1636 zal waarnemen welk een grote ontwikkeling in de wetenschappelijke inzichten er in een kleine twee eeuwen had plaatsgevonden¹⁴⁸, inzichten die in de negentiende eeuw grotendeels verdere uitbreiding en toepassing vonden. De Amsterdamse stadsfarmacopee van 1636 bevatte 447 enkelvoudige stoffen (*simplicia*) en 344 samengestelde geneesmiddelen (*composita*)¹⁴⁹. Het samengesteld geneesmiddel ‘theriac’ bevatte 58 bestanddelen, merendeels van plantaardige en enkele van dierlijke en minerale herkomst. Na mengen en maandenlang ‘fermenteren’ ontstond dan het gewenste geneesmiddel. Eind achttiende eeuw namen de samenstellers van de farmacopee afscheid van beroemde preparaten ‘theriac’ en ‘mithridatum’. Het aandeel aan chemische preparaten en galenische bereidingen nam sterk toe. Dit was geen puur Nederlands verschijnsel. Urdang schreef dat rond het midden van de achttiende eeuw farmacopees uit diverse landen als resultaat van wetenschappelijke vorderingen, vooral in de scheikunde, vereenvoudiging van de geneesmiddelenwetenschap invoerden¹⁵⁰. Lawall noemde in zijn “*Four thousand years of Pharmacy*” de achttiende eeuw de progressieve eeuw, de farmacie zat in de lift, de scheikunde werd wetenschap, de moderne wetenschap nam een aanvang¹⁵¹. De vraag om welke veranderingen het ging, waar en door wie die vernieuwingen plaats vonden, komt hierna aan de orde.

¹⁴⁷ *Bataafsche Apotheek* (Amsterdam: Allart 1807), 3

¹⁴⁸ Wittop Koning, D.A., *Compendium* (Lochem Gent: De Tijdstroom 1986), 62, 228

¹⁴⁹ Wittop Koning, D.A., “De oorsprong van de Amsterdamse Pharmacopee van 1636”, *Pharmaceutisch Weekblad* 85 (1950) 802

¹⁵⁰ Urdang, G., “The development of Pharmacopoeias. A Review with Special Reference to the Pharmacopoea Internationalis”, *Bulletin World Health Organization* 4 (1951) 587

¹⁵¹ Lawall, C.H., *Four thousand years of Pharmacy* (Philadelphia London: Lippincott 1927), 352

4.2. Kenmerken van de nieuwe wetenschap

Wat waren die ontwikkelingen? De beoefening van de natuurwetenschappen was reeds in zestiende eeuw in de universiteiten aan de invloed van de theologie onttrokken¹⁵². In volgende eeuwen werd wetenschap niet alleen in universiteiten beoefend, het werd ook gepraktiseerd in daartoe opgerichte academies en, in de achttiende eeuw, in genootschappen die over bibliotheken beschikten en een portefeuille met tijdschriften er op nahielden¹⁵³.

De tweede ontwikkeling was het verrichten van experimenten volgens de wetenschappelijke methode, namelijk het herhaald doorlopen van de cyclus experimenteren → waarnemen → verklaren → experimenteren, en zo voort. Het experiment werd de sleutel tot kennis¹⁵⁴. Een mooi voorbeeld daarvan is te vinden in het werk van Fontana (1730–1803), die met proeven in dieren onderzoek verrichtte naar vergiften, zoals addergif, laurierskers en braaknoot^{155 156}. Zijn aanpak was gebaseerd op het uitgangspunt dat het experiment onder gecontroleerde omstandigheden plaats moet vinden en bij herhaling dezelfde uitkomst diende op te leveren. Ook maakte hij gebruik van een controlegroep van dieren.

De derde factor was de toepassing van de wiskunde bij het verklaren van natuurwetenschappelijke verschijnselen, zo mogelijk zelfs het voorspellen van resultaten uit nog te verrichten experimenten: ‘Huygens schiep natuurkunde vanuit berekeningen’¹⁵⁷. Apothekers en alchemisten werkten al vroeg met kwantiteiten, de toepassing ervan op de scheikunde werd zichtbaar in publicaties over de uitkomsten van experimenten die in het midden van de achttiende eeuw verschenen.

Heilbron¹⁵⁸ ging uitgebreid in op de effecten van de door hem genoemde ‘quantifying spirit’ in de praktijk van de achttiende eeuw. Hij merkte op dat ook botanici aangestoken werden door het kwantificeren en systematiseren. Ridenour¹⁵⁹ sprak van de introductie van de kwantitatieve factor in de wetenschap.

Fysische meetinstrumenten werden steeds nauwkeuriger¹⁶⁰. In 1700 was de weergave van tijdmeting nog met een verschil van 10 minuten, een eeuw later in onderdelen van een

¹⁵² Jorink, E., *Het boek der Natuere. Nederlandse geleerden en de wonderen van Gods schepping 1575–1715* (Leiden: Primavera Pers 2006), 112, 428

¹⁵³ Vermij, R., *De geest uit de fles*. (e-book) (Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds 2014), hoofdstuk 4

¹⁵⁴ Turner, G.L.E., *Antieke wetenschappelijke instrumenten* (Bussum: Moussault 1981), 141

¹⁵⁵ Kreek, F.W. van der, A.W.M. van Hasselt (1814–1902), *de eerste docent toxicologie in Nederland*. (Proefschrift Universiteit Utrecht, 2000) 21, 34, 36 (<https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/259/inhoud.htm?sequence=18>)

¹⁵⁶ Laurierkers bevat cyaanwaterstof, braaknoot bevat strychnine, zo bleek begin 19^e eeuw.

¹⁵⁷ Verbatim van lezing van Dijksterhuis, F.J., *De beginselen van Christiaan Huygens* (Leiden: Boerhaavemuseum 2013).

¹⁵⁸ Heilbron, J.L., “Introductory essay” to: Frangsmyr, T. J. L. Heilbron, R. E. Rider, (editors) *The Quantifying spirit in the 18th Century*. (Berkeley: Univ. California 1990)

¹⁵⁹ Ridenour, M., *A brief history of chemistry*, (pdf) (Waldorf Education 2004), 45

¹⁶⁰ Heilbron, ibidem, “Introductory essay”

seconde, dus een factor 100 nauwkeuriger. Het uurwerk van Huygens was nauwkeurig tot op 10 seconden per etmaal, de chronometers rond 1800 tot op een vijfde seconde. Eenzelfde verbetering was ook te zien bij barometers en thermometers. Daardoor nam de kwantitatieve informatie sterk toe. Veel werd samengevat in tabellen. Balansen voor speciale doeleinden en voor kleine hoeveelheden werden ontwikkeld. De ontwikkeling van de eudiometer maakte de meting van gassen mogelijk¹⁶¹. Ze bleken van belang voor de chemische laboratoria. Kwantiteit werd een kernbegrip in de nieuwe tijd. Alles kon en moest in maat en getal worden uitgedrukt.

Van oudsher waren chemici (alchemisten) bezig geweest met zaken als scheiding (analyse), samenstellen (synthese), ontleding, afzondering (isolering) en transformatie. Deze handelingen stonden aanvankelijk in een kwaad daglicht¹⁶². De kennis van de alchemisten werd de basis voor speculatie over het hoe en waarom van de waargenomen verschijnselen. Men poogde ze te verklaren met begrippen als affiniteiten tussen stoffen.

Gaandeweg de zeventiende eeuw vond ook het concept van het deeltjeskarakter van de materie, atomair of corpusculair ingang¹⁶³. Een trend die in gelijke richting werkte, was de opvatting dat een bepaald bestanddeel in een natuurproduct verantwoordelijk was voor de geneeskrachtige werking. Deze gedachte sloot aan op het begrip ‘quinta essentia’ uit de Oudheid en Middeleeuwen¹⁶⁴ dat vanaf de zestiende eeuw een andere invulling kreeg: destilleren om het wezen van de substantie te bereiken^{165 166}. Verdere rationalisatie van dit begrip leidde tot het formuleren van het begrip ‘beginsel’¹⁶⁷ of met de Engelse term ‘principle’¹⁶⁸, termen die tot nu toe in gebruik zijn gebleven.

4.3. Ontwikkelingen in de natuurwetenschappen

4.3.1. Inleiding

Van alle gebieden van de natuurwetenschap die invloed hebben uitgeoefend op de inhoud van de farmacopee is die van de scheikunde het meest uitgesproken. Waar de natuurkunde in de jaren rond 1700 een aanzienlijke sprong voorwaarts had gemaakt, verwierf de scheikunde

¹⁶¹ “Eudiometer”, *Merriam-Webster.com Dictionary*, Merriam-Webster, <https://www.merriam-webster.com/dictionary/eudiometer>. Geraadpleegd 6 Mar. 2020

¹⁶² Vermij, R., *Kleine geschiedenis van de wetenschap*. (Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds 2006), 24

¹⁶³ Brock, W.H., *The Fontana History of Chemistry* (e-book) (Oxford: Harper Press 2008), 28

¹⁶⁴ Loon, P. van, “Quinta essentia en de betekenis van een middeleeuwse medisch-alchemistische tekst” (scriptie 11 januari 2016). [Openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/37388](https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/37388) (Geraadpleegd 23 februari 2018)

¹⁶⁵ Bierman, A.I. “Materia medica in historisch perspectief”, *Foliolum XIX*, Editie III (Feb 2006) 36

¹⁶⁶ Beukers, H., “Genezen met Alkali en Acidum”, *Foliolum XIX*, Editie III (Feb 2006) 39-43

¹⁶⁷ Müller-Jahncke, W. D., C. Friedrich, U. Meyer, *Arzneimittelgeschichte* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005), 65-67

¹⁶⁸ Ridenour, M., *ibidem*, 26

in de periode rond 1800 nieuwe inzichten die tot vooruitgang leidden. In de periode die ruwweg loopt van 1750–1860 kan de geschiedenis van de scheikunde nog vanuit één perspectief beschreven worden. De wetenschappelijke ontwikkelingen na deze periode zijn dermate omvangrijk dat in dit proefschrift een keuze gemaakt is. Als regel komen slechts aspecten aan de orde die betekenis hebben voor de samenstelling van de farmacopee. De er in beschreven geneesmiddelen zijn voor een belangrijk deel simplicia van biologische herkomst of mineraal van aard, soms ook een chemische bereiding. Uit deze bestanddelen kunnen samengestelde preparaten en bereidingen gemaakt worden. Wat betreft de stoffen van minerale herkomst wilde men de elementen leren kennen. Toen het besef doordrong dat plantaardige en dierlijke producten bepaalde stoffen bevatten die verantwoordelijk zijn voor de gewenste werking, ontstond allerwege een zoektocht naar werkzame substanties. De stoffen waren tot dan toe aanwezig in het onbewerkte plantaardige of dierlijke product, of in geconcentreerde vorm in een extract, maar onderzoekers stelden alles in het werk om werkzame stoffen in zuivere vorm in handen krijgen. Waar zij slaagden stelden zij ook pogingen in het werk om de aard van de werking te achterhalen.

Aldus ontstonden ook beschrijvingen van de materia medica, ofwel de geneesmiddellenschat, gericht de toepassing bij ziekten en kwalen. Het werk van de Franeker hoogleraar Ypey kan hiertoe als geschikt voorbeeld dienen. Hij publiceerde in 1811 een boek met therapeutische toepassingen¹⁶⁹ van in de *Bataafsche Apotheek* beschreven geneesmiddelen. Een tiental jaren later verscheen Magendie's *Formulaire*¹⁷⁰ die farmacologische eigenschappen van kort tevoren ontdekte zuivere stoffen zoals morfine en strychnine beschreef. Hoewel de monografieën van Nederlandse farmacopees nooit farmacotherapeutische eigenschappen hebben vermeld, waren deze wel bepalend voor het al dan niet opnemen van een monografie. Ontwikkelingen in de farmacologie vormen daarmee het decor achter de farmacopee. Alleen bij de biologische waardebepalingen die in de twintigste eeuw werden beschreven speelt de farmacologie een zichtbare rol. Hierna worden alleen de scheikunde en de plantkunde belicht. Ontwikkelingen in de dierkunde speelden nog geen rol van betekenis.

4.3.2. Scheikunde

Het onderzoek naar de mineralen, voornamelijk anorganische stoffen, werd in de periode tot 1800 vooral gekenmerkt door analytisch onderzoek gericht op het ontdekken en identificeren van elementen en verbindingen ervan. In de eerste helft van de achttiende eeuw speelden

¹⁶⁹ Ypey, A., *Handboek der materies medica, ofte Aanwijzing der kentekenen en kragten der voornaamste geneesmiddelen, voor mingeoefende liefhebbers der geneeskunde, ook dienende tot bevordering van het gebruik der Bataafsche apotheek* (Amsterdam: Van Vliet 1811)

¹⁷⁰ Magendie, F., *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments* (Paris: Méquignon-Marvis, 1822, ⁴1827)

kwantitatieve verhoudingen in scheikundige verbindingen nog geen rol van betekenis in de chemische theorie. In 1783 beschreef Lavoisier (1743–1794), op basis van nauwkeurig uitgevoerde kwantitatieve experimenten, verbranding als een reactie met zuurstof¹⁷¹. Enkele jaren tevoren had Priestley (1733–1804) zuurstof ontdekt¹⁷². Zij legden met hun experimenten definitief de basis voor de kwantitatieve benadering van scheikundige vraagstukken. In de praktijk bestond die aanpak al langer, de alchemisten hadden ervaringskennis opgedaan met verhoudingen en hoeveelheden. Weliswaar gaven farmacopees in bereidingsvoorschriften reeds omschreven hoeveelheden aan, maar het was nieuw om kwantitatieve relaties tussen elementen in scheikundige verbindingen vast te stellen.

In 1789 publiceerde Lavoisier zijn scheikundige theorie met als kern het behoud van massa bij een chemische reactie. Zijn opvattingen vonden reeds voor het jaar 1800 ook in Nederland algemene ingang. Dat blijkt uit het voorbericht van de *Nederlandsche Apotheek* van 1807: ‘de voorlichtende fakkel van den onsterfelijken Lavoisier’¹⁷³. Dalton (1766–1844) stelde in 1807 op grond van zijn onderzoek vaste wetmatige verhoudingen in stikstof-zuurstof-verbindingen en koolstof-zuurstof-verbindingen voor. Hij verklaarde dit met zijn atoomtheorie van 1808: verbindingen komen tot stand door combinatie van gehele atomen, uit te drukken in verhoudingen van gehele getallen. Door de toenmalige onnauwkeurigheid van de kwantitatieve analyse was er wel nog veel onzekerheid over de juiste verhoudingen¹⁷⁴.

Berzelius (1779–1848) slaagde er als vaardig analyticus in om atoomgewichten nauwkeurig te bepalen. Hij publiceerde in 1814 het kortschrift voor atomen en moleculen, bijv. H voor waterstof, en schreef een leerboek waarin voor zeer veel elementen analysemethoden en de te gebruiken hulpmiddelen en instrumenten stonden beschreven. Daarmee werd volgens Ursula Klein¹⁷⁵ de theoretische basis gelegd voor de kwantitatieve analyse. Berzelius wist volgens haar de chemische theorie te vatten in een soort chemische algebra waarmee berekeningen konden worden uitgevoerd. Elk specifiek atoom bleek een bepaalde valentie te hebben, waarmee de structuur van een verbinding kon worden gevonden¹⁷⁶. Eén natriumatoom was gebonden aan één atoom chloor en vormde natriumchloride. Het calciumatoom bond twee chlooratomen. Natrium en chloor kregen de valentie 1 en calcium 2.

Halverwege de negentiende eeuw waren vrijwel alle chemische elementen ontdekt. Men kende de onderlinge verhoudingen tussen de atoomgewichten, maar er was nog geen

¹⁷¹ Alphen, J. van, *Overzicht van de geschiedenis van de organische chemie voor 1870* (Leiden-Amsterdam: Stenfert Kroese 1933), 35

¹⁷² Alphen, ibidem, 32

¹⁷³ *Bataafsche Apotheek* (Amsterdam: Allart 1807), 3

¹⁷⁴ Alphen, ibidem, 38–39

¹⁷⁵ Klein, U., “Not a pure science. Chemistry in the 18th and 19th centuries”, *Science* 306 (2004) 981

¹⁷⁶ Alphen, ibidem, 101

overeenstemming over de aanduiding van atoom- en molecuulgewichten¹⁷⁷. Ook liepen de opvattingen over de begrippen atoom, molecuul en equivalent sterk uiteen en daarmee over de bijbehorende toekenning van gewichten. De onderlinge gewichtsverhoudingen werden of op waterstof is 1 herleid of op zuurstof is 100. Water werd beschreven als HO, H²O² of als H²O. Mohr (1806–1879) beschreef in de eerste uitgave van zijn leerboek over titreren (1853) de oertiterstof oxaalzuur (de ijkstof in de alkalimetrie) met een ‘atoomgewicht’ van 63 (thans molecuulgewicht 125,997, equivalentgewicht 62,997). Hoewel de normaaloplossing daarmee identiek was aan de huidige oplossing, was de theoretische achtergrond onjuist, slechts op basis van empirische waarnemingen had hij dit getal bepaald.

Wetenschappelijke consensus in de scheikunde over de genoemde begrippen kwam in 1860 tot stand tijdens een internationaal congres van hoogleraren en docenten in de chemie in Karlsruhe. Kekulé speelde daarbij een voorname rol. Zeer invloedrijk bleek het theoretische werk van Cannizzaro. Men vond elkaar in diens voorstellen en definieerde onder meer de begrippen atoom en molecule¹⁷⁸. Toen bijna alle elementen waren ontdekt en de meeste eigenschappen ervan waren vastgesteld, poogden vele geleerden orde te brengen in de veelheid ervan¹⁷⁹. Het gelukte Mendelejev in 1869 met een sluitend voorstel te komen waarbij de atomen op atoommassa en gemeenschappelijke eigenschappen werden gerangschikt: ‘het periodiek systeem der elementen’¹⁸⁰.

4.3.3. Plantkunde

Plantaardige producten hebben van oudsher een voorname plaats in de farmacopee gehad. Ook dierlijke substanties werden als geneesmiddel toegepast. De eerste vraag die een apotheker zich bij het gebruik van een plantaardig product moest stellen, voordat hij aan de bewerking of bereiding begon, was of hij de juiste plant in handen had. Daarvoor waren hulpmiddelen nodig, zoals beschrijvingen, afbeeldingen en vergelijkingsmateriaal.

Daartoe werden atlassen geraadpleegd. Een beroemd boek was dat van Dodoens¹⁸¹, de stadsarts van Mechelen (B), die met zijn in de Nederlandse taal geschreven *Cruijdeboek* met afbeeldingen uit 1554, de bedoeling had de apotheker te helpen bij zijn keus in de moeilijke plantenwereld: ‘er was inderdaad nood aan een duidelijke en eenvoudige beschrijving van

¹⁷⁷ Alphen, *ibidem*, 84, 85

¹⁷⁸ Schneider, W., *Geschichte der Pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972), 233

¹⁷⁹ Spronsen, J.W. van, “De wegbereiding tot de opstelling van het periodiek systeem der elementen”, *Chemisch Weekblad* 53 (1957) 129-132

¹⁸⁰ Spronsen, J.W. van, *The periodic system of chemical elements. The history of the first hundred years* (Amsterdam: Elsevier 1969), 346

¹⁸¹ Gilias, G., “Dodoens en de farmacie in de zestiende eeuw”, in: Gilias, G., C. van Tilburg, V. van Roy (red.) *Rembert Dodoens. Een zestiende-eeuwse kruidenwetenschapper, zijn tijd- en vakgenoten en zijn betekenis* (Antwerpen-Apeldoorn: Garant 2016), 53-72

de gekende en een groot aantal nieuwe geneeskrachtige planten, hun medische indicaties, hun schadelijke werking en een exact gebruik'. In de negentiende eeuw waren atlassen van Oskamp, met medewerking van Houttuyn, Kraus en Ypey, beschikbaar^{182 183}. De Flora van Oudemans, hoogleraar in de kruidkunde, uit 1859–1862 inventariseerde alle in Nederland voorkomende wilde planten, voorzien van afbeeldingen¹⁸⁴. De Vriese gaf een zakboekje¹⁸⁵ uit 'voor leerlingen in de pharmacie en geneeskunst, bij 't bezoeken van den kruidtuin' (uitsluitend tekst, geen afbeeldingen).

Wat betreft de algemene biologie geeft Theunissen¹⁸⁶ aan dat pas in de tweede helft van de achttiende eeuw zich langzaam de contouren begonnen af te tekenen van een zelfstandige 'wetenschap van het leven'. In de achttiende eeuw had de beoefening van de botanie de overhand op het zoölogische onderzoek, in de volgende eeuwen was het juist andersom.

Wetenschappelijke vorderingen in de plantkunde waren, anders dan bij de scheikunde, niet alle van directe betekenis voor de farmacopee. Voor de apotheker is de plant, of een deel ervan, van belang voor de toepassing als geneesmiddel, zelden als zodanig, soms als bewerkt product of extract, maar vooral als bron voor het te isoleren werkzaam bestanddeel in geconcentreerde of zuivere vorm. Dat geldt net zo voor therapeutische substanties van dierlijke herkomst. Om deze reden worden in dit hoofdstuk slechts de wetenschappelijke aspecten uit de biologie beschreven die van belang zijn voor de opstelling van farmacopee monografieën.

De meest betekenisvolle wetenschappelijk vooruitgang in de biologie betreft de naamgeving en classificatie van dieren en planten door Linnaeus halverwege de achttiende eeuw. Tot die tijd was de naamgeving nogal verwarrend. Linnaeus bracht daarin orde met zijn boek *Systema Naturae* en werd daarmee de grondlegger van huidige taxonomie. In de botanie bereikte hij de natuurlijkste classificatie¹⁸⁷. Hij nam de seksuele kenmerken ('fructificatie') als uitgangspunt voor de indeling, liet andere kenmerken buiten beschouwing en voerde de binomiale nomenclatuur in¹⁸⁸. Zijn systeem voor planten kende klassen, orden, families, geslachten en soorten. Later volgde een dergelijk aanpak ook in de zoölogie. Daarmee werd tevens een wezenlijk

¹⁸² Oskamp, D.L., 'Afbeeldingen der artseniengewassen met derzelver Nederduitsche en Latijnsche beschrijvingen' (Amsterdam: Sepp & Zoon 1796-1813)

¹⁸³ Deel 1–6 is naar de oorspronkelijke Duitse uitgave van Johannes Zorn (1784–1790). Deze boeken zijn voor Nederland bewerkt door resp. Oskamp (deel 1), Houttuyn (deel 2), Krauss (delen 3–6). Deel 7 is later toegevoegd, voor Nederland bewerkt door A.Ypey. (website: //leeswerk.nl/artseniengewassen/, geraadpleegd 7 maart 2020)

¹⁸⁴ In 1982 en 1995 verschenen herdrukken van deze atlas, volgens opgave van de Koninklijke Bibliotheek: *De flora van Nederland* van dr. C.A.J.A. Oudemans: atlas naar de eerste uitgave van 1859–1862 / opnieuw van tekst voorzien door Louis de Koning; [red. en aanvullende teksten: Dick van Koten]

¹⁸⁵ Vriese, W.H. de, *De medicijn-hof, beschrijving der voornaamste geneesrijke gewassen, vermeld in de "Nederlandsche apotheek": een zakboekje* (Leiden: Hazenberg 1852)

¹⁸⁶ Theunissen, B., R.P.W. Visser, *De wetten van het leven. Historische grondslagen van de biologie 1750–1950* (Baarn: Ambo 1996), 50

¹⁸⁷ Theunissen, Visser, *ibidem*, 40

¹⁸⁸ Theunissen, Visser, *ibidem*, 37

punt voor de beschrijving van geneesmiddelen in farmacopees gerealiseerd. De basis van het systeem van Linnaeus volgens het binaire model, geslachtsnaam en soortnaam, bijvoorbeeld *Atropa belladonna* L., wordt in verbeterde en aangevulde vorm tot in onze tijd gehanteerd.

De meest betekenisvolle praktische verbetering was de binoculaire microscoop die in het begin van de negentiende eeuw toepasbaar werd¹⁸⁹. Wat Van Leeuwenhoek 150 jaar eerder kon zien, lukte andere onderzoekers na hem niet, want het geheim van het slijpen van goede lenzen was met hem mee het graf ingegaan. Met een uit twee lenzen samengestelde microscoop probeerde men dit probleem op te lossen, maar men zag artefacten die leidden tot onbetrouwbare waarnemingen. Pas in 1820 kreeg met name Abbe de chromatische aberratie onder controle en bereikte hij ook een groter oplossend vermogen¹⁹⁰. Met een microtoom werd het mogelijk zulke dunne plakjes te snijden dat het monster bekeken kon worden met doorvallend in plaats van opvallend licht. Een voorname factor was ook dat men met kleurstoffen verschillende structuren kon onderscheiden. Zo werd ontdekt dat levende organismen opgebouwd waren uit cellen. In 1831 nam men waar dat de cel een kern bevat¹⁹¹. Enkele jaren later volgde de beschrijving van specifieke cellen in dierlijk weefsel, zoals hersen- en zenuwcellen. De botanicus Schleiden concludeerde eind dertiger jaren dat de cel de elementaire bouwsteen is van de plant. Aangezien planten in tegenstelling tot dierlijke cellen een duidelijke celwand hebben, duurde het tot 1839 voordat men kon besluiten dat de cel de bouwsteen is in alle levende natuur. Nog tien jaar later werd ontdekt dat deling het normale vermenigvuldigingsmechanisme van de cel is¹⁹². Welke processen zich in de cel afspelen, de celfysiologie, werd pas een eeuw later in kaart gebracht. Wel vermoedde men dat levensverschijnselen als groei en verwerking van voedingsstoffen op cellulaire processen beruisten¹⁹³.

In Nederland verrichte Harting belangrijk werk op het gebied van de microscopie¹⁹⁴. Hij bestudeerde niet alleen morfologische structuren, maar besteedde ook aandacht aan chemische bestanddelen.

‘Daarentegen ben ik des te uitvoeriger geweest in de opsomming en beschouwing van de middelen tot onderzoek, waartoe eene meer dan twintigjarige ervaring mij in staat stelde. Daaronder heb ik eene ruime plaats toegekend aan die, welke strekken tot opsporing der scheikundige eigenschappen. Eigenlijk zoude dit mikrochemische gedeelte in een scheikundig handboek behooren, doch eensdeels is het meerendeel der tegenwoordige handboeken in dit opzigt nog arm, anderdeels laat zich de opname ter dezer plaatse ook regtvaardigen door de overweging, dat, wat de werktuiglijke middelen,

¹⁸⁹ Fournier, M., “Hoofdpijnen van de microscopie in de negentiende eeuw”, *Gewina* 6 (1983) 60

¹⁹⁰ Hecht, E., *Optics* (San Francisco: Pearson Education Inc 2002) 1-9

¹⁹¹ Fournier, ibidem, 61

¹⁹² Theunissen, Visser, ibidem, 110-111

¹⁹³ Theunissen, Visser, ibidem, 112

¹⁹⁴ Harting, P., *Het mikroskoop, deszelfs gebruik, geschiedenis en tegenwoordige toestand, een handboek voor natuur- en geneeskundigen* (Utrecht: Van Paddenburg 1850), IX

als messen, scharen, naalden enzv., zijn voor de herkenning der morphologische bestanddeelen, de scheikundige middelen zulks kunnen geacht worden te wezen voor de herkenning van den aard der stoffen, waaruit een ligchaam bestaat.’

Met deze aanpak was hij een voorloper van de schrijvers over farmacognosie die verderop in dit proefschrift behandeld worden.

4.4. Betekenis voor de farmacie

Oudemans, lid van de farmacopee-commissie die de Tweede uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopoea* (1871) voorbereidde en voorzitter van de commissie die de Derde uitgave (1889) samenstelde, besprak in 1859 in zijn inwijdingsrede¹⁹⁵ als hoogleraar in de kruidkunde aan het Atheneum Illustre te Amsterdam de geschiedenis van de plantkunde. Hij stelde dat vanaf de eerste tot de zestiende eeuw het aantal bekende planten toenam van 1200 tot 6000. Er was tot aan Linnaeus geen wetenschappelijke nomenclatuur. De ontleedkunde maakte in de achttiende eeuw niet zoveel vorderingen, daarentegen wel de fysiologie van gewassen. Met hulp van de scheikunde kreeg men inzicht in de ademhaling van planten en de samenstelling van lucht. Vooruitgang in de microscopie en het gebruik van micrometers kwamen de ontleedkunde ten goede. De toepassing van scheikundige kleuringen en gepolariseerd licht vergrootte de kennis aanzienlijk. De celleer kwam op. Thans, zo vervolgde hij, zijn er twee à drie honderdduizend planten bekend. In de samenvatting noemde hij vooral de microscoop en de kruidentuinen grote aanwinsten voor de kruidkunde. Opvallend is dat hij in zijn rede geen aandacht schonk aan de stoffen die in planten te vinden zijn. Hij behandelde alkaloïden, glycosiden, oliën en harsen, en dergelijke wel uitgebreid in zijn eerder in 1854–1856 verschenen ‘Aanteekeningen’¹⁹⁶. In het voorbericht van dit 661 bladzijden tellende boekwerk legde Oudemans voor het uitvoeren van onderzoek van planten de nadruk op de inwendige structuur van de plant, die meer dan uitwendige kenmerken, standvastiger en niet te vervalsen zijn. Over de microscoop merkte hij op:

‘Wat de beschrijving van de structuur der geneesmiddelen betreft, deze keurde ik noodig om de reeds hierboven vermelde redenen, terwijl ik daarbij tevens op ’t oog had, vooral ’t opkomende geslacht van apothekers aan te sporen, voortaan ook ’t mikroskoop onder hunne benodigde werktuigen op te nemen, en dit even vlijtig te gebruiken, waar het op ’t kennen der geneesmiddelen aankomt, als hunnen reagentia en chemische apparaten’¹⁹⁷.

¹⁹⁵ Oudemans, C.A.J.A., *Inwijdingsrede over de plantkunde beschouwd in hare trapsgewijze ontwikkeling van de vroegste tijden*. (Utrecht, Amsterdam: Van der Post, 1859)

¹⁹⁶ Oudemans, C.A.J.A., *Aanteekeningen op het systematisch- en pharmacognostisch-botanische gedeelte van de Pharmacopoea Neerlandica*. (Rotterdam: Petri, 1854–1856), III

¹⁹⁷ Oudemans, *Aanteekeningen*, ibidem, VIII

Frison memoreerde in een herdenkingsartikel de betekenis van Oudemans die de toepassing van de microscoop bij het onderzoek van plantaardige simplicia al in een vroeg stadium krachtig had aanbevolen¹⁹⁸.

4.4.1. Inhoudsstoffen

De gedachte dat bepaalde stoffen in planten verantwoordelijk zouden zijn voor de werking leidde in Frankrijk tot planmatig onderzoek van een verscheidenheid van planten. Sappen van uitgeperste planten, extracten ervan en de stoffen verkregen uit natte of droge destillatie werden op dieren beproefd¹⁹⁹. Deze en andere onderzoeken leidden tot de ontdekking van scheikundige verbindingen in planten. Reeds eeuwen waren stoffen bekend als azijn, toegepast om zijn vermogen om stenen op te lossen, en alcohol dat door gisting uit wijn verkregen werd. Men won vette en vluchtige oliën uit planten en saccharose uit suikerriet. In de tweede helft van de achttiende eeuw werden er veel meer stoffen gevonden in planten, de meeste ervan met een zuur karakter. De bekendste ervan waren: mierenzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, melkzuur en glycerine. Vooral de apotheker Scheele schreef vele nieuwe vondsten op zijn naam²⁰⁰. Een aantal werd beschreven in de artsenij-wetboeken van 1807 en 1826, zie tabel 4.1.

Tabel 4.1. Organische substanties ontdekt tussen 1750 en 1800

Jaartal	Stofnaam	Ontdekker	NA Bat	NA Belg
	Azijnzuur		✓	✓
1749	Mierenzuur	Marggraf		
1759	Azijnether			
1769	Wijnsteenzuur	Scheele; Retzius	✓	✓
1779	Oxaalzuur	Wiegler	✓	✓
1773	Ureum	Rouelle		
1775	Galluszuur	Scheele		
1776	Urinezuur	Scheele		
1783	Glycerine	Scheele		
1784	Citroenzuur	Scheele		✓
1785	Appelzuur	Scheele		
1780	Melkzuur	Scheele		
1790	Ether van mierenzuur			
1790	Ether van oxaalzuur			
1790	Ether van benzoëzuur			

¹⁹⁸ Frison, E., "C.A.J.A. Oudemans herdacht bij de honderdste verjaring van het verschijnen zijner aantekeningen op het systematisch- en Pharmacognostisch-botanisch gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica 1854–1856", *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 8 (1954) 5-15

¹⁹⁹ Müller-Jahncke, W. D., C. Friedrich, U. Meyer, *Arzneimittelgeschichte* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005), 65

²⁰⁰ Alphen, ibidem, 44

4.4.1.1. Ontdekking van alkaloïden en glycosiden in natuurproducten

De vondst van zuren stimuleerde vele onderzoekers tot verdere naspeuringen, zo ook Sertürner. Hij onderzocht opium, mede naar aanleiding van klachten van artsen dat de werkzaamheid zo uiteenliep, en vond meconzuur, dat tot zijn teleurstelling geen slaapverwekkende werking uitoefende. Hij zocht verder en kreeg, geheel tegen de toen heersende opvatting in dat planten slechts zure stoffen bevatten, een alkalisch reagerende, bittere stof, kristallijn in handen, die wel de slaapverwekkende werking vertoonde, en die hij daarom morfine noemde²⁰¹. Anderen volgden hem op dit nieuwe spoor, waarop een lange reeks alkaloïden uit vele soorten planten van allerlei soort gevonden werden. Vele ervan bleken een therapeutisch of toxisch effect te hebben op het menselijk lichaam.

Enkele tientallen jaren later, in 1830, werd amygdaline, bestaande uit benzaldehyde, cyaan en twee glucosemoleculen, als eerste van een nieuwe groep aan elkaar verwante verbindingen van het type glycosiden, in vaste vorm verkregen^{202 203}. Glycosiden zijn verbindingen die als gemeenschappelijk kenmerk hebben dat ze een of meer suikerresten gebonden aan een niet-suikerhoudende rest – aglycon genoemd – bezitten. De meest bekende vertegenwoordiger uit deze groep van stoffen zijn de hartglycosiden digitoxine en digoxine. De eerste officiële beschrijving van deze plant die dit type stoffen bevatten stond in de *Nieuwe Amsterdamsche Apotheek* (1792) en de *Bataafsche Apotheek* (1807), maar pas rond 1821 werd een nog betrekkelijk onzuiver preparaat met de naam digitaline verkregen²⁰⁴, later verder in gezuiverde vorm (zie § 10.4.).

Van de meeste natuurstoffen kon al in een vroeg stadium de chemische brutoformule, het verhoudingsgetal tussen koolstof, waterstof, zuurstof en stikstof, bepaald worden, de onderlinge relatie tussen de elementen kon nog niet worden vastgesteld. Het voornaamste kenmerk dat men kon vinden, was de oplosbaarheid in organische oplosmiddelen, af te leiden uit de methode van isolatie.

4.4.1.2. Monografieën van planten(delen) opgenomen in de *Nederlandsche Apotheek* (1851) waarbij werkzame stoffen worden vermeld

De samenstelling van de *Nederlandsche Apotheek* van 1851 vond plaats in de periode van 1842 tot 1848. Van de in deze uitgave beschreven planten noemden de samenstellers waar mogelijk de werkzame scheikundige stof.

De plantkundige beschrijvingen blijven hier korthedshalve achterwege. De scheikundige beschrijving van Moederkoorn is, als voorbeeld, ongewijzigd geciteerd uit de be-

²⁰¹ Snelders, H.A.M., *Wetenschap en intuïtie. Het Duitse romantisch-speculatief natuuronderzoek rond 1800.* (Baarn: Ambo 1994), 118

²⁰² Steinegger, E., R. Hänsel, *Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie* (Berlin: Springer-Verlag 1963), 243

²⁰³ Schneider, W., *Geschichte der Pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972), 242

²⁰⁴ Bijlsma, U.G., e.a., *De digitalis en hare therapeutische toepassing* (RIPTO) ('s-Gravenhage: Algemeene landsdrukkerij 1938), 25

treffende monografie. Daarna volgt een tabel met een selectie van planten met toentertijd werkzaam bevonden stoffen. Planten met werkzame stoffen zoals vluchtige oliën, looistoffen, zeepachtige bestanddelen, slijmen, zijn niet opgenomen in deze lijst, evenmin als die met de vermelding ‘het werkzaam bestanddeel is onbekend’.

Moederkoorn (*Secale Cornutum*): ‘Behalve de aan alle planten eigene bestanddeelen, komen hier voor extractiefstof, welke overeenkomt met eene gelijke stof aan de zwammen eigen, en ergotine, welke een rood-bruin poeder vormt, dat oplosbaar is in alcohol, onoplosbaar in aether, en naar ’t schijnt, het werkzaam beginsel is.’

In tabel 4.2. zijn in de *Nederlandsche Apotheek* van 1851 beschreven planten geselecteerd waarin werkzame stoffen waren gevonden. De selectie omvat geen planten die vluchtige of vette olie bevatten.

Tabel 4.2. Planten in de Nederlandsche Apotheek (1851) met vermelding van werkzame stof(fen)

Nederlandse naam	Latijnse naam	Werkzame stof(fen)
Moederkoorn	<i>Secale cornutum</i>	Ergotine (onzeker)
Witte nieswortel	<i>Veratrum album</i> L.	Veratrine-(sabadilzuur)
Sever- of sabadilzaad	<i>Semen sabadillae</i>	Veratrine en twee harsen
Tijdeloozen zaad	<i>Semen colchici</i>	Colchicine
Drooge zee-ajuin	<i>Scilla siccata</i>	Scillitine
Rhabarberwortel	<i>Radix rhabarbari</i>	Rheine
Valeriaanwortel	<i>Radix valerianae</i>	Bittere extractiefstof; valeriaanzuur
Wormzaad	<i>Semens Cinae</i> ; <i>S. santonici</i>	Santonine *)
Bittere bijvoet-alsem	<i>Herba c. Summitates Absinthii</i>	Absinthine
Geneeskrachtige Goudsbloem	<i>Flores et Herba Calendulae</i>	Calenduline
Braakwortel	<i>Radix Ipecacuanhae</i>	Emetine
Kina-bast	<i>Cinchona</i> div. soorten	Kinine, cinchonine e.a. (+ gehalte)
Braaknoot	<i>Strychnos Nux Vomica</i> L.	Strychnine, brucine
Doornappel kruid en zaden	<i>Herba et Semen Stramonii</i>	Daturine **)
Belladonna wortel en kruid	<i>Radix et Herba Belladonnae</i>	Atropine **)
Bilzenkruid	<i>Herba Hyoscyami</i>	Hyoscyamine
Gevlekte scheerling kruid	<i>Herba Cicutae</i>	Coniïne
Stoercksche Monnikskapkruid	<i>Herba Aconiti Napellia</i>	Conitine
Stinkende gaauwekruid	<i>Herba Chelidonii Majoris</i>	Chelidonine; sanguinarine **)
Opium, heulsap	<i>Papaver somniferum</i> L.	Meconiumzuur, morphine
Laurierkersbladen	<i>Folia Laurocerasi</i>	Benzoylwaterstof; blaauwzuur
Zoethoutwortel	<i>Radix Liquiritiae</i>	Glycyrrhizine
Alexandrijnsche Sennabladen	<i>Folia Sennae Alexandrinae</i>	Buikzuiverend beginsel (cathartine)

* Tevens als stof beschreven in NA1; ** Loogzoutig beginsel.

4.4.1.3. Enkelvoudige organische natuurstoffen in de Nederlandse Apotheek van 1851

Deze uitgave nam voor het eerst monografieën van de volgende, uit planten gewonnen, zuivere stoffen op: cinchonine, cinchoninesulfaat, kinine, kininebisulfaat, kininehydrochloride, kininesulfaat, morfine, morfine-acetaat, morfinehydrochloride, morfinesulfaat, strychnine, strychninenitraat, tannine, valeriaanzuur, veratrine en zinkvalerianaat, enkele ervan daarna in zoutvorm omgezet. Ook melksuiker, afkomstig van koemelk, werd als zuivere stof beschreven.

Deze editie gaf, anders dan vorige uitgaven, geen lijst met reagentia.

4.4.1.4. Nieuwe monografieën in de Nederlandsche Apotheek van 1871

De samenstelling van de Nederlandsche Apotheek van 1871 vond plaats in de periode van 1867 tot 1870. Deze uitgave nam de volgende nieuwe monografieën van natuurproducten op: aconitine, atropinesulfaat, benzoëzuur, codeïne, coffeïne, conïine, galluszuur, glycerine, kininecitraat, kininetannaat, magnesiumlactaat, santonine, stearinezuur, suiker en zinklactaat.

De lijst met reagentia bevatte, inclusief oplosmiddelen, 60 items, zonder specificatie. Slechts enkele hebben een organische herkomst: curcumapapier, indigo-oplossing, rood en blauw lakmoespapier, wijnsteenzuur, zetmeel, zuringzuur en zuringzure ammoniak.

4.5. Samenvatting van de periode voor 1860

De periode die vooraf gaat aan de uitgave van de *Nederlandsche Apotheek* in 1851 en ten dele ook die van 1871 laat duidelijk zien dat de scheikundige kennis toenam, zowel wat betreft elementen en verbindingen, als inzicht in onderlinge verhoudingen. De experimentele benadering van vraagstukken met kwantitatieve methoden droeg bij aan de vermeerdering van kennis over de natuurwetenschappen in het algemeen en in het bijzonder de scheikunde. Bij de biologie valt op dat naast de systematische naamgeving ook het scheikundig onderzoek van planten ingang vond. De toepassing van microscopie betekent eveneens een grote stap voorwaarts, vooral voor de weefselleer en het kwaliteitsonderzoek van plantaardige geneesmiddelen. Het onderzoek naar inhoudsstoffen in planten is een uiting van het inzicht dat de vergiftige of heilzame werking toegeschreven kan worden aan een werkzaam bestanddeel.

5. Farmacopee en wetenschap van 1860 tot 1920

5.1. Scheikunde

5.1.1. Algemene scheikunde

De schets van de scheikunde in de eerste helft van de negentiende eeuw eindigde met het periodiek systeem van elementen opgesteld door Mendelejev. Daarbij hadden de valenties van de atomen een voorname rol gespeeld, echter de aan het koolstofatoom toegekende valentie 4 gaf theoretische complicaties. Het koolstofatoom vertoonde het eigenaardige gedrag dat er ketens van koolstofatomen gevormd konden worden. Er waren structuurformules ontwikkeld voor organische verbindingen die de volgorde van de atomen en dus de ligging ten opzichte van elkaar beschreven. De prangende vraag was of het element koolstof in alle omstandigheden vierwaardig was, er waren immers verbindingen met koolstof bekend waarbij dit niet het geval was. Toch stelde Kekulé de valentie van koolstof definitief vast op vier en verklaarde dit met de dubbele koolstofband in verbindingen met een overmaat aan koolstof²⁰⁵. Er waren omstreeks 1860 verbindingen met zes of zeven koolstofatomen, zoals aniline, fenol, benzoëzuur bekend. Om het vraagstuk van zes koolstofatomen en zes waterstofatomen in benzeen op te lossen stelde Kekulé de ringstructuur voor²⁰⁶, hetgeen een bruikbaar concept bleek. Körner synthetiseerde uit fenol drie verschillende, isomere joodfenolen en noemde de posities op de ring ten opzichte van de hydroxylgroep van het substituent ortho, meta of para. Naderhand werden nog meer ringstructuren ontdekt²⁰⁷. Graebe toonde in 1869 aan dat naftaline uit twee gecondenseerde benzeenkernen was opgebouwd²⁰⁸.

Het belang van deze bevindingen voor de farmacie bleek groot. Nog afgezien van het gebruik van benzoëzuur en fenol als geneesmiddel, kwam later uit structuuranalyse naar voren dat vele alkaloiden en andere geneeskrachtige natuurstoffen een ringstructuur hebben, soms zelfs een meervoudige. Organische scheikunde, door Kekulé bij voorkeur koolstofchemie genoemd, werd een zelfstandig vakgebied in de groep van scheikundige wetenschappen.

²⁰⁵ Alphen, J. van, *Overzicht van de geschiedenis van de organische chemie voor 1870* (Leiden-Amsterdam: Stenfert Kroese 1933), 100

²⁰⁶ Alphen, *ibidem*, 107

²⁰⁷ Alphen, *ibidem*, 108

²⁰⁸ Alphen, *ibidem*, 108

5.1.2. Fysische chemie

Lang heeft het er op geleken dat scheikunde en natuurkunde twee volkomen gescheiden wetenschapsgebieden zouden blijven. Toch ontstonden er in de tweede helft van de negentiende eeuw nieuwe relaties tussen natuurkunde en scheikunde. Faraday (1791–1867) had de relatie tussen elektriciteit en magnetisme onderzocht en deed onderzoek naar elektrolyse, waaruit later de elektrochemie zou ontstaan. Het betekende dat elektrische stroom deel kon nemen aan een chemische reactie. Aan hem zijn de begrippen ion, elektrode, anode en kathode te danken²⁰⁹. Hij legde ook het verband tussen licht, magnetisme en elektriciteit. Warmte, dat in de eerste helft van de negentiende eeuw als een onweegbare stof werd beschouwd, werd later bij onderzoek naar de relatie tussen warmte en arbeid, met als doel om de werking van stoommachines te verbeteren, begrepen als de mate van beweeglijkheid van moleculaire deeltjes. De natuurkundige Clausius formuleerde hoofdwetten die de relatie tussen warmte en arbeid weergeven en gaf de definitie van het begrip entropie, een maat voor de wanorde in het proces, of de mate van beweeglijkheid van de deeltjes²¹⁰. Beide begrippen zijn essentieel voor het begrijpen van het beloop van chemische reacties. Een ander blijk van de betekenis van natuurkunde voor de scheikunde was dat de fysicus Cannizzaro bij het congres van Karlsruhe in 1860 een doorslaggevende rol had gespeeld bij het definiëren van de begrippen atoom en molecuul (zie § 4.3.2.). Het had onder meer tot gevolg dat chemici al spoedig gingen denken in molariteit en niet in massa, ofwel met een voorbeeld, niet in 58,4 g natriumchloride (molecuulgewicht 58,4) per liter maar 1 mol per liter²¹¹. Het vakgebied dat tussen de natuurkunde en scheikunde ontstond, werd fysische chemie genoemd. Het wordt in hoofdstuk zes verder belicht.

5.2. Organische scheikunde

5.2.1. Pogingen om natuurstoffen te synthetiseren

In 1828 had Wöhler ureum, een stof uit de levende natuur, uit de anorganische stoffen ammoniak en cyaanzuur bereid. Het bijzondere was niet alleen de synthese ervan, maar ook de chemische bruto formule $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$, die zowel op ureum paste als op ammoniumcyanaat, twee verschillende stoffen. Tot dan toe was de gangbare theorie die van de ‘vis vitalis’, de levenskracht. Die opvatting hield in dat natuurlijke stoffen niet gesynthetiseerd buiten het levende organisme konden worden. Daaraan begon men te twijfelen toen Wöhler ammo-

²⁰⁹ Ridenour, M., *A brief history of chemistry* (pdf) (Waldorf Education 2004), 68

²¹⁰ Brock, W.H., “Electrochemistry from Faraday tot Arrhenius” (in Ch. 10), *The Fontana History of Chemistry* (e-book) (Oxford: Harper Press 2008)

²¹¹ Brock, W.H., “Principles of chemistry” (Ch. 9), *Fontana*, ibidem

niumcyanaat had willen maken, maar onverwacht ureum in handen kreeg, een stof bekend uit de levende natuur. Zijn vondst betekende dat het mogelijk was om de levende natuur na te bootsen. Toen in 1845 ook een andere natuurstof, azijnzuur uit zwavelkoolstof, was gemaakt, werd de theorie van de 'levenskracht' definitief verlaten. Liebig en Wöhler waren zo opgetogen dat ze schreven: 'De productie van organische verbindingen behoort niet toe alleen aan organismen. Het is niet slechts mogelijk, ja zelfs zeker, dat we ze kunnen maken in onze laboratoria. Suiker, salicine en morfine kunnen we kunstmatig produceren'²¹².

Liebig was de ontwerper van het populaire kali-apparaat²¹³. Kort gezegd kwam zijn aanpak erop neer dat, als de elementanalyse had plaatsgevonden, de onbekende stof in brokstukken, met een bepaalde bekende samenstelling werd gesplitst en dat men daarna probeerde de oorspronkelijk stof weer op te bouwen. Hofmann stelde een lijst van dergelijke chemische bouwstenen, die hij radicalen noemde, samen. Hij meende dat als er maar voldoende bouwstenen waren ook kinine, toen een veel gebruikt en uit de natuur afkomstig geneesmiddel, gemaakt kon worden. In 1849 schreef hij dat het uit koolgas afkomstige naftaleen na omzetting in de base naftalidine $C_{20}H_9N$ (met atoomgewichten C=6 en O=8) slechts twee equivalenten water (OH) verschilde van kinine. Een anekdotische geworden voorval was dat de 18-jarige student in de scheikunde Perkin probeerde uit naftalidine waterstof te verwijderen en zuurstof toe te voegen om kinine te krijgen. Het lukte niet, maar hij kreeg wel aniline, dat later de basis werd van de zeer winstgevende kleurstofindustrie in Groot-Brittannië en Duitsland²¹⁴.

De organische chemie is weliswaar vooral bekend geworden als het vak van de synthese, maar zonder analyse had deze tak van de scheikunde nooit tot zo'n grote bloei kunnen komen²¹⁵. Lavoisier had in 1789 in zijn boek met de titel 'Traité élémentaire de chimie', geschreven – reeds in 1790 door Kerr in het Engels vertaald onder de titel 'Elements of Chemistry' – dat chemici pas tevreden kunnen zijn met de samenstelling van een verbinding als ze er ook in slagen om de stof na ontleding weer te synthetiseren²¹⁶. Dit paradigma was niet alleen een stimulans voor de analyse, maar ook voor de synthese, vooral in de organische chemie. Analyse en synthese tezamen leidden tot structuuropheldering die voor de vakgebieden van de farmacognosie en de farmaceutische chemie van fundamentele betekenis werden.

²¹² Brock, W.H., *The History of Chemistry, a very short introduction* (Oxford University Press 2016) (e-book ISBN 978-0-19-102585-3) keywords: Liebig, Wöhler

²¹³ Brock, W.H., *Fontana*, ibidem, Ch. 6 (keyword: kali)

²¹⁴ Brock, W.H., *Fontana*, ibidem, Ch. 6 (keyword: aniline)

²¹⁵ Brock, W.H., *Fontana*, ibidem, Ch. 5 (keyword: Giessen-model)

²¹⁶ Lavoisier, A., (translation R. Kerr), *Elements of Chemistry* (Edinburgh: Creech ⁵1802), 81, 94 (e-book)

5.2.2. Synthese van nieuwe geneesmiddelen

De vergelijking van brutoformules van chemische verbindingen, die zo inspirerend werkte op jonge chemici als Perkin, bracht ook een ander verschijnsel aan het licht. Met Wöhler's synthese van ureum, dat de dezelfde brutoformule heeft als ammoniumcyanaat, was de isomerie ontdekt²¹⁷. Berzelius definieerde dit begrip als twee verschillende verbindingen met een gelijke chemische samenstelling (brutoformule) en een gelijk atoomgewicht, maar met verschillende eigenschappen. Ook het fenomeen isomerie werd van grote betekenis voor het onderzoek van geneesmiddelen.

Nadat bij het congres van Karlsruhe in 1860 afspraken over de begrippen atoom en molecuul waren gemaakt, onderging de koolstofchemie een proces van systematisering. Er werden homologe²¹⁸ reeksen gedefinieerd ofwel typen met een gelijke basisstructuur, waarin alleen verschil is in het aantal CH₂-eenheden, en verbonden met een of andere functionele groep: alcohol, ether, keton of aldehyde²¹⁹. Het begrip radicaal werd geïntroduceerd om bouwstenen voor de synthese te benoemen: methyl-, ethyl-, en benzoyl-rest. De wetenschappelijke vindingen leidden ertoe dat in het laatste kwartaal van de negentiende eeuw de chemische industrie tot bloei kwam door op grote schaal kleurstoffen te vervaardigen, maar ook bekende natuurproducten synthetisch te bewerken en nieuwe geneesmiddelen te synthetiseren.

Reactiemechanismen, veelal genoemd naar de eerste auteur, bijvoorbeeld Perkinse condensatie, Grignardse reactie, werden ontdekt. Rond 1900 waren er al honderden van dergelijke syntheseroutes beschikbaar. Ook de benodigde hulpmiddelen als reactievaten en adequaat glaswerk, ontworpen in academische instituten, werden sterk verbeterd en vonden toepassing in de nijverheid^{220 221}.

Onder de nieuwe door synthese verkregen stoffen bevonden zich ook geneesmiddelen zoals pijnstillers aspirine en antipyrine, slaapmiddelen uit de reeks van de barbituraten, later ook sulfonamiden en arseenhoudende chemotherapeutica, om slechts enkele voorbeelden te noemen. Daarbij had men veelal zich gespiegeld aan de structuur van natuurproducten. Het idee dat een bepaalde chemische structuur een relatie had met een bepaald type fysiologisch effect, de structuur-werkingsrelatie, speelde daarbij ongetwijfeld een voorname rol. Meulenhoff, de latere secretaris van de farmacopee-commissie, was in 1893 in Groningen

²¹⁷ Alphen, *ibidem*, 53

²¹⁸ Een homologe reeks kent dezelfde basisstructuur, alleen het aantal CH₂-groepen in de keten verschilt.

²¹⁹ Alphen, *ibidem*, 87

²²⁰ Fischer, W., "Het tijdperk van de laboratoria", in: Blockmans, W. (red.) *Europa door de eeuwen heen* (Utrecht-Antwerpen: Kosmos-Z&K 1994), 45-56

²²¹ Mooij, J., *Instrumenten, wetenschap en samenleving. Geschiedenis van de instrumentenfabricage en -handel in Nederland 1840-1940* (Soest: Coöperatieve Vereniging 'Het Instrument' 1988), 86

gepromoveerd op ‘het verband tussen chemische structuur en toxische werking’²²². Fischer kwam in 1894 met het slot-en-sleutel-concept om de werking van enzymen te verklaren²²³.

5.2.2.1. Synthetische geneesmiddelen in de farmacopees van 1851, 1871, 1889 en 1915

In tabel 5.1. wordt weergegeven welke synthetische organisch-chemische verbindingen, geneesmiddelen zowel als reagentia, in de achtereenvolgende uitgaven van de farmacopée werden opgenomen. Naast puur synthetische stoffen zijn in de Derde uitgave van 1889 ook de eerste voorbeelden te zien van synthetische bewerkingen van in de natuur gevonden stoffen: apomorfine uit morfine en homatropine uit atropine. Daarna werden deze kunstmatige alkaloiden in de zoutvorm gebracht. Hoewel alle zouten van alkaloiden als een semi-synthetisch product beschouwd zouden kunnen worden, wordt hier aangesloten bij het gebruik om alleen chemische ingrepen in het molecuulskelet als zodanig te benoemen.

De tabel laat ook zien op dat op een totaal aantal van zes- á zevenhonderd monografieën het aantal volstrekt nieuwe stoffen nog betrekkelijk gering is. Betrekkelijk veel synthetische verbindingen lijken nog op de in de natuur te vinden stoffen, bijvoorbeeld procaine. Barbitaal, saccharine en sulfonal zijn een volledig synthetisch ontwerp. Hoewel nog bescheiden deden synthetica in de periode tot 1920 definitief hun intrede in de farmacopée.

5.2.3. Synthese van natuurproducten

De gehele negentiende en eerste helft van de twintigste eeuw stonden structuuranalyse en synthese van in de natuur voorkomende verbindingen op plaats nummer één. De scheikunde van natuurproducten werd een apart vakgebied binnen de organische scheikunde, naast het onderzoek naar reactiemechanismen. De hierboven genoemde Fischer die in 1894 met het slot-en-sleutel model kwam om de werking van enzymen te verklaren, stelde in 1897 vast dat biologisch belangrijke moleculen zoals urinezuur, xanthine, adenine en guanine verwant waren aan de stikstofhoudende base purine²²⁴. Hij synthetiseerde naast vele purines ook het slaapmiddel barbitaal (Veronal). Later ging hij zich bezig houden met de chemie van eiwitten en aminozuren. In 1916 had hij reeds honderd syntheses van polypeptideketens op zijn naam staan. Vele Nobelprijzen voor de scheikunde werden toegekend aan onderzoekers voor hun werk aan de structuuranalyse. Fischer kreeg deze prijs in 1902 voor de opheldering van de structuur van suikers, enzymen, purines en eiwitten, in 1905 viel Adolf von Baeyer deze eer te beurt voor zijn werk aan verfstoffen, met name indigo, dat inmiddels door BASF werd geproduceerd en het plantaardige product, gewonnen uit wede (*Isatis tinctoria*) overbodig

²²² “Rubriek Personalía”, *Pharmaceutisch Weekblad* 30 (1893) no. 10

²²³ Brock, H.W., *Fontana*, ibidem, Ch. 6 (keyword: ‘lock-and-key’ model)

²²⁴ Brock, W.H., *Fontana*, ibidem, Ch. 6 (keyword: purine)

Tabel 5.1. Synthetische organisch-chemische verbindingen in farmacopees tussen 1851 en 1915

Naam	NA1	NA2	NP3	NP4-1	NP4-2	
Jaar van verschijning	1851	1871	1889	1905	1915	Aantekening
Acetanilide			✓	✓	✓	
Ammoniumsalicylaat			✓	✓	✓	
Aminofenazon					✓	
Amylnitriet				✓	✓	
Aniline				✓	✓	Reagens
Antipyrine			✓	✓	✓	
Antipyrinesalicylaat				✓	✓	
Apomorfine hydrochloride			✓	✓	✓	Semi-synthetisch
Barbital				✓	✓	
Bismuthoxyjodidegallaat					✓	
Bromoform				✓	✓	
Chloralhydraat		✓	✓	✓	✓	
Chloroform	✓	✓	✓	✓	✓	
Chloroform voor anesthesie			✓	✓	✓	
Difenylamine				✓	✓	Reagens
Dimethylaminobenzol				✓	✓	Reagens
Ether	✓	✓	✓	✓	✓	
Ether voor anesthesie				✓	✓	
Ethylacetaat				✓	✓	
Ethylnitriet				✓	✓	
Fenacetine				✓	✓	
Fenoltaleïne			✓	✓	✓	Reagens
Fenylsalicylaat				✓	✓	
Homatropine hydrochloride				✓	✓	Semi-synthetisch
Jodoform				✓	✓	
Methyloranje				✓	✓	Reagens
Methylsalicylaat				✓	✓	
Methylsulfonal				✓	✓	
Monobroomkamfer				✓	✓	
Procaïnehydrochloride				✓	✓	
Saccharine				✓	✓	
Sulfonal				✓	✓	
Tetrachloorkoolstof				✓	✓	Reagens
Trichloorazijnzuur				✓	✓	
Zinksulfofenylaat				✓	✓	

maakte. Het werk van Fischer wordt gezien als de start van de biochemie als nieuwe tak van wetenschap²²⁵.

²²⁵ Brock, W.H., *Fontana*, ibidem, Ch. 6 (keyword: Fischer)

5.2.4. Stereo-isomerie

Na de analyse en synthese van nieuwe organische verbindingen, kwam de proef op de som: heeft het product hetzelfde effect op het biologisch substraat? Dat bleek niet of maar ten dele het geval te zijn. Chemisch gezien was het synthetische product gelijk aan het natuurproduct, wat bijvoorbeeld met de kristalstructuur, smeltpunt en andere fysische kenmerken kon worden vastgesteld, maar biologische activiteit ontbrak of was geringer. Het fenomeen dat hierbij een rol speelde was optische isomerie, dat is het verschijnsel dat een identieke stof in twee ruimtelijke vormen kan verschijnen die elkaars spiegelbeeld zijn, de ene vorm is werkzaam de andere niet. Pasteur, opgeleid als chemicus, dezelfde die later als microbioloog beroemd werd, leerde in zijn studietijd omgaan met een microscoop. Hij bestudeerde kristallen van wijnsteenzuur en tartraten, ging deze opmeten en bekijken op welke manier licht door de kristallen viel. Het viel hem daarbij op dat de kristallen asymmetrisch, maar wel elkaar spiegelbeeld waren. Toen hij ze uit elkaar haalde werd de lichtstraal bij de ene naar rechts en de andere naar links afgebogen²²⁶. Mitscherlich had dit fenomeen eerder gezien maar niet kunnen verklaren. Pasteur toonde in 1848, door hoekmeting uit te voeren, aan dat de beide kristallen asymmetrisch zijn. Later onderzocht hij dit verschijnsel ook bij kinine en kinidine. Zijn gelukkige inval was dat hij de verbinding legde met de biologie, hij zag daar links- en rechtsdraaiing alom terug. In brieven wees hij ook op de rechterhand die het spiegelbeeld is van de linkerhand²²⁷. Wat hij ontdekt had, kreeg de wetenschappelijke naam stereo-isomerie, een kennisveld dat door het werk van Van 't Hoff uitgroeide tot de stereochemie. Deze Nederlandse geleerde poneerde in 1874 de stelling dat het koolstofatoom de ruimtelijke structuur van een tetraëder inneemt²²⁸. Dit inzicht werd van grote betekenis voor de chemie van de levende natuur en daarmee ook van de farmacie en de farmacologie. In de farmacopee zijn veel substanties opgenomen die of een mengsel zijn van stereo-isomeren, zogenaamde enantiomeren, of alleen de werkzame, al dan niet links- of rechtsdraaiende, vorm beschrijven. Beide zijn optisch actief en draaien het polarisatievlak van licht, een met een polarimeter vast te stellen meetbare eigenschap. Farmacopees vanaf de Vijfde uitgave (1926) beschrijven de polarimeter en monografieën vermelden waarden²²⁹. Overigens voerde de vermaarde kinoloog De Vrij reeds ruim zeventig jaar eerder een meting met een polarimeter uit op kina-alkaloïden²³⁰.

²²⁶ Dri, P., *Pasteur. Van microscoop tot legion d'honneur* (Amsterdam: Veen 2001), 29

²²⁷ Dri, P., *ibidem*, 30

²²⁸ Bekkum, H. van, J. Reedijk, "Van 't Hoff, Hoogvlieger in chemisch denken", in: Bekkum, Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken* (Amsterdam: KNAW KNCV 2001), 4

²²⁹ *Nederlandsche Pharmacopee. Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 10

²³⁰ Algera-van der Schaaf, M.A.W., *Dr. Johan Eliza de Vrij, Apotheker en Kinoloog* (Proefschrift) (Alphen aan den Rijn: Canaletto 1994), 57

5.2.4.1. Optisch-actieve stoffen in de farmacopee.

De Vijfde uitgave van de Nederlandse farmacopee (1926), beschreef de polarimeter en vermeldde in 15 monografieën waarden voor de rotatie: adrenaline, cocaïnehydrochloride, kininesulfaat en scopolaminehydrobromide, daarnaast elf oliën. Het aantal metingen van de rotatie was in de uitgave van 1966 toegenomen tot 79, vooral antibiotica en steroïden.

5.3. Plantkunde

5.3.1. Van botanie naar farmacognosie

In 1917 sprak De Graaff in Leiden bij de aanvaarding van zijn ambt van hoogleraar met als leeropdracht de farmacografie en de galenische farmacie zijn inaugurele rede uit. De term farmacografie bracht hem ertoe te benadrukken dat de wetenschappelijke beschrijving van planten voor medicinaal gebruik in de voorafgaande eeuw, met name door de ontwikkeling van de microscopie en de scheikunde zo ver ontwikkeld was, dat eigenlijk een nieuwe naam nodig was: 'farmacognosie', afgeleid van het Griekse woord 'gnosis' (= kennis) in plaats van farmacografie, dus kennis in plaats van beschrijving. Hij refereerde aan het werk van de hiervoor genoemde Oudemans, die *'Aantekeningen bij het botanisch gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica'* had gepubliceerd en reeds vroeg de term farmacognosie hanteerde. De Graaff meende echter ook, net als zijn Leidse collega Van Itallie in 1907, dat

'hoe groot de betekenis der microscopie ook voor de leer der grondstoffen is gebleken, zeker is het, dat zij daarmede nog geenszins haar eenzijdig, beschrijvend karakter verliest. (. . .) Hoe belangrijk ook, het zijn veeleer de chemische bestanddelen, waaraan zij hun therapeutisch effect, hun fysiologische werking te danken hebben, de apotheker belang inboezemen.'²³¹

De spreker wees daarbij onder andere op opium en kina: 'De bepaling van alkaloiden heeft haar intrede gedaan. De waardebepaling van grondstof en galenisch preparaat vangt aan.' Hij gaf ook toe dat er nog heel wat planten waren waarvan het onderzoek problemen opleverde. Als voorbeeld noemde hij de plant waaruit strofantidine wordt verkregen, maar waarvan drieëndertig soorten bestaan. Wat betreft het gehalte bepleitte hij de biologische waardebepaling op kikvorsen, waarvan de ontwikkeling toen nog in de kinderschoenen stond. De Graaff noemde in zijn oratie ook de ontwikkeling van waardebepalingen voor hormonen en vitaminen. In zijn rede ging hij uitgebreid in het onderzoek naar alkaloiden in *Secale cornutum*, het gedroogde sclerotium van *Claviceps purpurea*, met name om aan te duiden dat zich meerdere bestanddelen in een plantaardig product kunnen bevinden, elk

²³¹ Graaff, W.C. de, *Moderne problemen der Pharmacognosie* (Rede) (Leiden: Van Doesburgh 1917)

met een eigen werking en sterkte. Ook stipte hij vraagstukken aan als de noodzaak van het drogen van kruiden na de oogst. Was drogen altijd juist of was het beter het fermentatieproces te bevorderen?

De rede van De Graaff schetste de nieuwe manier waarop men in de voorbije decennia was gaan kijken naar farmaceutisch belangrijke planten en wat dat voor de komende periode te betekenen had: van botanische kenmerken naar chemische karakterisering.

5.3.2. Farmacognosie

De voornoemde omslag van botanische naar chemische karakterisering was halverwege de negentiende reeds ingezet. Er was een nieuw veld van wetenschap ontstaan, farmacognosie genoemd, waarvan de principes werden uiteengezet door Flückiger, die in 1867 zijn *‘Lehrbuch der Pharmakognosie des Pflanzenreiches; Naturgeschichte der wichtigeren Arzneistoffe vegetabilischer Ursprungs’* publiceerde²³². Hij zette daarin hij uiteen dat farmacognosie veel meer is dan botanie:

‘De farmacognosie is de gelijktijdige toepassing van verschillende wetenschapsgebieden met als doel een alomtvattend beeld van de kennis van geneeskrachtige substanties te verschaffen. De verwerving van kennis van ‘Drogen’ (simplicia) berust niet slechts op verschillende gebieden van de natuurwetenschap, maar ook op herkomst, geografie, verwerking, bewaring, handel, e.d.’²³³

Flückiger schonk in zijn boek aandacht aan de microscopie van de simplicia en microchemische aspecten, vermeldde details in micrometers. De te behandelen materie deelde hij in langs de lijnen van de producten die uit planten worden verkregen, plantendelen rangschikte hij van ondergrondse wortels tot bovenste bloeiwijzen. Voor de botanici stelde hij nog een conversietabel samen, van plantennaam naar simplex. Hanbury stelde met Flückiger in 1874 een soortgelijk boek samen over planten in Groot-Brittannië en Brits-Indië²³⁴. Elke plant kreeg daarin een monografie met namen in het Latijn, Engels, Frans en Duits, gevolgd door botanische vindplaats, geschiedenis, beschrijving, microscopische structuur, chemische samenstelling, handelsbelang, medicinale en overige toepassingen. Leerboeken uit het einde van de negentiende eeuw volgden deze wijze van beschrijven. Tschirch²³⁵ schreef een handboek over farmacognosie in vier delen, met vele duizenden bladzijden. Karsten publiceerde in 1902 zijn leerboek van de farmacognosie, later bewerkt door respectievelijk

²³² Flückiger, F.A., *Lehrbuch der Pharmakognosie des Pflanzenreiches: Naturgeschichte der wichtigeren Arzneistoffe vegetabilischer Ursprungs* (Berlin: Gärtner 1867)

²³³ Flückiger, F.A., *ibidem*, VI

²³⁴ Cowen, D.L., W.H. Helfand, *Pharmacy, an illustrated history* (New York: Abrams Inc 1988), 130

²³⁵ Tschirch, A., *Handbuch der Pharmakognosie*, Band I, 2.Abt. (Leipzig: Tauchnitz 1910)

Weber (5^e–7^e druk) en Stahl (8^e en in 1962 de 9^e druk)²³⁶, met een plantkundige ordening (kruiden, vruchten, bladeren, enz.). Steinegger en Hänsel²³⁷ schreven in 1963 een leerboek met een ordening gebaseerd op fytochemische kenmerken (alkaloïden, glycosiden enz.) om zo aansluiting te krijgen bij de farmaceutische chemie. Laatstgenoemde auteurs beschreven daarbij ook de biosynthese in de plant en legden daarmee de relatie met de verworvenheden van de biochemische wetenschap. Hegnauer ontwikkelde op basis van verwantschappen in biochemische synthese-processen in planten een nieuwe taxonomie²³⁸.

Het is de vraag in hoeverre deze verschuivingen invloed hadden op de teksten in de farmacopee. Hickel²³⁹ deed onderzoek naar de beschrijving van plantaardige simplicia in Amerikaanse, Britse, Duitse en Franse farmacopees in de eerste helft van de negentiende eeuw. Alleen het Pruisische artseneijboek gaf een botanische beschrijving. Deze auteur nam de Nederlandse farmacopees niet in haar vergelijking op. Bestudering van Nederlandse farmacopees leert dat deze uitgaven ook botanische beschrijvingen bevatten, aanvankelijk uitgebreid, in de editie van 1871 beknopter, onder verwijzing naar leerboeken²⁴⁰. Enkele buitenlandse uitgaven volstonden met een lijst van geneeskrachtige planten, zonder of met weinig botanische en chemisch kenmerken. De farmacognosie had daar verandering in gebracht. De aandacht verschoof volgens Hickel van de botanische beschrijving naar de kenmerken van het simplex²⁴¹.

5.4. Microbiologie

5.4.1. Inleiding

Halverwege de negentiende eeuw ontstond de microbiologie als wetenschap, in velerlei opzicht van grote betekenis voor de farmacie. Vele facetten komen aan bod, infecties, besmetting, desinfectie, antisepsis, asepsis, pyrogenen, bacteriologische methodieken, technische processen zoals fermentatie, de synthese van chemotherapeutica, de ontdekking van antibiotica, sterilisatie, aseptische werkprocedures. De bestudering van micro-organismen werd ook van groot belang voor andere wetenschapsgebieden, zoals de biochemie en de immunologie, om slechts enkele te noemen. In dit hoofdstuk komen vooral die aspecten aan bod die van betekenis zijn voor de samenstelling van de farmacopee. Dat zijn er vele.

²³⁶ Karsten, G., U. Weber, E. Stahl, *Lehrbuch der Pharmakognosie* (Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1962)

²³⁷ Steinegger, E., R. Hänsel, *Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie* (Berlin: Springer-Verlag 1963)

²³⁸ Hegnauer, R. en M., *Chemotaxonomie der Pflanzen I-XI* (Basel: Birkhäuser 1962 e.v.)

²³⁹ Hickel, E., "Der Einfluss von Botanik und Pharmakognosie auf die Arzneimittelskontrolle in den Pharmakopöen des 19. Jahrhunderts", *Medizinhistorisches Journal*, 7 (4) (1972) 281 e.v.

²⁴⁰ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871) IX-X

²⁴¹ Hickel, E., *ibidem*, 287

Om ziekteverwekkende micro-organismen te bestrijden zijn er chemotherapeutica en antibiotica, daarnaast ook immunologische preparaten: sera en vaccins. Middelen om de huid te desinfecteren, al dan niet in combinatie met verband en pleisters, conserveermiddelen om preparaten tegen microbiel bederf te beschermen. De farmacopee kent niet slechts methoden om bacteriegroei tegen te gaan, er is ook heel scala aan sterilisatiemethoden. Verder zijn er onderzoeksmethoden om de activiteit van antibiotica en de afwezigheid van koortsverwekkende stoffen uit bacteriën te bepalen of de effectiviteit van sterilisatiemethoden te meten. Belangrijk zijn ook de micro-organismen die ingezet worden om door fermentatieprocessen antibiotica te produceren.

5.4.2. Opkomst van de microbiologie

De eerste betekenisvolle waarnemingen in de microbiologie dateren uit de zeventiende eeuw. Antoni van Leeuwenhoek had in 1676 ‘kleijne diertgens’ onder de door hemzelf gebouwde microscoop gezien, maar het verschijnsel niet verder kunnen duiden^{242 243}. Weliswaar kende men verschijnselen als rotting en gisting en zag men troebeling in bewaarde vloeistoffen optreden, maar ondanks bestudering en veel discussie bleef de oorzaak onbekend. Gistingsprocessen nodig om wijn uit vruchtensappen te maken of bier uit mout waren al eeuwen bekend. Lavoisier deed eind achttiende eeuw onderzoek naar de vergisting van suiker²⁴⁴, evenals Liebig²⁴⁵ na hem in de dertiger jaren van de negentiende eeuw, maar het was Pasteur²⁴⁶ die in 1861 aantoonde dat de waargenomen verschijnselen berustten op micro-organismen uit lucht en water die zich bij gunstige omstandigheden vermenigvuldigen. De microbioloog Brock publiceerde het werk van Liebig en Pasteur, en vele andere hierna geciteerde artikelen, in zijn boek *Milestones in Microbiology* uit 1961, door hem van uitvoerig commentaar voorzien.

Eerst vallen micro-organismen te noemen als veroorzaker van ziekten. Die kunnen bestreden worden met geneesmiddelen uit de groep van de chemotherapeutica en antibiotica. Anderzijds is het verhinderen van besmetting de reden waarom allerlei soorten geneesmiddelen, met name voor parenterale toediening, gesteriliseerd moeten worden. Het begrip ziektekiem was reeds in oude tijden in zwang. Evenwel was er geen vermoeden van een relatie met micro-organismen. De komst van een bruikbare binoculaire microscoop rond 1820

²⁴² James, J., “Van Leeuwenhoecks ontdekking van bacteriën: een blik te ver vooruit”, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 148 (2004) 2592

²⁴³ Theunissen, B., R.P.W. Visser, *De wetten van het leven. Historische grondslagen van de biologie 1750-1950* (Baarn: Ambo 1996), 109

²⁴⁴ Euler, U.S. von, *Fermentation of sugars and fermentative enzymes* (Nobel lecture, May 23, 1930), 1

²⁴⁵ Brock, T.D., *Milestones in Microbiology* (e-book) (London: Prentice-Hall International Inc. 1961) (keywords: Leeuwenhoek; Liebig)

²⁴⁶ Brock, T.D., *ibidem*, 80

bood inzicht in de wereld van tot dan toe onzichtbare dingen²⁴⁷. Henle had in 1840 reeds de hypothese opgesteld dat er een microbiële veroorzaker van bepaalde ziekten kon zijn. Met de ontdekking van micro-organismen werd de verbinding met het reeds bestaande begrip ziektekiemen gelegd. De meeste auteurs konden zich echter van de aard van dit proces geen goed beeld vormen. De term 'kiem' was vaag. Henle ging ervan uit dat de veroorzaker van de ziekte zich vermenigvuldigde in het zieke lichaam en na de ziekte verwijderd werd uit het lichaam. Hij legde als medicus van professie het verband met een ander vakgebied, namelijk het brouwen van bier en de gisting van wijn. Pasteur toonde aan dat fermentatie het resultaat is van een microbiel proces. Er waren ruw gezegd twee manieren waarop micro-organismen betekenis krijgen: nuttige, waarmee voedsel smakelijk kan worden en schadelijke, waardoor ziekten kunnen ontstaan. Om micro-organismen niet alleen maar te kunnen zien onder de microscoop kwamen er methoden om kolonies te laten ontstaan die met het blote oog te zien zijn. In 1881 lukte het om op eenvoudige en reproduceerbare wijze zuivere cultures van micro-organismen op te maken en morfologisch te identificeren²⁴⁸. Koch maakte vloeibare media die hij wist te verstevigen met verdikkingsmiddelen als gelatine en agar, een techniek die zijn leerling Petri verder ontwikkelde en waarmee de benaming 'petrischaal' ontstond. Nog een stap voorwaarts daarbij was de vondst van Ehrlich om bacteriën te kleuren. Dat was mogelijk want Duitsland kende in die dagen een belangrijke industrie van synthetische kleurstoffen. De kort te voren ontwikkelde fotografie maakte het mogelijk cultures te fotograferen. Methoden gebaseerd op de deze vindingen werden in de Zesde uitgave van de farmacopee beschreven.

5.4.3. Antisepsis en asepsis

Joseph Lister (1827–1912) was chirurg en zag wonden die zwaar geïnfecteerd raakten. Hoewel er nog onvoldoende kennis bestond over pathogene bacteriën, legde hij de connectie tussen het werk van Pasteur en wondinfecties. Daartoe liet hij de gehele operatieve ruimte met fenol besproeien. Ook introduceerde hij het gebruik van antiseptisch werkende chemische stoffen en gerichte hygiënische maatregelen ter voorkoming van infecties. Wondverband geïmpregneerd met fenol moest de opname van bacteriën uit de lucht verhinderen. Zijn bevindingen publiceerde hij²⁴⁹ in 1867 in de *British Medical Journal*. Hoewel de resultaten prima waren, duurde het twintig jaar voordat zijn aanpak overgenomen werd, vooral wegens de hinder die van fenol werd ondervonden, namelijk irritatie van de huid en de luchtwegen. Brock schreef in zijn commentaar op de publicatie van Lister dat het nogal

²⁴⁷ Turner, G.I.E., *Antieke wetenschappelijke instrumenten* (Bussum: Moussault 1981), 127

²⁴⁸ Brock, T.D., *ibidem*, 79

²⁴⁹ Brock, T.D., *ibidem*, 86

toxische fenol later werd vervangen door betere agentia. De research naar goede en minder toxische antiseptica kreeg een krachtige impuls door de goede resultaten van de aanpak van Lister²⁵⁰.

De eerste arts die de regels van Lister in Nederland in 1874 invoerde was de chirurg Tilanus²⁵¹. De resultaten waren spectaculair, het aantal gevreesde postoperatieve infectieuze complicaties daalde aanzienlijk. In 1879 hield Lister in Amsterdam een voordracht over wondbehandeling. Vanaf dat moment werd antisepsis algemeen aanvaard²⁵². Fenol bleef echter een buitengewoon onaangename stof om in te werken. De weerslag ervan in de farmacopee van 1889 is af te lezen uit het grote aantal nieuwe monografieën van geschiktere desinfectantia dat werd opgenomen. Toch laaide al spoedig daarna de discussie op of het voorkomen van besmetting niet beter was dan chemische bestrijding: asepsis of antisepsis.

Mazet beschreef in 1888 de maatregelen die genomen waren in het tevoren zwaar besmette Hotel-Dieu te Lyon. Wonden moesten met uitgekookt water gewassen worden. Katoenen tampons kwamen in de plaats van sponzen. Alle voorwerpen werden met desinfectantia behandeld en instrumenten gesteriliseerd, liefst bij 115–120 °C, om ook sporen te elimineren. De auteur stelde dat antisepsis zonder asepsis teleurstellende resultaten gaf²⁵³. Rond 1890 brak door het werk van Koch en Lister het inzicht door dat bacteriën uit de lucht zelden pathogeen zijn en dat het verstandiger is asepsis in acht te nemen, te bereiken met gladde, goed schoongemaakte werkoppervlakken en met stoom gesteriliseerde instrumenten. Lister nam toen afstand van het gebruik van fenoloplossingen²⁵⁴. Voor de wondbehandeling en persoonlijke handendesinfectie bleven desinfectantia in gebruik. Veel van de toen verworven inzichten zijn ook gemeen goed geworden bij de aseptische bereiding van geneesmiddelen.

5.4.3.1. Antiseptica in de Derde uitgave van de Nederlandsche Pharmacopee

In de Derde uitgave (1889) van de Nederlandse farmacopee werden nieuwe monografieën opgenomen die wijzen op nieuwe inzichten over het ontstaan van infecties. Voor de negentiende eeuw betrekkelijk nieuwe chemicaliën, zoals fenol, formaldehyde, ruw kresol, jodium, jodoform, metadioxybenzol, mercurioxide, kaliumpermanganaat, thymol, waterstofperoxide en oplossingen van enkele van deze stoffen, werden ingezet als desinfectiemiddel bij het bestrijden van wondinfecties. Ook verbandmiddelen, zowel met- als zonder desinfectans, werden opgenomen in de Derde uitgave.

²⁵⁰ Brock, T.D., *ibidem*, 89

²⁵¹ Moulin, D. de, *A History of Surgery* (The Hague-Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers 1988), 265

²⁵² Moulin, *ibidem*, 299

²⁵³ Fowler, G.R., “Book review”: Mazet, A., *Asepsis and antisepsis* (Paris: Bailliere et fils, 1888)

²⁵⁴ Garicpy, T.P., “Antisepsis”, in: Heilbron, J.L. (ed), *The Oxford Companion to the History of Modern Science* (e-book) (New York: Oxford University Press 2003)

5.4.4. Fermentatie

Lag in de medische sector, zeker aanvankelijk, de nadruk op de kwade kant van micro-organismen, er was ook een positieve kant ontdekt die nuttig gebruikt kon worden. Van oudsher kende men verschijnselen als bederf en rotting, maar ook mogelijkheden om levens- en genotmiddelen te maken, kaas uit melkproducten, brood uit granen, wijn uit druivensap en bier uit gerst.

Holmes²⁵⁵ schrijft dat Lemery in de zeventiende eeuw reeds het woord fermentatie gebruikte voor het opborrelen van geesten die het lichaam willen verlaten maar weerstand ontmoeten. Ook geest van wijn was reeds bekend, thans alcohol genoemd, vroeger spiritus, het Latijnse woord voor geest. Men wist dat wijn na verloop van tijd verzuurde. Maar fermentatie als chemisch proces was volstrekt onbekend, het was evenmin een zaak waar alchemisten zich mee bezig hielden. Hun werkwijze was volkomen tegengesteld, zij werkten vooral met hitte, warm tot kokend water of droge verhitting om verbranding van het te onderzoeken product te bewerkstelligen. Daarentegen verliep fermentatie met koud water, eventueel onder milde toevoer van warmte. Fermentatie was voor chemici een duister proces, aldus Holmes. Stahl (1659–1734), die met zijn wetenschappelijk werk de overgang markeert van alchemie naar chemie, onderzocht het fermentatieproces en vond dat voor fermentatie naast plantaardig materiaal bepaalde hoeveelheden zout, olie en aarde nodig waren. Hij nam waar dat alkalisch reagerend zouten en dikke olie tot rotting leidden. Water was altijd nodig bij dat proces. Het ferment was nodig om het water in beweging te brengen. Lavoisier was de eerste die het resultaat van fermentatie in chemische termen beschreef: druivenmost (-suiker) geeft carbonzuur plus alcohol, maar zonder een kwantitatieve relatie aan te geven. Daarin slaagden Gay-Lussac en Thenard in 1815 door de elementen in suiker te bepalen, te weten koolstof, waterstof en zuurstof, op grond waarvan zij suiker carbohydraat noemden. In de jaren daarna stelde men vast dat zetmeel door fermentatie in glucose wordt omgezet. Schwann toonde in de jaren na 1830 aan dat fermentatie steeds gepaard gaat met groei van micro-organismen²⁵⁶. In 1839 definieerde hij de cel van een organisme als de plaats waar metabole krachten werden ingezet om stoffen om te zetten. Later bleek dat suiker ook omgezet kon worden in melkzuur en butylalcohol in plaats van in alcohol. Pasteur ging een stap verder en wees in 1858 levende cellen aan als de oorzaak van gisting en weerlegde daarmee de louter chemische verklaring van Berzelius die werd aangehangen door Liebig en Wöhler²⁵⁷. In de jaren 1860 ontdekte Pasteur dat een bepaald micro-organisme deze fermentaties uitsluitend onder anaerobe condities te weeg bracht. Hij definieerde toen

²⁵⁵ Holmes, F.L., “Fermentation”, in: Heilbron, J.L. (ed), *The Oxford Companion to the History of Modern Science* (e-book) (New York: Oxford University Press 2003)

²⁵⁶ Brock, T.D., *Milestones in Microbiology* (e-book) (London: Prentice-Hall International Inc. 1961), 33

²⁵⁷ Brock, T.D., *ibidem*, 24, 30

fermentatie als ‘leven zonder lucht’²⁵⁸. Pasteur meende dat echte fermentatie alleen plaats kon vinden met levende cellen. Buchner ontdekte echter in 1897 dat een enzym geïsoleerd uit het levende organisme ook suiker kon laten gisten, of wel celvrije fermentatie. Hij kreeg in 1907 de Nobelprijs voor zijn verdiensten in de gisttechnologie²⁵⁹.

5.5. Samenvatting van de periode 1860–1920

De chemische theorie maakt vorderingen: de begrippen atoom en molecuul zijn eenduidig gedefinieerd en bieden de grondslag voor de volumetrie (zie hoofdstuk 7), die naast gravimetrie een veel toegepaste analysemethode zou worden. De organische scheikunde, met name de synthese, ontwikkelt zich snel. Voor het eerst komen volledig synthetische geneesmiddelen op de markt. Micro-organismen worden ontdekt en onderzocht, waardoor het vakgebied microbiologie ontstaat. De invloed van chemie en microbiologie op elkaar leidt ook tot de ontdekking van stereo-isomerie. Farmacognosie, het vakgebied dat plantkunde en scheikunde en de toepassing ervan integreert, wordt een zelfstandige tak van wetenschap. Rond de eeuwwisseling levert de fysische chemie de theoretische basis voor de analytische scheikunde en de levensverrichtingen van micro-organismen, plant, dier en mens. In de farmacopees komen enkele van deze ontwikkelingen met name in de Derde en Vierde uitgave tot uitdrukking door de introductie van antiseptica, volumetrische analyses en de beschrijving van synthetische geneesmiddelen.

²⁵⁸ Brock, T.D., *ibidem*, 40

²⁵⁹ Buchner, E., *Cell-free fermentation* (Nobel lecture. Nobelprize.org) (www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1907/buchner/lecture/)

6. *Farmacopee en wetenschap van 1920 tot 1970*

6.1. Inleiding

De algemene scheikunde kreeg onder invloed van de vorderingen in de natuurkunde een krachtige impuls, het atoommodel en de aard van de chemische binding werden theoretisch onderbouwd. Voor de farmacie betekende dat onder meer de verdere ontwikkeling van instrumentele spectrofotometrische analysemethoden. Andere onderzoeksgebieden waren de opheldering van de structuur van natuurstoffen en het onderzoek naar de manier waarop chemische stoffen en biologische substraten interacteren. De fysische chemie werd een zelfstandig wetenschapsgebied en bood de farmacie en de biologie vele nieuwe inzichten. Te noemen zijn de theorie van de analyse enerzijds, en osmose, vastestofchemie, viscositeit en colloïdchemie voor bereidingen anderzijds. De microbiologie werd van grote betekenis voor de bereiding van geneesmiddelen voor parenterale toediening en de ontwikkeling van chemotherapeutica en antibiotica, daarnaast ontstonden (mede) door de microbiologie wetenschapsgebieden als biochemie en biotechnologie. Wat betreft de biologie was de ontdekking van hormonen een mijlpaal en werd ook op dit terrein veel werk verricht om de structuur op te helderen. De rond 1900 ingestelde academische leerstoelen in de farmacologie, die de werking van geneesmiddelen op het levend organisme onderzoekt, droegen bij aan de ontwikkeling van bepalingmethoden die in de farmacopee werden opgenomen en thans biologische waardebepalingen worden genoemd.

6.2. Algemene scheikunde

6.2.1. Atoommodel en chemische binding

De chemie onderging in deze periode een dusdanige verdieping van inzicht dat het onderscheid tussen natuurkunde en scheikunde ging vervagen, natuurkunde als de studie van onveranderlijke materie en scheikunde als de studie van de veranderlijke materie. Planck publiceerde in 1900 de kwantumtheorie die stelt dat elektronen beide als deeltjes en als golfbeweging mathematisch beschreven kunnen worden²⁶⁰. Rutherford en Bohr (1913) gaven

²⁶⁰ Lepoivre, A., "Benzeen: van brutoformule tot ringstructuur met streepjes en ballonnetjes" in: Deelstra, H., R. Senten, *Symposiumboek 150 jaar Benzeen-structuurformule* (Gent: KVCV 2015), 72

met hun atoommodellen een verklaring voor de reactiviteit van chemische elementen. De relatief zware kern van het atoom met neutronen en positief geladen protonen is omgeven met een wolk van negatief geladen elektronen die in vastgestelde banen om de kern zwermen. Het zijn deze elektronen die de reactiviteit bepalen²⁶¹. Einstein stelde in zijn theorie dat materie en energie in een vaste relatie tot elkaar staan ($E=mc^2$) en als het ware uitwisselbaar zijn²⁶². Atkins²⁶³ gaf beknopt weer hoe deze nieuwe inzichten over de emissie van licht uit atomen en de absorptie van fotonen door moleculen van betekenis waren voor de leer van de spectroscopie. Een en ander leidde tot nieuwe instrumentele analysemethoden voor de meting van de absorptie van licht²⁶⁴. Spectrofotometrie werd in Zesde uitgave van de farmacopee voor het eerst toegepast (zie tabel 8.6.) bij de bepaling van moederkoornalkaloïden²⁶⁵.

De thermodynamica was zo ver ontwikkeld dat de relatie tussen warmte, reactiebeloop en reactiesnelheid in wiskundige formuleringen kon worden gevat. Deze leer had voor de farmacie betekenis bij het onderzoek naar de thermische stabiliteit van stoffen²⁶⁶ en de houdbaarheid van geneesmiddelen in een toedieningsvorm.

Vele onderzoekers hielden zich in de jaren rond 1930 bezig met de theorie van de chemische binding. Zij poogden een samenhangende theorie op te stellen gebaseerd op de nieuwe inzichten over de opbouw van het atoom, het gedrag van elektronen, de relatie tussen massa en energie en de drijvende kracht achter chemische reacties. Alles is immers in beweging, zowel in dode, zij het langzaam, als in levende materie.

Ketelaar (1952) onderscheidde in zijn boek over dit onderwerp²⁶⁷ ionbinding, atoombinding, metallische binding en Van der Waals-binding. Hij schreef in het voorwoord:

‘De doelstelling van de moderne scheikunde kan geformuleerd worden als het begrijpen van de eigenschappen van stoffen als functies van samenstellende atoomsoorten, dat is nauwkeuriger gezegd, als functies van de atoomnummers, welke de plaats aangeven, die de elementen in het periodiek systeem bezetten’²⁶⁸.

Uit het artikel van de Leidse hoogleraar anorganische scheikunde A.E. van Arkel in *Scientia*²⁶⁹ worden hierna enkele in de dertiger jaren verworven inzichten weergegeven. De constatering

²⁶¹ Lepoivre, A., *ibidem*, 73

²⁶² Dampier, W.C., *A shorter history of science* (London: Cambridge University Press 1944), 168

²⁶³ Atkins, P., *Chemistry, a very short introduction* (Oxford University Press 2015), 69

²⁶⁴ Alkemade, C.Th.J., A.M. Hoogenboom, J.A. Smit, *Inleiding tot fysische meetmethoden* (Utrecht: Oosthoek's Uitgeversmaatschappij 1970), 112-119

²⁶⁵ In de Achtste uitgave van de Nederlandse farmacopee zijn bij de methoden van onderzoek beschrijvingen te vinden van lichtabsorptie, fluorimetrie, infraroodspectrofotometrie en vlamfotometrie.

²⁶⁶ Vos, H.L., *Toepassingen van thermo-analytische methoden bij het onderzoek van geneesmiddelen* (Proefschrift) (Rotterdam: Bronder-offset 1970), 7

²⁶⁷ Ketelaar, J.A.A., *De chemische binding* (Amsterdam: Elsevier 1952)

²⁶⁸ Ketelaar, J.A.A., *ibidem*, 2

²⁶⁹ Arkel, A.E. van, “Scheikunde”, in: Groot, A. W. de (red.), *Scientia, handboek voor wetenschap, kunst en religie III* (Zeist: De Haan z.j. (1939?) 162-233

dat de som van energie en materie constant is betekent dat

‘de scheikunde wordt (. . .) beheerst door het conflict tussen energieminiimum en warmtebeweging²⁷⁰. (. . .) Het inzicht in de chemische binding is dat ionen streven naar een samenstel met elkaar die de edelgasconfiguratie benadert. Het atoom chloor kan dat bereiken door een elektron op te nemen of door 7 elektronen af te staan, natrium door een elektron af te staan²⁷¹.

In 1957 schreef hij dat:

‘temperatuur en druk invloed uitoefenen op de instelling van het chemisch evenwicht. (. . .) Dat energie en massa uitwisselbaar zijn, maakt elektrolyse en fotochemie tot deelnemers aan een chemische reactie²⁷². (. . .) Ionen blijven zelfstandig bestaan in een chemisch verbinding. Daardoor kan de ionstraal gemeten worden. Deze is afhankelijk van de lading van de kern en het tekort of overschot aan elektronen. Zo is het Na⁺-ion groter dan Mg⁺⁺-ion, beide hebben immers een gelijk aantal elektronen, maar de lading van de magnesiumkern is sterker positief dan die van natrium. Negatief geladen ionen zijn bijzonder groot, sterk-positieve ionen zijn bijzonder klein²⁷³. (. . .) De ontwikkeling van nieuwe spectroscopische technieken maakte het mogelijk atomen in het kristal te zien liggen, ionstralen ook daadwerkelijk te meten en dichtheidsverschillen van elektronen waar te nemen in de elektronenwolken. Met röntgendiffractie, rond 1950 ontwikkeld, kon de ruimtelijke ordening van de atomen, stereo-isomerie inbegrepen, van ingewikkelde organische moleculen vastgesteld worden²⁷⁴.

Het belang van deze verklaringsmodellen was voor de farmacie was tweemaal. Allereerst voor de bereiding van samengestelde geneesmiddelen waarvan de bestanddelen met elkaar zouden kunnen reageren, of wel chemische onverenigbaarheid. De hoogleraar farmacie C. G. van Arkel gaf daarover een boek²⁷⁵ uit dat vele herziene drukken beleefde. Ten tweede waren er analogieën die gevonden zouden kunnen worden met de wijze waarop chemische stoffen hun farmacologische werking in het biologisch substraat zouden uitoefenen²⁷⁶. Wat was de aard van de receptor in de cel waarop het geneesmiddel aangreep²⁷⁷.

²⁷⁰ Arkel, A.E. van, “Scheikunde”, in: Groot, A. W. de (red.), *ibidem*, 180

²⁷¹ Arkel, A.E. van, “Scheikunde”, in: Groot, A. W. de (red.), *ibidem*, 188

²⁷² Arkel, A.E. van, “Scheikunde”, in: Dijksterhuis, E.J. (red.), *Scientia, handboek voor wetenschap, kunst en religie III* (Zeist: De Haan 1957), 321, 324

²⁷³ Arkel, A.E. van, “Scheikunde”, in: Dijksterhuis, E.J. (red.), *ibidem*, 308

²⁷⁴ Arkel, A.E. van, “Scheikunde”, in: Dijksterhuis, E.J. (red.), *ibidem*, 308

²⁷⁵ Arkel, C.G. van, *Onverenigbaar van geneesmiddelen* (Amsterdam: Centen 1939)

²⁷⁶ Auterhoff, H., Knabe, J., Hoeltje, H.-D., *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1999), 3-8

²⁷⁷ Goodman, L.S., *The pharmacological basis of therapeutics* (New York: MacMillan 1966), 19

6.2.2. Structuuranalyse

Structuuranalyse is het onderzoek naar de atomaire samenstelling van een molecuul en de ordening ervan. Vooral aan natuurstoffen moest langdurig onderzoek worden besteed, het ging meestal om een groot aantal atomen met een gecompliceerde ruimtelijke ordening. Adams²⁷⁸ blikte in 1966 terug op zijn loopbaan, hij noemde structuuranalyse ‘het vaak jaren van onverdrotten onderzoek door grote groepen scheikundigen om een enkel natuurlijk product te bestuderen en de structuur op te helderen’. Hij beschreef het proces van onderzoek naar een onbekend natuurlijk product als volgt. Eerst werden die chemische reacties uitgevoerd waarmee functionele groepen in de verbinding opgespoord kunnen worden. Daar zijn veel reacties voor nodig en er moet uiteraard ook een behoorlijke hoeveelheid van de te onderzoeken stof ter beschikking staan, in de orde van grootte van tenminste 100 tot 200 mg per reactie. Daarna volgden allerlei reacties om het onbekende product in identificeerbare fragmenten op de te splitsen. Dit onderzoek naar de ontledingsproducten kon helaas ook artefacten opleveren. Een andere methode was om het ontledingsproduct met een chemische synthesesreactie weer terug te voeren naar de te onderzoeken stof. Deze aanpak vergde buitengewoon veel chemisch vernuft van de onderzoeker. Hij verwees daartoe naar het werk van de onderzoeksgroepen van Leucks en Robinson die aanzienlijke aantallen artikelen publiceerden over slechts enkele alkaloiden.

Adams wees ook op een belangrijk vraagstuk bij het onderzoek naar natuurproducten. Is de stof die onderzocht wordt zuiver? Is het een mengsel van nauw verwante verbindingen? Hoe stabiel is de te onderzoeken stof? Wat betreft fysische onderzoeksmethoden beschikte men alleen over de refractometer en de polarimeter. Er was nog geen instrumentarium om het spectrum in zichtbaar of ultraviolet licht te meten. Na 1920 kwam de micro-analyse op, met aangepast glaswerk en instrumentarium zodat minder stof nodig was voor onderzoek. In de dertiger jaren werd de UV-spectrofotometrie geïntroduceerd, hetgeen vooral voor aromatische verbindingen en stoffen met onverzadigde groepen een belangrijke vooruitgang bleek. Later in dit decennium maakte chromatografie het mogelijk om nauw verwante verbindingen, zowel als reactieproducten beter van elkaar te onderscheiden.

Na de Tweede Wereldoorlog werd het onderzoek naar functionele groepen aanzienlijk vergemakkelijkt met infra-rood-spectrometrie. Ook andere fysische onderzoeksmethoden, zoals röntgenkristallografie, bleken een grote aanwinst. Het fysisch onderzoek naar een onbekende verbinding werd vanaf die tijd zelfs als eerste uitgevoerd, pas daarna kwam het chemisch onderzoek. De introductie van nieuwe spectroscopische technieken en röntgendiffractie maakte dat structuuropheldering vele malen sneller verliep dan voorheen.

²⁷⁸ Adams, R., “Structural elucidation of natural products”, in: Adams, R. (ed.) *The Chemistry of Natural Products* (Fourth International Symposium 26 June-2 July 1966, Stockholm Sweden) (London: Butterworth 1967)

Had Lavoisier nog gezegd dat synthese nodig is ter bevestiging van de structuur, die tijd was voorbij, zo concludeerde Adams.

6.2.2.1. De fysostigmine casus

De weg naar de opheldering van de structuur van natuurproducten heeft zeer veel tijd in beslag genomen. Het voorbeeld van fysostigmine, ook bekend onder de naam eserine, illustreert dit. In 1864 isoleerden Jobst en Hesse fysostigmine uit calabarnoten²⁷⁹. De *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* van Coster en Opwyrda²⁸⁰ gaf eigenschappen en kenmerken van deze zuivere stof. Pas in de twintigste eeuw leverde analyse van de structuur op dat het ging om een verbinding met een skelet van 5-hydroxy-indol. Pogingen om de stof geheel te synthetiseren bleken lastig, want er waren geen vergelijkbare verbindingen bekend. In de jaren dertig van de twintigste eeuw leerde men meer alkaloiden met een indolskelet kennen, zoals strychnine, ergot-alkaloiden, yohimbine en rauwolfine. In 1925 lukte het Julian en Pikel als eerste fysostigmine geheel te synthetiseren. Robinson²⁸¹ wedijverde met deze onderzoekers en vertelde later met enige spijt, dat deze onderzoekers hem net voor waren geweest. Hij kreeg overigens wel de Nobelprijs uitgereikt voor zijn vele andere onderzoekingen van stoffen uit planten die biologisch van belang zijn, met name de alkaloiden. De stereochemische opbouw van fysostigmine werd pas duidelijk in 1969. Strychnine bleek met zeven gecondenseerde ringen nog gecompliceerder. Voor de opheldering van de structuur ervan ontving Vladimir Prelog in 1975 de Nobelprijs²⁸².

6.3. Fysische chemie

6.3.1. Inleiding

Fysische chemie biedt sinds het werk van Ostwald de grondslag voor de kwantitatieve chemische analyse. Andere deelgebieden van de fysische chemie zijn van belang voor de bereiding van geneesmiddelen en komen elders aan de orde.

Het vraagstuk van het gedrag van moleculaire deeltjes in oplossing vergde nader onderzoek en verklaring. Waarom en hoe snel reageren stoffen in oplossing met elkaar? Guldberg en Waage formuleerden in 1865 de zogenoemde massawerkingswet die stelt

²⁷⁹ Jobst, J., Hesse, O., “Über die Bohne von Calabar”, *Liebigs Annale der Chemie* (1864) (via *Eur J Organic Chemistry* 129 (1864) 115-121

²⁸⁰ Coster, D.J., R.J. Opwyrda, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters, II: 1880), 29

²⁸¹ Robinson, R., *Some polycyclic natural products* (Nobel lecture. Nobelprize.org) (www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1947/robinson/lecture/)

²⁸² Prelog, V., *Chirality in chemistry* (Nobel lecture. Nobelprize.org) (www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1975/prelog/lecture/)

dat er bij een bepaalde temperatuur een evenwicht is tussen de stoffen die aan de reactie deelnemen. De reactiesnelheid is evenredig met de concentraties van de deelnemende reagentia, elk verheven tot een macht die wordt aangegeven door de coëfficiënten die in de reactievergelijking voorkomen²⁸³. De evenredigheid wordt uitgedrukt in de evenwichtsconstante. Als de concentratie van een van de aan de reactie deelnemende stoffen verandert, stelt zich een nieuw evenwicht in. Uit deze wet volgde ook dat de temperatuur van invloed is op de ligging van het evenwicht²⁸⁴. Van 't Hoff en Le Chatelier formuleerden het principe dat verhoging van de temperatuur en druk het reactie-evenwicht verschuiven naar de kant waarbij warmte vrijkomt. Raoult onderzocht in de jaren 80 van de negentiende eeuw het verschijnsel van de verhoging van het kookpunt en de daling van het vriespunt van vloeistoffen indien daarin stoffen opgelost waren. Niet de gewichtshoeveelheid opgeloste stof, maar de molaire concentratie bleek bepalend voor de gemeten daling van het vriespunt of de verhoging van het kookpunt. Wel bleef het de vraag waarom de gemeten verandering van het kook- of vriespunt van de molaire oplossing met zouten veel hoger was dan bij stoffen als suiker. In de jaren tussen 1885 en 1890 deed Van 't Hoff onderzoek over het verschijnsel osmose²⁸⁵. Twee waterige vloeistoffen, waarvan de ene een opgeloste stof bevat en de ander niet, gescheiden door een membraan dat water wel en de daarin opgeloste stof niet doorlaat, leiden tot drukverschillen. De vloeistof, met opgeloste stof erin, zuigt water aan tot er een nieuw evenwicht ontstaat. De osmotische druk bleek afhankelijk van de concentratie van de stof. Van 't Hoff drukte het verband uit in een wiskundige formule ontleend aan de wetten van de thermodynamica voor ideale gassen. Het geniale van Van 't Hoff was dat hij inzag dat het gedrag, de beweeglijkheid, van stoffen in een verdunde oplossing lijkt op die van gassen²⁸⁶. Het bleef nog wel de vraag waarom zouten zich in oplossing factoren sterker gedroegen dan een stof als suiker. Als verklaring daarvoor stelde Arrhenius in een brief aan Van 't Hoff zijn ionentheorie voor. Zouten zijn in waterige oplossing gesplitst in ionen, natriumchloride in twee ionen Na^+ en Cl^- . Dan is de osmotische druk van één mol ervan tweemaal sterker dan die van suiker²⁸⁷.

Ostwald (1894) vatte in zijn boek *Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie* alle nieuwe inzichten verkregen door Guldberg en Waage, van 't Hoff en Arrhenius

²⁸³ Ghijsen, W.L., "Reactiesnelheden", in: Verbrugh, A.J., W.L. Ghijsen, *Elementaire inleiding tot de fysische scheikunde* (Groningen: Wolters 1955), 345

²⁸⁴ Dampier, W.C., *A shorter history of science* (London: Cambridge University Press 1944), 130, 132

²⁸⁵ Snelders, H.A.M., "De toepassing der fysische scheikunde in de medische wetenschappen", *Gewina* 16 (1993) 18

²⁸⁶ Bakkum, H. van, J. Reedijk, "Van 't Hoff, Hoogvliet in chemisch denken", in: Bakkum, Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken* (Amsterdam: KNAW KNCV 2001), 2-9

²⁸⁷ Brock, W.H., "Electrochemistry from Faraday tot Arrhenius" (in Ch. 10), *The Fontana History of Chemistry* (e-book) (Oxford: Harper Press 2008)

met andere bestaande theorieën samen en voerde nieuwe begrippen in²⁸⁸. Van water berekende hij het product van de concentratie van waterstof- en hydroxyl-ionen in evenwicht (1×10^{-14}), hij ontwierp de zuurbasetheorie en formuleerde de naar hem genoemde verdunningswet die stelt dat door de toevoeging van water aan een oplossing van met elkaar reagerende stoffen, het evenwicht verschuift in de richting van de meeste deeltjes. Met deze theorie voorzag hij de analytische chemie, die tot dan toe een empirische wetenschap was, van een deugdelijke theoretische basis²⁸⁹. Het leidde een tiental jaren later tot het instellen van leerstoelen in de analytische chemie aan universiteiten en hogescholen²⁹⁰. De analyse was de tijd van het kookboek ontstegen.

6.3.2. Wilhelm Ostwald's boek

Ostwald werd in 1853 geboren in Riga (Letland). Vanaf 1887 was hij hoogleraar aan de Universiteit van Leipzig. Samen met Van 't Hoff richtte hij in hetzelfde jaar het *Zeitschrift für Physikalische Chemie* op²⁹¹. Ostwald stond bekend als een groot docent, begaafd spreker en groot organisator. Om de betekenis van de fysische chemie voor de chemische analyse te illustreren volgen hier enkele citaten uit zijn boek *Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie*, dat in de loop van bijna dertig jaar zeven herdrukken beleefde. Het boek heeft de bescheiden omvang van 180 bladzijden en is zeer goed leesbaar. Met weinig woorden weet de auteur ingewikkelde zaken helder uiteen te zetten. Naast theorie bevat zijn boek veel praktische opmerkingen. In 2011 verscheen bij Salzwasser Verlag een reproductie van de zesde druk uit 1917 als Band 22 in de reeks *Chemie Nobelpreisträger*²⁹². Delen uit alle voorwoorden zijn daarin opgenomen. Deze Duitse uitgave is de basis voor een aantal kenmerkende, soms geparafraseerde, citaten.

Uit het voorwoord bij de eerste editie 1894:

‘De analytische chemie heeft in de afgelopen eeuw een goede bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de scheikunde, met name op kwantitatief gebied. Bij de vorming van deze praktische wetenschap heeft het ontbroken aan een theoretisch fundament. Wat er is zijn reactievergelijkingen, maar die geven slechts aan wat er in het ideale geval zal plaatsvinden. Men gaat er van uit dat de reactie volledig verloopt, maar dat is een aanname die niet overeenstemt met de theorie van het chemische evenwicht. Er zijn geen absoluut onoplosbare stoffen, evenmin absoluut nauwkeurige

²⁸⁸ Szabadváry, F., *Geschichte der analytischen Chemie* (Braunschweig: Vieweg 1966)

²⁸⁹ Snelders, H.A.M., *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland II* (Delft: Delft University Press 1997), 157

²⁹⁰ Snelders, ibidem, 165

²⁹¹ Bekkum, Reedijk, ibidem, 7

²⁹² Ostwald, W., *Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie* (6. Auflage; Steinkopf Dresden Leipzig 1917; Nachdruck Salzwasser Verlag 2011)

scheidings- en bepalingsmethoden. (. . .) Dientengevolge neemt de analytische chemie een ondergeschikte plaats – als van een dienstmaagd – in. De analyse hult zich nog in de vorm die het sedert 100 jaar heeft, zelfs heden ten dage worden nog reactievergelijkingen gevonden gebaseerd op kaliumsulfaat²⁹³ als K_2O en SO^3 . Dat is begrijpelijk bedenkend dat men nog niet beschikte over een goede wetenschappelijke grondslag met de daarvoor noodzakelijke opvattingen en wetten. Dat is nu wel mogelijk door de vorderingen in de algemene chemie²⁹⁴.

Bij het onderzoek van geneesmiddelen in mengsels wordt gebruik gemaakt van verschillen in oplosbaarheid van stoffen in onderscheiden, niet met elkaar mengbare, oplosmiddelen. Deze bewerking wordt uitschudden genoemd en was destijds een veel toegepaste bewerking in de analyse van mengsels. Ostwald schreef daarover:

‘De theorie van het uitschudden is gebaseerd op het werk van Berthelot en Jungfleisch die de stelling hebben geformuleerd dat wanneer een stof, oplosbaar in twee verschillende, op zich niet mengbare, vloeistoffen, de verhouding van de concentraties van de stof in de beide vloeistoffen constant is, (. . .) de verdelingscoëfficiënt²⁹⁵.

Op een andere plaats bespreekt Ostwald het kristallisatieproces. Hij schrijft daarover: ‘Stoffen in amorfe vorm lossen beter op dan de kristallijne variant. Om een scheidingsprocedure zo volledig mogelijk te laten verlopen is kristallisatie nodig. Kristallisatieprocessen kunnen versneld worden met een kleine kristalkiem²⁹⁶. De samenvoeging van de eind negentiende eeuw ontwikkelde theorieën in een alomvattend theorie blijkt het best uit het volgende citaat:

‘De theorie van stoffen in oplossing levert zoveel nieuwe wetenschappelijke gezichtspunten dat de vooruitgang van de analyse wezenlijk in deze theorie ligt. (. . .) Van ‘t Hoff heeft met een wetenschappelijke theorie onderbouwd dat stoffen in verdunde oplossingen zich gedragen alsof ze zich in gastoestand bevinden. Waar bij een gas de gasdruk geldt moet bij een stof in oplossing de osmotische druk worden ingevuld. Arrhenius verklaarde, door de geleiding van een stof in waterige oplossing te meten, met zijn theorie van de elektrolytische dissociatie waarom een groot aantal stoffen in water een grotere osmotische druk vertonen dan uit de structuurformule volgde. Een zoutachtige stof is in water niet onveranderd aanwezig maar meer of minder in bestanddelen of ionen gesplitst. (. . .) De eigenschappen van een stof zijn niet afhankelijk van het zout als geheel maar van de ionen. Wat men reeds lang wist, bijvoorbeeld dat bij alle koperzouten in oplossing koper zich eender gedraagt, is in deze theorie afdoende verklaart. Of, nog een voorbeeld, alle zouten met het chloride-ion reageren eender met zilverionen tot een neerslag. Ook biedt het een goede verklaring voor de waarneming dat chloroform of kaliumchloraat geen neerslag met zilverionen

²⁹³ De schrijfwijze van K_2O en SO^3 is die van Berzelius.

²⁹⁴ Ostwald, *ibidem*, 5

²⁹⁵ Ostwald, *ibidem*, 25

²⁹⁶ Ostwald, *ibidem*, 46

geven, er is geen chloride-ion in oplossing. (. . .) Ionisatie en elektrische geleiding gaan gelijk op. (. . .) Op oplossingen met elektrolyten kan de wet van Faraday van equivalente hoeveelheden toegepast worden²⁹⁷.

Ostwald stelde dat eigenschappen zijn terug te voeren op het gedrag van ionen in een waterige oplossing en werkte dit uit in een reeks fundamentele stellingen over de sterkte van zuren en basen in oplossingen en hun gedrag ten opzichte van elkaar.

‘Elektrolyten zijn zouten in waterige oplossing, zuren en basen kunnen in deze theorie als zout van waterstof- of hydroxyl-ionen beschouwd worden. (. . .) Wanneer ionen aan de reactie deelnemen kunnen zij als zelfstandige stoffen behandeld worden. (. . .) De dissociatiegraad bepaalt hoe sterk het elektrolyt in oplossing in ionen is uiteengegaan. Het onderscheid in dissociatiegraad tussen verschillende elektrolyten verdwijnt bij grotere verdunning. Bij oneindige verdunning zijn alle zure elektrolyten even sterk gesplitst. Hetzelfde geldt voor basische elektrolyten. (. . .) Niet alleen in water is dissociatie mogelijk, ook in alcoholen, het best in methylalcohol, minder naarmate het molecuulgewicht groter is. (. . .) Bij meervoudige zuren treedt stapsgewijze dissociatie op, de tweede trap is altijd zwakker dan de eerste. (. . .) Sterke zuren verdringen zwakke zuren. Het zwakke zuur blijft liever ongeïoniseerd in een sterk zuur milieu. (. . .) Blauwzuur heeft een zo lage dissociatiegraad dat zelfs een waterige oplossing van cyaankali ruikt naar blauwzuur²⁹⁸.

Ostwald kreeg in 1909 voor zijn bijdrage over katalyse de Nobelprijs voor de scheikunde²⁹⁹. De beknopte definitie ‘een katalysator is een stof die reactie versnelt maar niet zichtbaar deelneemt aan de reactie’ is uit zijn boek afkomstig³⁰⁰. In de loop van de twintigste eeuw ontstond er zowel in de analytische chemie als in de biochemie belangstelling voor complexvormingsreacties en chelatieprocessen. Ostwald markeerde duidelijk het verschil tussen reacties van ionen en complexvormers, ook al was de aard van de chemische binding in complexen toen nog niet opgehelderd: ‘Complexe verbindingen zijn stoffen die als elektrolyt beginnen aan een reactie, maar verdwijnen en geen gedrag als ion vertonen na voltooiing van de reactie³⁰¹. Het zeer lezenswaardige boek van Ostwald bevat nog vele verhelderende inzichten, opmerkingen en praktische adviezen. In Nederland is zijn bijdrage over indicatoren verder uitgewerkt door Schoorl en vooral door Kolthoff (zie § 6.3.6.). Tot zover enkele citaten uit het boek van Ostwald. Dat er bijna 30 jaar later, in 1921, nog een herdruk verscheen geeft aan welke invloed deze geleerde heeft gehad.

²⁹⁷ Ostwald, ibidem, 51-55

²⁹⁸ Ostwald, ibidem, 56-65

²⁹⁹ Ostwald, W., *On catalysis* (Nobel lecture. Nobelprize.org) (www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1909/ostwald/lecture/)

³⁰⁰ Ostwald, ibidem, 68

³⁰¹ Ostwald, ibidem, 77

6.3.2.1. Betekenis van Ostwald voor de analytische chemie

Voor de ontvangst van zijn boek in de Nederlandse wetenschappelijke wereld van de scheikundigen is het goed kennis te nemen van een citaat uit de rede van Ter Meulen bij diens ambtsaanvaarding aan de Delftse Technische Universiteit in 1905³⁰².

‘De pedagogische waarde van de studie der analytische chemie is belangrijk verhoogd door een wijze van haar te behandelen, die elf jaar geleden door Ostwald is aangegeven in zijn werk *Die Wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie*. Hij beschouwt daarin de verschijnselen, die bij de analyse een rol spelen uit het oogpunt der nieuwere chemische theorieën en leidt daaruit hunne verklaring af. De invloed van dat boek is groot geweest en is duidelijk merkbaar in de analytische leerboeken die na die tijd zijn uitgekomen. Het was ook inderdaad nodig dat een dergelijk werk verscheen; de analytische scheikunde was met haar tijd niet meegegaan. Het toonaangevende werk van Fresenius, dat wat nauwkeurigheid van voorschriften betreft, zo uitstekend is, bevat nog in de uitgave van 1895 formules uit een tijd, die de meesten van ons niet hebben gekend; niet alleen wordt bijv. ferrifosphaat nog genoemd phosphorzuur ijzeroxyde, maar als formule wordt gegeven Fe^2O^3 , PO^5 . Het opgeven van analyseresultaten volgens de dualistische beschouwing, als metaaloxyd en zuuranhydrid, is, zelfs na de opmerking van Ostwald in zijne voorrede, nog niet verdwenen. Maar wat erger is: er werd in de analytische leerboeken nooit een verklaring gegeven van wat er gebeurde bij de reacties, zelfs nadat de nieuwere begrippen en theorieën omtrent de scheikunde al lang niet meer nieuw waren. (. . .) Het is de verdienste van Ostwald, dat hij op deze leemte heeft gewezen, dat hij de analytische chemicus heeft aangespoord zich niet te bepalen tot het waarnemen en gebruik maken van verschijnselen, maar ook de verklaring ervan te zoeken. De wet der massawerking en de theorie der elektrolytische dissociatie hebben hierbij de meeste hulp verschaft.’

Van Tongeren³⁰³ vond in zijn studententijd de universitaire vorming in de analytische chemie nogal matig: ‘En levendig herinner ik mij de grote indruk die Ostwald’s werk op me maakte toe ik daarop stuitte’. Ook Szabadváry³⁰⁴ liet zich in dergelijke bewoordingen uit. Ostwald verklaringen waren helder, eenvoudig en begrijpelijk. Hij bezat de gave tot dan toe veel onbegrepen verschijnselen samen te vatten en toegankelijk te maken. Ook voerde hij de ‘dissociatieconstante’ in naast het reeds bestaande begrip ‘evenwichtsconstante’. Door het werk van Ostwald werd ook duidelijk dat de omslag van kleurindicatoren met de waterstofionen-concentratie te maken heeft. Hij verbond mathematische voorstellingen aan zijn theorie en paste de wetten van de thermodynamica toe op chemische reacties. Bij de bespreking van

³⁰² Meulen, H. ter, *Rede* (bij aanvaarding hoogleraarschap analytische scheikunde te Delft) (Delft: Waltman 1905)

³⁰³ Tongeren, W. van, in: KNCV-CHG, *Werken aan scheikunde, memoires van 24 Nederlandse chemici* (Delft: Delft Universitaire Pers 1993), 157

³⁰⁴ Szabadváry, F., *Geschichte der analytischen Chemie* (Braunschweig: Vieweg 1966), 348

de elektrochemie stelde Ostwald dat uit de meting van de potentiaal tot de oxiderende of reducerende kracht van een oplossing kan besloten worden³⁰⁵.

Na verloop van tijd werden er ook kritische kanttekeningen geplaatst. In de vele achtereenvolgende drukken kwamen namelijk geen nieuwe inzichten meer aan bod. De voor de praktijk belangrijke groep van redoxreacties werd niet behandeld. 'Het boek gaf daarmee weliswaar een briljante samenvatting van de vorderingen in het laatste kwartaal van de negentiende eeuw, maar opende geen nieuwe perspectieven', aldus Szabadváry³⁰⁶.

6.3.3. Buffers en pH

Nadat Ostwald het begrip dissociatieconstante had ingevoerd bepaalden vele onderzoekers via verschillende methoden het product voor water. De metingen kwamen behoorlijk overeen met elkaar³⁰⁷, namelijk tussen $1,1 \cdot 10^{-14}$ en $1,4 \cdot 10^{-14}$. Hij had eveneens een indicatortheorie ontwikkeld die echter nog wel om nadere precisering vroeg. Bij welke waterstofionenconcentratie slaat de indicator om van kleur? Friedenthal deed onderzoek hiernaar, maar stuitte op het probleem dat de waterstofionenconcentratie van zuiver water veel te gemakkelijk verandert³⁰⁸. Szily, een arts die als biochemicus werk voor hem verrichtte, had eerder opgemerkt dat in biologische systemen de waterstofionenconcentratie nauwelijks veranderde door toevoegen van loog of zuur. Hij zag dat terug in oplossingen van verzadigde koolzuur in bicarbonaatoplossingen en in oplossingen van fosfaten. Ook in de bierbrouwerijen kende men dit verschijnsel bij moutextract, daar sprak men van het buffereffect. Friedenthal introduceerde het begrip 'reactie' voor de waterstofionenconcentratie van een oplossing en stelde dat hieruit via de dissociatieconstante direct de concentratie aan hydroxyl-ionen volgde. Om deze gecompliceerde termen te vermijden muntte Sörensen, een biochemicus met specialisatie enzymologie, in 1909 het begrip pH, de negatieve logaritme van de waterstofionenconcentratie, een niet meer weg te denken begrip in de natuurwetenschappen³⁰⁹.

6.3.3.1. Realisatie in de farmacopée

Het door Friedenthal geïntroduceerde gebruik van het begrip 'reactie' werd in de Vijfde en Zesde uitgaven van de farmacopée opgenomen bij de algemene regelen. Ook de door Sörensen voorgestelde afkorting pH (pH 1 is sterk zuur, pH 7 neutraal en pH 13 sterk alkalisch) werd opgenomen in de genoemde farmacopees.

³⁰⁵ Ostwald, ibidem, 82

³⁰⁶ Szabadváry, ibidem, 359

³⁰⁷ Szabadváry, ibidem, 359

³⁰⁸ Szabadváry, ibidem, 360

³⁰⁹ Szabadváry, ibidem, 360

6.3.4. Elektrochemie

Ostwald had een groot aantal vraagstukken in een helder beschreven verband weten te brengen, maar een aantal onderwerpen, zoals redoxtitraties, waren niet behandeld, wat des te opvallender was aangezien zijn leerling en opvolger Nernst al in 1889 aan dit onderwerp werkte. Ook in de vele herdrukken tot 1921 kwam dit onderwerp niet aan de orde, terwijl alom van redoxtitraties gebruik werd gemaakt. Nernst bestudeerde het beloop van redoxreacties en berekende de potentiaalverschillen tussen twee oplossingen van verschillende concentraties. De formule van Nernst bood de mogelijkheid om uitgaande van de osmotische druk met toepassing van thermodynamische afleidingen het potentiaalverschil tussen twee oplossingen met verschillende concentratie te berekenen, waaronder die van waterstofionen. Leblanc ontdekte dat wanneer langs een platina-elektrode waterstofgas wordt geleid er als het ware een waterstofelektrode ontstaat³¹⁰. Böttger, evenals Nernst, werkzaam in het instituut van Ostwald in Leipzig, titreerde in 1897 als eerste zuren in oplossing met een dergelijke waterstofelektrode³¹¹.

6.3.5. Indicatoren

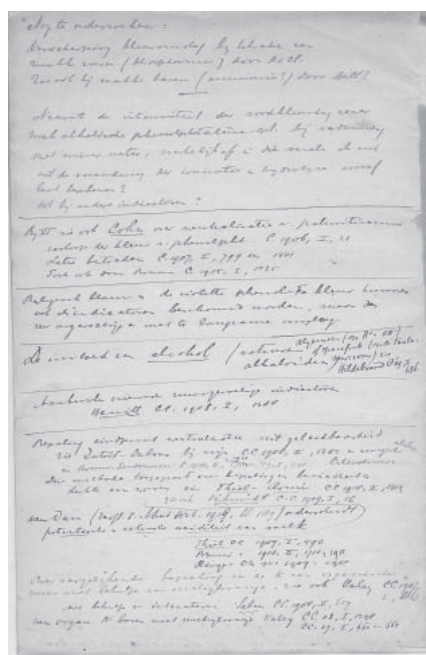
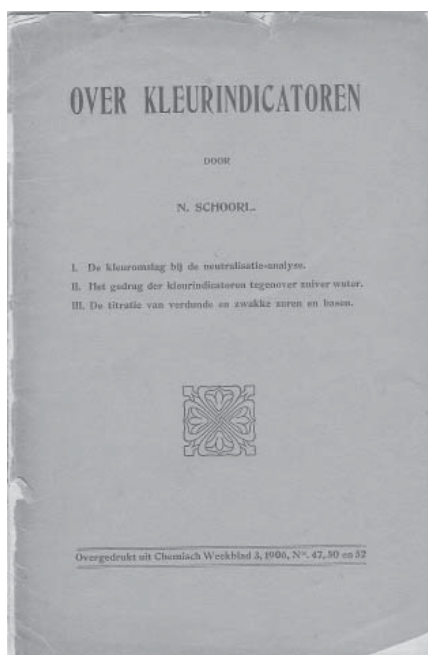
Ostwald onderzocht ook kleurindicatoren en zag dat deze stoffen bij verschillende concentraties van waterstofionen een kleurverschil vertoonden³¹². Op grond van zijn waarnemingen stelde hij dat zwakke zuren voor het grootste deel niet in ionen zijn gesplitst. Dat bracht hem tot de regel dat de kleuromslag afhankelijk is van de concentratie aan waterstofionen. Deze theorie vond snel ingang aangezien zij veel, maar niet alle, waargenomen verschijnselen op aannemelijke wijze verklaarde. De uitwerking van zijn theorie liet echter op zich wachten. Ook was in voorafgaande jaren het beloop van de neutralisatie van meerbasische zuren nooit volledig begrepen. Het beloop van de reactie was langzaam en het eindpunt onscherp. Salm had reeds gemerkt dat onderscheiden indicatoren bij de titratie van meerbasische zuren als fosforzuur elk een ander gedrag vertoonden. Op basis van de hiervoor genoemde waarnemingen en theorieën begon hij in 1907 dissociatieconstanten van dit soort zuren te meten. Bjerrum werkte dit in 1915 verder uit en gaf een verklaring voor de waarneming dat het omslagtraject van een indicator zich over 2,5 pH-eenheden uitstrekt. Noyes had gevonden dat tenminste 25 pct kleuromslag nodig was voor een duidelijk waarneembaar effect en Bjerrum berekende dat dit effect 0,5 pH-eenheid bedroeg³¹³. De ontwikkeling van de theorie van titraties en de mathematische uitwerking ervan had als gunstig neveneffect dat de analytische scheikunde als nieuwe discipline werd herkend en eveneens de aanleiding vormde

³¹⁰ Szabadváry, *ibidem*, 360

³¹¹ Szabadváry, *ibidem*, 376

³¹² Szabadváry, *ibidem*, 351

³¹³ Szabadváry, *ibidem*, 366



Schoorl kleurindicatoren: titelblad en aantekeningen.

Prof. dr. N. Schoorl publiceerde in het *Chemisch Weekblad* van 1906 een drietal artikelen over kleurindicatoren. De overdruk voor eigen gebruik, bestaande uit 39 bladzijden, heeft hij overvloedig voorzien van notities. De foto van de blanco achterzijde toont een deel van die aantekeningen. (Aanwezig bij de Stichting Farmaceutisch Erfgoed te Urk.)

tot de instelling van academische leerstoelen in de analytische chemie aan universiteiten en hogescholen, ook in Nederland. Te noemen zijn Van der Meulen, Scheffer, Schoorl en Van Tongeren³¹⁴. De nieuw benoemde hoogleraren namen het stokje over van de fysisch chemici.

Ook Schoorl hield zich bezig met kleurindicatoren. In het *Chemisch Weekblad*³¹⁵ schreef hij een drietal artikelen, achtereenvolgens over de kleuromslag bij de neutralisatie-analyse, het gedrag van kleurindicatoren tegenover zuiver water en de titratie van verdunde en zwakke zuren en basen³¹⁶. In de artikelen maakte hij gebruik van grafieken, een noviteit in die dagen, van titratiecurven om te laten zien waar kleurindicatoren zouden moeten omslaan en welke factoren bijdroegen aan de nauwkeurigheid van de analyse. Hij constateerde dat er indicatoren waren die plotselinge kleuromslag vertoonden, andere juist een trage, met mengkleuren. Uit

³¹⁴ Tongeren, W. van, in: KNCV-CHG, *Werken aan scheikunde, memoires van 24 Nederlandse chemici* (Delft: Delft Universitaire Pers 1993), 157

³¹⁵ Schoorl, N., "Over kleurindicatoren", *Chemisch Weekblad* 3 (1906), 719, 771, 807

³¹⁶ Van deze artikelen tezamen kwamen aparte overdrukken in omloop. Het eigen exemplaar van Schoorl, dat bewaard wordt bij de Stichting Farmaceutisch Erfgoed te Urk, bevat vele aantekeningen van zijn hand bij de tekst en op inlegvellen, ontleend aan de vakliteratuur tussen 1907 en 1911.

eigen ondervinding stelde hij dat, hoewel de kleurverandering van een indicator theoretisch moet plaatsvinden bij gelijke molaire concentraties van zuur en base, zulks in de praktijk niet het geval was. De indicator sloeg pas om na het equivalentiepunt. Voor het bereiken van het eindpunt van de titratie trad er evenwel verschil op tussen onderscheiden waarnemers, de subjectieve factor. Een andere factor was de mate van belichting bij het titreren. Schoorl karakteriseerde indicatoren als zuur- of basegevoelig, gaf aan welke type indicator bij welk type titratie gekozen moest worden. Hij legde dit vast in een tabel, waarbij waterstofionenconcentratie, die langs elektrochemische weg was vastgesteld, werd afgezet tegen de kleur van indicatoren.

Hildebrand werkte in 1913 aan potentiometrische titraties en ontwierp grafische titratiecurves, met op de verticale as voltage en op de horizontale as natronloog. Bjerrum stelde, net als Schoorl, tabellen op met het omslagpunt van indicatoren en ontwierp een theorie over de titratiefout. Het lukte hem het equivalentiepunt van meerbasische zuren te berekenen³¹⁷. Nog waren niet alle vraagstukken bevredigend verklaard. Sterke elektrolyten vertoonden in oplossing gedrag dat tot anomalieën leidde. Daarvoor werd het begrip activiteit naast dat van concentratie ingevoerd. Voor de praktijk had dit geen zichtbaar gevolg, de pH-meting bleef zoals die was³¹⁸.

6.3.6. Theorie van de analytische scheikunde

In het voetspoor van Schoorl leverde zijn leerling Kolthoff een grote bijdrage aan de theoretische onderbouwing van de analytische scheikunde. Izaak Maurits Kolthoff (1894–1993) studeerde farmacie in Utrecht bij Schoorl en promoveerde in 1918 op het proefschrift *Grondslagen van de jodometrie*, was tien jaar conservator en vanaf 1924 privaatdocent in de toegepaste elektrochemie aan het farmaceutisch laboratorium aldaar. In 1927 vertrok hij naar de Verenigde Staten waar hij hoogleraar analytische chemie werd³¹⁹. Kolthoff werd de vader van de analytische scheikunde in de Verenigde Staten, doordat hij aan alle takken van de klassieke analyse bijdroeg door de fysisch-chemische onderbouwing ervan. De grote invloed van zijn werk werd mede bepaald doordat hij persoonlijk alles in het laboratorium beproefde (net als zijn leermeester Schoorl trouwens, zie Van Os³²⁰). Naast de bestaande analysemethoden zoals pH-meting, conductometrie en volumetrische analyse voerde hij nieuwe methoden in, zoals de polarografie³²¹.

³¹⁷ Szabadváry, *ibidem*, 364

³¹⁸ Szabadváry, *ibidem*, 367

³¹⁹ Snelders, H.A.M., *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland II* (Delft: University Press 1997), 164

³²⁰ Os, D. van, "Inleiding tot losse publicatie 'Nicolaas Schoorl, Hoogleraar te Utrecht 1908-1942' met overdruk van *Pharmaceutisch Weekblad* 77 (1942) 739-753

³²¹ Ketelaar, J.A.A., G. Dijkstra, "Levensbericht van I.M. Kolthoff" from: 'Digital Library' of the Dutch History of Science Web Center (www.dwc.knaw.nl) > 'Digital Library' > Proceedings of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW), www.digitallibrary.nl/, (PDF made 24 September 2010)

In 1926 liet hij het in het Duits gestelde boek *Die Massanalyse; Erster Teil: Die theoretische Grundlagen der Massanalyse*³²² het licht zien. Het werd het begin van een reeks gezaghebbende publicaties over de analytische scheikunde. In het voorwoord tot *Die Massanalyse* noemde hij Ostwald en diens medewerker Böttcher, die beiden aandacht hadden geschonken aan de theorie. Niettemin miste Kolthoff nog een samenvattende theorie van de analytische scheikunde. Hij wilde reacties en hun verloop goed kunnen beschrijven, de werking van indicatoren verklaren, titreerfouten kunnen uitrekenen, nieuwe methodes niet slechts door empirie vinden maar uit de theorie afleiden, uiteraard met toetsing in de praktijk daarna. De algemene scheikunde was zijns inziens nog niet ver genoeg gevorderd. Vooral de redoxreacties ontbeerden nog een bevredigende verklaring. Redoxreacties verliepen niet altijd reversibel of er kwam geen evenwicht tot stand. Hij kwam goede indicatoren tekort, ze waren niet specifiek. De uitvoering van de titratie was gecompliceerd, de reactie verliep niet of te traag, er traden storingen op door adsorptie-verschijnselen. Dit alles wilde hij in *Massanalyse* aanpakken. In de tweede druk, tot stand gekomen in 1930 in Minneapolis (USA), waar hij tot hoogleraar was benoemd, breidde hij het hoofdstuk redoxreacties verder uit en voegde een hoofdstuk over katalyse toe. Net als Ostwald leidde Kolthoff veel praktische gevolgtrekkingen af uit zijn theoretische en mathematische verhandelingen. Van Kolthoff verschenen nog vele standaardwerken over de analytische chemie³²³. Enkele karakteristieke citaten en opmerkingen uit *Massanalyse* volgen hierna.

Kolthoff vulde het door Noyes ingevoerde begrip activiteitscoëfficiënt verder als volgt in: 'het betreft het deel der ionen dat ongehinderd door inter-ionische aantrekkingskrachten als actieve massa vrij kan bewegen'³²⁴. Verderop gaf hij formules, grafieken, curves van titratie van bijvoorbeeld zilverionen met chloorionen en broomionen, zowel afzonderlijk als gezamenlijk. Hij wees erop dat bij een reactie tussenproducten ontstaan en illustreerde dat aan de hand van de neerslagvorming van zilvercyanide. Eerst vormt zilvernitraat met cyanide een oplosbaar complex van zilver met twee cyanidemoleculen, waarna de reactie verder verloopt door de vorming van het neerslag van zilvercyanide. Dat zou geschreven moeten worden als $\text{Ag}[\text{Ag}(\text{CN})_2]$ in plaats van als AgCN . Iets dergelijks vindt plaats bij de vorming van het onoplosbare kwikjodide Hg_2I_2 , uit een kwikoplossing waaraan jodide-ionen worden toegevoegd, via de tussenstap van het Hg_4^{++} -complex³²⁵. De chemicus Van Arkel gaf bijna dertig jaar later in een lezing nog vele voorbeelden van dergelijke complexen³²⁶.

³²² Kolthoff, I.M., *Die Massanalyse; Erster Teil: Die theoretische Grundlagen der Massanalyse* (e-book) (Berlin: Springer 1926)

³²³ Het is opmerkelijk dat Szabadváry in zijn *Geschichte der Analytischen Chemie* uit 1966 nauwelijks aandacht schenkt aan het werk van Kolthoff.

³²⁴ Kolthoff, ibidem, 1

³²⁵ Kolthoff, ibidem, 9

³²⁶ Arkel, A.E. van, "Vijftig jaren anorganische scheikunde", *Chemisch Weekblad* 49 (1953) 957-969

Kolthoff schreef redoxreacties beknopt uit met gebruikmaking van de e van elektron als $\text{Cu}^{2+} + 2 e \rightleftharpoons \text{Cu}$; $\text{Zn} - 2 e \rightleftharpoons \text{Zn}^{2+}$; reacties die tegelijkertijd plaats vinden en gesommeerd geschreven worden als $\text{Zn} + \text{Cu}^{2+} \rightleftharpoons \text{Zn}^{2+} + \text{Cu}$, ofwel metallisch zink met koperionen staat in evenwicht met zinkionen en metallisch koper. Hij laat de tegenionen van de gebruikte zouten weg³²⁷. Verderop in zijn boek berekende hij voor elke type titratie de systematische onnauwkeurigheid, de titreefout, ook gaf hij formules en tabellen welk zwak zuur nog voldoende nauwkeurig bepaald kon worden³²⁸. Daarna bespreek hij katalyse, inductie van redoxreacties, inductie van neerslagreacties met neveneffecten van adsorptie, occlusie, inclusie en mengkristalvorming³²⁹. In het laatste hoofdstuk vatte hij de hoofdlijnen van zijn boek samen en preludeerde in het kort op nieuwe methoden als conductometrie, potentiometrie en wijdde hij een enkel woord aan weinig toegepaste methoden: cryoscopie, refractometrie, calorimetrie, thermometrie, spectroscopie, stalagmometrie³³⁰. Het boek bevat vele tabellen met gegevens zoals zuurconstanten (pKa), complexvormingsconstanten en spanningsreeks uitgedrukt in Volt. Naast theoretische verdieping gaf *Massanalyse* ook zeer veel praktische aanwijzingen. Dit boek werd gevolgd door zeer vele andere publicaties. Tussen 1942 en 1947 verschenen van zijn hand, met medewerking van Stenger, drie kloeki delen *Volumetric Analysis*, de opvolger van *Massanalyse*. Ook al werkte hij in de Verenigde Staten, zijn invloed op de vorming van apothekers tot vaardige analytici, vooral op het gebied van de volumetrie, was groot³³¹. Vogelenzang schreef in 1952 dat de farmacie veel aan hem te danken had, 'vrijwel alle bij het geneesmiddelenonderzoek toegepaste werkwijzen dragen sporen van zijn werkzaamheid'³³².

6.3.7. Protonen en elektronen

Arrhenius had zijn ionentheorie ontwikkeld voor waterige oplossingen, niet voor andere oplosmiddelen. Brönsted en Lowry ontwierpen in 1923, onafhankelijk van elkaar, een veel algemener toepasbare zuur-basetheorie. Zij definieerden een zuur als een verbinding die een proton kan afstaan en een base als een verbinding die een proton kan opnemen. Amfotere verbindingen kunnen beide kanten op³³³. De consequentie hiervan was dat in de reactievergelijking water niet meer voorkwam: $\text{zuur}(1) + \text{base}(2) = \text{zuur}(2) + \text{base}(1)$. Naast voordelen had deze theorie als nadeel dat het begrip zout verdween. Titraties in niet-waterige oplossingen konden echter wel goed verklaard worden.

³²⁷ Kolthoff, *ibidem*, 63, 66

³²⁸ Kolthoff, *ibidem*, 118-133

³²⁹ Kolthoff, *ibidem*, 134-175

³³⁰ Kolthoff, *ibidem*, 246-258

³³¹ Coetzee, J.P., *Izaak Maurits Kolthoff (1894-1993), a biographical memoir* (Washington D.C.: National Academy Press 1999)

³³² Vogelenzang, E.H., "I.M. Kolthoff, 25 jaar hoogleraar", *Pharmaceutisch Weekblad* 87 (1952) 695

³³³ Szabadváry, *ibidem*, 365

Bjerrum zag reeds dat de theorie van zuur-basetitraties ook op redoxreacties en neerslagreacties toegepast kon worden. Hij vulde daartoe bijvoorbeeld bij neerslagreacties zilver in waar waterstof stond of bij redoxreacties elektronen in plaats van waterstof. Bij neerslagreacties nam het oplosbaarheidsproduct en bij redoxreacties de formule van Nernst de plaats in van de dissociatieconstante van water³³⁴. Ostwald had in 1894 al gepostuleerd: 'uit de meting van de potentiaal kan ook de oxiderende of reducerende kracht van een oplossing afgeleid worden'³³⁵.

Titraties in niet-waterige oplosmiddelen zijn na de Tweede Wereldoorlog op ruime schaal onderzocht, onder andere door Schute³³⁶, en vooral van nut gebleken voor de gehaltebepaling van alkaloiden, maar hebben ondanks krachtige aanbevelingen uit de academische laboratoria³³⁷ geen toepassing gevonden in de Zesde uitgave van de *Nederlandse Farmacopée*. Daarvoor moest men tot 1978 wachten, op de verschijning van de Nederlandse uitgave van de *Europese Farmacopée*. Hetzelfde geldt voor potentiometrische en ampèrometrische titraties. Complexometrische titraties met nieuwe chelaten als ethyleendiaminotetraazijnzuur (EDTA), gebaseerd op het fundamentele werk van Schwarzenbach (1955) en voor de farmaceutische analyse beproefd door Faber³³⁸, werden zeer geschikt bevonden voor de bepaling van metalen in het kleinschalige laboratorium van de apotheek, maar kregen evenmin een plaats in de Zesde uitgave. Van Arkel in haar diesrede³³⁹ in 1961 en Schute³⁴⁰ in zijn oratie in 1965 gaven een vooruitblik op wat de farmaceutische analyse nog in petto had: spectrofotometrie, elektrochemische methoden, chromatografische scheidingstechnieken en vele andere instrumentele methoden. Die kregen een plaats in de *Europese Farmacopée* die vanaf 1964 in Straatsburg werd samengesteld. Van Arkel besloot haar genoemde diesrede met de uitspraak:

'Niet alleen kostbare apparatuur waarborgt een goed geneesmiddelenonderzoek. Er zal steeds meer worden gestreefd om in farmacopees methoden te beschrijven, die in beperkte privé-laboratoria kunnen worden uitgevoerd. De elektrometrische titraties, de titraties in watervrij milieu, complexometrie en bepalingen met behulp van ionenuitwisselaars kunnen wij o.a. hiertoe rekenen'³⁴¹.

³³⁴ Szabadváry, *ibidem*, 366

³³⁵ Szabadváry, *ibidem*, 366

³³⁶ Gerritsma, K.W., *Analytische en farmaceutische chemie* (Rede) (Utrecht: Schotanus & Jens 1967) 8

³³⁷ Faber, J.S., "De chemische artikelen van de Nederlandse Pharmacopée Ed. VI", *Pharmaceutisch Weekblad* 94 (1959) 211

³³⁸ Faber, J.S., "De complexometrische titratie van calcium, magnesium, strontium en barium in geneesmiddelen", *Pharmaceutisch Weekblad* 91 (1956) 145-156

³³⁹ Arkel, C.G. van, "Het geneesmiddel en het geneesmiddelenonderzoek" (Diesrede), *Pharmaceutisch Weekblad* 96 (1961) 81-90

³⁴⁰ Schute, J.B., *Farmaceutische analyse* (Rede) (Leiden: Universitaire pers 1965), 4, 5

³⁴¹ Arkel, *ibidem*, 90

6.4. Microbiologie

6.4.1. Inleiding

Wat betreft de fermentatie was er in de loop van de negentiende eeuw helderheid van begrippen ontstaan. Het begrip kiem dat een eeuw ervoor nog werd gebruikt en een zekere geheimzinnigheid had, was nader ingevuld met ‘micro-organisme’, nog wat later met ‘enzym’, al dan niet in verbinding met een organisme. Berzelius was de eerste die een begrip uit de anorganische scheikunde, namelijk katalyse, toepaste op het gistingproces. Nadat Ostwald het enzymatische proces had beschreven als biokatalyse³⁴² en Buchner de werkzaamheid van enzymen ook buiten de cel had bewezen, kwam ook het onderzoek naar de samenstelling van enzymen op gang. In 1925 kon Sumner³⁴³ voor het eerst een enzym, urease, als eiwitverbinding identificeren en in kristallijne vorm verkrijgen³⁴⁴. Aldus was het werkzame bestanddeel, de biokatalysator, uit het micro-organisme geïsoleerd. De Nederlandse Chemische Vereniging organiseerde in 1951 een symposium over biokatalyse waarbij de vooraanstaande microbioloog en biochemicus Kluiver de inleidende voordracht uitsprak. Dit gebeuren markeerde de toevoeging van microbiologische technieken aan het assortiment chemische gereedschappen.

Fermentatie was vanaf de tweede helft van de negentiende eeuw uitgegroeid tot een waardevolle technologie, die met de productie van penicilline in de Gist- en Spiritusfabriek in Delft een hoogtepunt ten dienste van de geneeskunde bereikte. Overigens wezen zowel Elema³⁴⁵ als Dingerman³⁴⁶ op het in microbiologische zin onjuist gebruik van de term fermentatie bij aeroob verlopende processen. Het was het verzamelwoord geworden van met micro-organismen uit te voeren fabricageprocessen. Thans wordt aan de passerende term biotechnologie de voorkeur gegeven.

6.4.2. Microbiologie en biochemie

Het proces van de gisting viel ook te beschrijven vanuit chemisch oogpunt, zoals hiervoor al bleek uit de opvattingen van Liebig en Lavoisier (zie § 5.4.2.). Laatstgenoemde had eind achttiende eeuw de alcoholische fermentatie onderzocht en vastgesteld dat suiker in alcohol en carbonzuur werd omgezet. Tussen 1800 en 1840 werden de drie voornaamste klassen

³⁴² Ostwald, W., *Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie* (Dresden Leipzig: Steinkopf 1917; Nachdruck Salzwasser Verlag 2011), 68

³⁴³ Sumner, J.B., *The chemical nature of enzymes* (Nobel lecture. Nobelprize.org) (www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1946/sumner/lecture/)

³⁴⁴ Müller-Jahncke, W. D., C. Friedrich, U. Meyer, *Arzneimittelgeschichte* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005), 107

³⁴⁵ Elema, B., *Honderd jaar Gistresearch* (Delft: Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek 1970), 41

³⁴⁶ Dingermann, Th., *Gentechnik, Biotechnik* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1999), 236

van voedingsbestanddelen benoemd, koolhydraten, vetten en eiwitten, voorts werd de spijsvertering in het maagdarmsstelsel beschreven³⁴⁷. Pepsine werd in 1836 ontdekt door Schwann, dat hij een prototype van een ferment noemde, een stof die in kleine hoeveelheid als katalysator fungeert³⁴⁸. In 1876 introduceerde Kühne de term enzym voor het bestanddeel uit de cel dat ook bleek te werken buiten het levende organisme³⁴⁹. De term ferment werd ingeruild voor het woord enzym om het agens aan te duiden dat zowel intra- als extracellulair omzettingen te weeg kan brengen. Uit de ontleding van eiwitten wisten onderzoekers de afzonderlijke aminozuren te identificeren. Rond de eeuwwisseling publiceerden Fischer en Hofmeister onafhankelijk van elkaar over de peptidebinding, de manier waarop aminozuren met elkaar een eiwit vormen³⁵⁰. De betekenis van deze kennis voor de geneeskunde kwam tot uiting in de opname van de monografie van pepsine in de Derde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopoe* (1889), met een biologische in-vitro test op de enzymatische werkzaamheid ervan³⁵¹.

De waarnemingen van de als chemicus opgeleide Pasteur over microbiologische processen brachten ook een band tot stand tussen deze beide vakgebieden, immers micro-organismen leenden zich voor chemische onderzoeken. Daaraan is de naam van Albert Kluyver (1888–1956) onlosmakelijk verbonden. Deze volgde in 1920 Beijerinck op als hoogleraar microbiologie en kreeg grote bekendheid met zijn publicatie, samen met Donker, in 1926 over de *Die Einheit in der Biochemie*³⁵², waarin hij stelde dat elk chemisch mechanisme, in elk organisme, hoe groot of hoe klein ook, op biochemisch niveau hetzelfde is. Hij noemde dit principe met enig overstatement ‘Van olifant tot boterzuurbacteriën, het is allemaal hetzelfde’³⁵³. In 1930 gaf hij hierover in Londen een serie lezingen, die een jaar later onder de titel *The chemical activities of micro-organisms* werden in boekvorm gepubliceerd en grote faam verwierven³⁵⁴. Een kleine dertig jaar later blikte hij terug op dit toen nieuwe inzicht³⁵⁵. Uit zijn onderzoek toentertijd was naar voren gekomen dat de eenheid in biochemische reactiepatronen te vinden is in de wijze waarop energie wordt opgeslagen in de cel. Het had hem destijds ook tot het inzicht gebracht dat metabole processen in micro-organismen ook in hogere organismen voorkomen.

³⁴⁷ Holmes, F.L., “Biochemistry” in: Heilbron, F.L. (ed), *The Oxford companion to the History of Modern Science* (e-book) (New York: Oxford University Press 2003), 88

³⁴⁸ Müller-Jahncke, ibidem, 112

³⁴⁹ Müller-Jahncke, ibidem, 106

³⁵⁰ Holmes, F.L., “Biochemistry”, in: Heilbron, J.L. (ed), *Oxford Companion*, ibidem, 88-91

³⁵¹ *Nederlandsche Pharmacopoe, Derde uitgave* (’s-Gravenhage Algemeene Landsdrukkerij 1889), 165

³⁵² Kluyver, A.J., H.J.L. Donker, “Die Einheit in der Biochemie”, *Chemie der Zelle und Gewebe* 13 (1926) 134-190

³⁵³ Beukers, H., M. Gruber, R. Matthijsen, *Nederlandse vereniging voor biochemie, de eerste 60 jaar* (Jubileumboek) (Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Biochemie 1987), 59

³⁵⁴ Kluyver, A.J., *The chemical activities of micro-organisms* (London: London University Press 1931)

³⁵⁵ Kluyver, A.J., “Inleiding tot de biokatalyse en zijn problemen”, *Chemisch Weekblad* 47 (1951) 925-933

Tabel 6.1. Stoffen in Nederlandse farmacopees door fermentatie of biotransformatie bereid

Artikelnaam en -groep	NP5-2	NP5-3	NP6-1	NF6-2
	1940	1951	1958	1966
<i>Vitamines</i>				
Ascorbinezuur	✓	✓	✓	✓
Aneurine hydrochloride (B1)			✓	✓
Calciferol (D2)			✓	✓
Cyanocobalamine (B12)				✓
Nicotinamide (B)			✓	✓
Nicotinezuur (B)			✓	✓
Pyridoxine hydrochloride				✓
Riboflavin (B2)			✓	✓
<i>Antibiotica</i>				
Penicilline		✓	✓	✓
Chloortetracycline hydrochloride				✓
Chloramfenicol			✓	✓
Dihydrostreptomycinesulfaat			✓	✓
Kaliumbenzylpenicillinaat			✓	✓
Natriumbenzylpenicillinaat			✓	✓
Neomycinesulfaat				✓
Oxytetracyclinehydrochloride			✓	✓
Procainebenzylpenicilline			✓	✓
Streptomycinesulfaat			✓	✓
Tetracyclinehydrochloride				✓
<i>Hormonen</i>				
Anhydrohydroxyprogesteron			✓	✓
Cortisonacetaat				✓
Desoxycorticosteronacetaat			✓	✓
Diethylstilboestrol			✓	✓
Ethinylloestradiol			✓	✓
Hydrocortisonacetaat				✓
Oestradiol			✓	✓
Oestradiolbenzoaat			✓	✓
Oestron			✓	✓
Prednison				✓
Prednisolon				✓
Progesteron			✓	✓
Testosteron			✓	✓
Testosteronpropionaat				✓
<i>Alkaloiden</i>				
Ergometrinemaleaat			✓	✓
Ergotaminetartraat			✓	✓

Wegens herkomst uit het mycelium van de schimmel *Claviceps purpurea* rekenen sommige auteurs deze alkaloiden tot de door fermentatie gewonnen producten.

Brock leverde in 1961 als commentaar op de lezingen die Kluyver in 1930 gaf, dat het diens verdienste was de eenheid van aanpak in de levende cel te benadrukken tussen al die verschillen die meeste onderzoekers fascineerden, daarentegen juist het grondpatroon vast te stellen. Singleton³⁵⁶ onderzocht de betekenis van de microbiologen Kluyver en Werkman die beiden in de genoemde vakgebieden actief waren. Zij gingen gaandeweg meer onderzoek verrichten op het terrein van de biochemie en verwierven daarin grote faam. Hij concludeerde dat de biochemie met hun werk uit de startblokken kwam³⁵⁷.

Het is relevant te wijzen op de fysiologische chemie die halverwege de negentiende eeuw vooral in Frankrijk met het werk van Magendie en Bernard (zie § 6.7.) opkwam en die mede door het werk van Kluyver een biochemische grondslag kreeg.

De ontwikkelingen in de microbiologie en de biochemie zijn hier betrekkelijk uitvoerig beschreven wegens de betekenis die biologische producten hebben gekregen voor de geneeskunde. Voor de farmacie was nog een andere factor van betekenis, namelijk de inzet van micro-organismen voor het uitvoeren van specifieke chemische reacties³⁵⁸, zoals getoond in tabel 6.1.

6.4.2.1. In de farmacopée opgenomen substanties

In Nederlandse farmacopée stonden stoffen beschreven die geheel of gedeeltelijk via fermentatie of biotransformatie tot stand kwamen (zie tabel 6.1.).

In de jaren daarna volgden nog vele geneesmiddelen, die in Nederlandse uitgaven van de Europese farmacopée werden opgenomen. Dingermann³⁵⁹ en Kreis³⁶⁰ beschreven de productieprocessen, Müller-Jahnke³⁶¹ gaf vooral nadere informatie over de toepassingen.

6.4.2.2. De penicilline-casus

Het proces waarmee penicilline wordt voortgebracht leent zich voor nadere uiteenzetting. Elema³⁶² schreef daarover in het gedenkboek *Honderd jaar Gist-research*. Van Marken³⁶³ wilde reeds vroeg na de start van zijn Gist- en Spiritusfabriek in 1877 wetenschappers aan zijn onderneming verbinden en besloot in 1884 bij zijn bedrijf een bacteriologisch laboratorium

³⁵⁶ Singleton, R., "From bacteriology to biochemistry: Albert Jan Kluyver and Chester Werkman at Iowa State", *Journal of the History of Biology* 33 (2000) 141

³⁵⁷ Brock, T.D., *Milestones in Microbiology* (e-book) (London: Prentice-Hall International Inc. 1961), 260

³⁵⁸ Woerdenbag, H.J., S. Garritsen, e.a., "De productie van farmacotherapeutische toegepaste natuurstoffen uit hogere planten", *Pharmaceutisch Weekblad* 132 (1997) 1046-1060

³⁵⁹ Dingermann, Th., *Gentechnik, Biotechnik* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1999), 236 e.v.

³⁶⁰ Kreis, W., D. Baron, G. Stoll, *Biotechnologie der Arzneistoffe* (Stuttgart: Deutsche Apotheker Verlag 2001), 155

³⁶¹ Müller-Jahncke, *ibidem*, 108

³⁶² Elema, B., *Honderd jaar Gistresearch* (Delft: Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek 1970)

³⁶³ Elema, *ibidem*, 187

te stichten. Onderzoeksmogelijkheden waren juist in die tijd door de introductie van de methodiek van Koch met vaste voedingsbodems op basis van gelatine en agar sterk verbeterd³⁶⁴. Naast de productie van gist nam Van Marken ook de fabricage van andere producten ter hand, onder andere vitamines uit de B-reeks en de vervaardiging van vitamine D2 uit ergosterol. In de oorlogsjaren (1940–45) ontstond er van overheidswege vraag naar vitamine C. De synthese werd met bacteriologische methoden gedeeltelijk gerealiseerd in de gistfabriek te Delft³⁶⁵. De technische realisatie van deze processen vergde veel research, die overigens zeer van pas kwam bij de latere ontwikkeling van penicilline. De Gist- en Spiritusfabriek had in de jaren rond 1944 ondersteuning gevraagd aan Kluyver, met opmerkelijke resultaten. Ook in de daarop volgende decennia zorgde de research voor vernieuwingen: optimalisering van de te gebruiken media, vervanging van *Penicillium notatum* door *Penicillium chrysogenum*, later ook mutagenese van de productiestammen ter vergroting van opbrengsten, vervolgens optimalisering van het isoleren van penicilline uit de ‘soep’ en tenslotte zuivering van de werkzame stof. Elema beschreef de wedloop om penicilline te produceren, vanaf 1944 op laboratoriumschaal tot drie jaar later in het groot. In de eerste fase was het nodig om vast te stellen dat de stof, met de codenaam Bacinol – de geteste schimmel droeg de naam *Penicillium baculatum* – identiek was met de in Amerika ontwikkelde penicilline. De tweede fase was het testen van de media waarin deze schimmel gekweekt zou worden. De toevoeging van fenylazijnzuur bleek een grote bijdrage te leveren aan de opbrengst. Een nog grotere stap bleek het overzetten van de oppervlakte-cultures in grote aantallen melkflessen naar de fermentor met beluchting en roerwerk, een grote ketel van 1500 liter, de zogenoemde ‘sub-merged culture’³⁶⁶. Bij deze ontwikkelingen was de deskundigheid van Kluyver van grote waarde. In 1949 bij de bezoeken aan Amerikaanse productielocaties gingen de deuren open bij het horen van zijn naam, wiens faam als microbioloog in Amerika wijd verbreid was.

6.4.2.3. *De penicilline-monografie uit 1946*

De nieuwe groep van antibiotica werd in medische en farmaceutische kringen enthousiast ontvangen. Hoewel men al sedert het begin van de dertiger jaren over chemotherapeutica beschikte om infectieziekten te bestrijden, waren er nog aandoeningen te over die niet effectief konden worden behandeld. In vrijwel elk nummer van het *Pharmaceutisch Weekblad* in 1946 en 1947 stonden artikelen, referaten en berichten over penicilline. Het meest treffend was de vele berichten te lezen over de schaarste aan dit antibioticum in Nederland. De overheid reguleerde de distributie streng en argumenteerde dat er eerst nog meer ervaring

³⁶⁴ Elema, *ibidem*, 5

³⁶⁵ Elema, *ibidem*, 35, 36

³⁶⁶ Elema, *ibidem*, 41

in de praktijk moest worden opgedaan³⁶⁷. Particuliere apothekers mochten penicilline en streptomycine niet afleveren³⁶⁸. Minstens zo opvallend was de hoeveel wetenschappelijke informatie die werd gedeeld met de lezers van het *Weekblad*³⁶⁹. Ongetwijfeld zullen in verband met de schaarste de verwachtingen steeds hoger zijn geworden. Het meest opmerkelijk is dat de farmacopée-commissie een monografie van penicilline publiceerde nog voordat dit middel volop in de handel was. Vogelenzang³⁷⁰ schreef daarover:

‘In verband met de toenemende productie zal penicilline binnenkort ter beschikking van alle artsen gesteld kunnen worden³⁷¹. Dit geneesmiddel zal derhalve in de apotheken verkrijgbaar moeten zijn, terwijl maatregelen getroffen dienen te worden tegen ondeskundige behandeling en ondeskundig gebruik. Dit laatste kan voorkomen worden door plaatsing van penicilline en de bereidingen ervan op de U.A.-lijst en, in afwachting van het tot stand komen van een nieuwe geneesmiddelenwet, door toevoeging aan lijst-C van de Wet uit 1865. Teneinde ondeskundige behandeling te voorkomen, heeft de Pharmacopée Commissie besloten penicilline in de *Nederlandsche Pharmacopée* op te nemen (zie dit Weekblad bl. 227). Het opnemen in de Pharmacopée, voordat dit geneesmiddel algemeen beschikbaar wordt gesteld, heeft het voordeel, dat de ongecontroleerde handel in deze belangrijke stof en vooral in dikwijls onjuist samengestelde receptuurvormen, voorkomen kan worden.’

Vogelenzang vervolgde zijn artikel met een uitgebreid commentaar op de tekst van de penicilline-monografie. De opstellers van de artikelbeschrijving maakten gebruik van eerder verschenen teksten in de Amerikaanse wetgeving en de Britse farmacopée. Wel stelde het Nederlandse officiële voorschrift hogere eisen aan gehalte en zuiverheid aan penicilline, ten einde te voorkomen dat partijen van inferieure kwaliteit in Nederland zouden worden gedumpt. De mogelijkheid om incidenteel van deze eisen af te wijken kon via een onthef-fing worden verleend. Hierna volgt de officiële tekst van de monografie van Penicillinum in het *Pharmaceutisch Weekblad*. De publicatie was uniek, nooit eerder of later verscheen een complete officiële tekst van een farmacopeemonografie in een tijdschrift. De oorlogs-maatregel om farmacopeevoorschriften per mededeling (zie § 2.1.7.) direct van kracht te verklaren was nog niet ingetrokken.

³⁶⁷ Birza, J.W., “De distributie van penicilline”, *Pharmaceutisch Weekblad* 82 (1947) 149-150

³⁶⁸ Hoofdbestuur NMP, “Penicilline en streptomycine”, *Pharmaceutisch Weekblad* 82 (1947) 578

³⁶⁹ *Pharmaceutisch Weekblad*, 81 (1946), 23-28; 162-164; 239; 247-255; 337; 380; 526; 591

³⁷⁰ Vogelenzang, E.H., “Penicilline in de Pharmacopée”, *Pharmaceutisch Weekblad* 81 (1946) 247-255

³⁷¹ De distributie maatregel werd pas ruim een jaar later, eind 1947, opgeheven.

³⁷² Publicatie van de tekst van de monografie “Penicillinum” in *Pharmaceutisch Weekblad* 81 (1946) 227-228

PENICILLINUM PENICILLINE³⁷²

Penicilline is een mengsel van stoffen, die gekenmerkt zijn door groeiremmende en (of) doodende werking op een aantal bacteriesoorten, zooals deze stoffen voortgebracht worden door *Penicillium notatum* Westland, hetzij verkregen uit *Penicillium notatum* Westland, *Penicillium chrysogenum* Thom of op andere wijze. Onder Penicilline wordt tevens verstaan alle zouten of andere derivaten van deze stoffen. Wit of geel gekleurd, reukloos, bitter smakend poeder of sponsachtige massa. De zouten van Penicilline zijn zeer hygroscopisch en gemakkelijk oplosbaar in water. De oplossing in steriel water (5000 eenheden = 1 cm³), bereid onder inachtneming van aseptische voorzorgen, moet helder en steriel zijn; de pH van deze oplossing mag niet lager dan 5,5 en niet hoger dan 7,5 zijn. De antibacterieele waarde moet worden uitgedrukt in eenheden, waarbij één eenheid is de werkzaamheid van 0,0006 mg van het kristallijne Penicilline(G-) natriumzout, dat als standaard bewaard wordt in het National Institute for Medical Research te Hampstead (Engeland). Penicilline moet een werkzaamheid vertoonen van tenminste 800 eenheden per mg. De werkzaamheid en de aard van het preparaat moeten op de verpakking aangegeven zijn. Wordt een hoeveelheid van tenminste 1000 eenheden Penicilline, opgelost in ten hoogste ½ cm³ steriele isotonische keukenzout-oplossing, bij ieder van 5 muizen van ongeveer 20 g in de bloedbaan gebracht, dan moeten 24 uur na de inspuiting tenminste 4 der muizen nog in leven zijn. Indien één der muizen binnen dit tijdvak sterft, wordt de proef herhaald met 5 nieuwe muizen, die dan allen tot 24 uur na de inspuiting in leven moeten blijven. Wordt Penicilline in een hoeveelheid van tenminste 2000 eenheden per kg lichaamsgewicht, opgelost in ten hoogste 5 cm³ steriele isotonische keukenzoutoplossing, bij ieder van 3 gezonde konijnen, welke ieder tenminste 1½ kg wegen, in de bloedbaan gebracht, dan mag de lichaamstemperatuur van deze dieren in het tijdvak tot 3 uur na de inspuiting niet meer dan gemiddeld 0,6° stijgen. Penicilline mag, bij droging in het luchtledig naast phosphorpentoxyde, niet meer dan 2,5 pct in gewicht verliezen. Op de verpakking moet de geldigheidsduur duidelijk zijn aangegeven. Penicilline moet bewaard worden in de origineele verpakking en op een donkere, droge plaats bij een temperatuur van ten hoogste 10°.

Bereidingen van Penicilline mogen niet in voorraad gehouden worden, behoudens die, welke water vrij zijn, waar voor bij de bereiding geen gebruik gemaakt is van water of met water mengbare oplosmiddelen en rekening is gehouden met de hygroscopiciteit van de zouten van Penicilline. Deze bereidingen moeten in goed gesloten vaten op een donkere, droge plaats bij een temperatuur van ten hoogste 10° bewaard worden, doch niet langer dan gedurende 3 maanden.



Injectieflacons met calciumzout van penicilline en natriumzout van penicilline van de Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek. (Met dank aan DSM.)

6.4.3. Van fermentatie naar biotechnologie

Indien men via fermentatie biologisch werkzame stoffen wil maken, zal men eerst geschikte stammen moeten selecteren³⁷³. Een proefcultuur moet uitwijzen welke stoffen er gemaakt worden, of de gewenste stof gevormd is, met welke opbrengsten, als hoofdproduct of als nevenproduct en in welke fase van het proces het gewenste product optimaal valt te oogsten. Als de te isoleren stof slechts een ondergeschikte rol speelt in de vorming van producten zal men kunnen experimenteren om het micro-organisme in een andere richting te drijven. Dat kan met bepaalde voedingsstoffen in het cultuurmedium, of juist andersom door remstoffen tegen de ongewenste producten in te zetten. Het fermentatieproces moet, om economisch exploitabel te zijn, ook een goede opbrengst hebben. Een andere methode is om het micro-organisme door herhaald kweken zo te programmeren dat de vorming van gewenste stoffen toeneemt. Micro-organismen kunnen ook worden ingezet om een chemische reactie uit te voeren op een voorloperstof, waardoor het juiste geneesmiddel ontstaat. Dit laatste noemt men biotransformatie en het palet van zulk type reacties is breed: dehydratatie, condensatie, oxidatie, hydroxylering, aminering en deaminering, isomerisering. Voor ieder type reactie is een bepaald micro-organisme favoriet. Baerheim Svendsen³⁷⁴ wees in zijn afscheidsrede als hoogleraar in de farmacognosie aan de Rijksuniversiteit Leiden op de betekenis van fermentatie voor het modificeren van natuurproducten langs biosynthetische

³⁷³ Dingermann, Th., *Gentechnik, Biotechnik* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1999), 236

³⁷⁴ Baerheim Svendsen, A., "Natuurstoffen in de farmacie", *Pharmaceutisch Weekblad* 125 (1990) 434-442

weg, maar vroeg ook aandacht voor de kwaliteit van de biologische stoffen die daarbij een rol spelen. Tijdens alle fasen van het product kunnen veranderingen onder invloed van stofwisselingsprocessen plaats vinden, bij het oogsten voorafgaande aan het drogen, bij bewaring en zelfs tijdens het onderzoek met chromatografische analysemethoden, met als risico het ontstaan van artefacten. Hoewel deze geschiedkundige studie niet verder reikt dan de *Nederlandse Farmacopee* van 1966, zijn deze processen uitvoeriger belicht, aangezien fermentatie nadien van toenemend belang werd en zich ontwikkelde tot biotechnologie.

6.4.4. Opkomst van biotechnologie

Woodward was de meest vooraanstaande synthetisch-organisch chemicus van het midden van de twintigste eeuw. Hij synthetiseerde kinine (1944), cholesterol en cortison (1951), chlorofyll (1960) en vitamine B12 (1976). Vanaf 1930 werden de chemische syntheroutes diepgaand beïnvloed door nieuwe inzichten over het gedrag van elektronen bij reacties³⁷⁵. De faam van de organische chemie om natuurlijke producten te kunnen (na)maken werd na de Tweede Wereldoorlog ingehaald door de nieuwe trend om kunststoffen als plastics, harsen, polymeren (rayon, nylon) te fabriceren. Het synthetiseren van natuurstoffen scoorde wetenschappelijk gezien wel, maar leverde nauwelijks economisch profijt op. Antibiotica namaken was mogelijk maar veel te tijdrovend en kostbaar, terwijl door ontwikkelingen in de microbiologie en kennis van fermentatieprocessen geneesmiddelen fabrieksmatig vervaardigd konden worden³⁷⁶. Kunststoffen kregen vanaf de zeventiger jaren in de farmacie een voorname plaats bij de confectionering, bijvoorbeeld het coaten van tabletten, en de verpakking van geneesmiddelen (zie § 9.4.3.).

6.5. Plantkunde

6.5.1. Inleiding

De plantkunde heeft zich in de eerste helft van de twintigste eeuw vooral op het terrein van de plantenfysiologie ontwikkeld, deels in relatie tot de biochemie. Daaruit kwam onder andere naar voren dat in planten gevonden stoffen die als geneesmiddel gebruikt worden, ook te beschouwen zijn als het tussen- of eindproduct van een ontgiftigingsproces van de plant, dan wel als een wapen in de strijd om te overleven te midden van andere organismen. Dat doet overigens niets af aan de waarde van dergelijke stoffen in de geneeskunde. In elk geval is de vooruitgang in het kweken van planten van groot belang in de farmacie

³⁷⁵ Brock, W.H., *The History of Chemistry, a very short introduction* (e-book) (Oxford University Press 2016), keyword: Woodward

³⁷⁶ Brock, W.H., *ibidem*, keyword: antibiotic



Digitalis tegeltableau.

Foto van het tegeltableau met een afbeelding van *Digitalis purpurea* L., afkomstig uit de voormalige Apotheek Kruijt te Delft, thans aanwezig in het Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.

geworden. Het eerste vitamine dat werd gevonden was aneurine, ook bekend als thiamine en vitamine B1, waarvoor Eijkman in 1929 de Nobelprijs werd toegekend³⁷⁷. Vitamines zijn voedingsbestanddelen die onmisbaar zijn voor het menselijke lichaam. Hoewel de meeste vitamines ook in voedsel van dierlijke herkomst kunnen worden gevonden, soms zelfs in aanzienlijke hoeveelheden, vindt bespreking er van traditioneel plaats bij de plantkunde, aangezien aneurine als eerste vitamine in een plant werd aangetroffen en dieren van groter belang zijn geworden als bioproducent van eiwitten en hormonen.

³⁷⁷ Eijkman, C., *Antineuritic Vitamin and Beriberi* (Nobel lecture. Nobelprize.org) (www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1929/eijkman/lecture)

6.5.2. Kruidentuinen en cultures

Wisselingh, apotheker en botanicus, vermeldde bij zijn afscheid als hoogleraar in 1925 de experimenten van Mendel maar signaleerde deze vooral uit wetenschappelijk oogpunt³⁷⁸. Welke betekenis dat had voor de praktijk van kwekers van medicinale planten kwam in zijn voordracht niet in beeld. Toch was de wereld van de cultuurtuinen volop in beweging. Eerder had De Graaff reeds gewezen op de exploitatie van kruidentuinen. In zijn oratie zei hij daarover dat zich in de onmiddellijke nabijheid van Leiden, in Noordwijk, bekende kwekerijen met drogerijen van geneeskrachtige gewassen bevonden. Hij noemde daarbij onder meer valerian, mint, tijm, majoraan, hysop, lavendel, papaver, alant, digitalis, monnikskap, mierik en varen³⁷⁹. Hij verbond dat met een vraagstuk dat in de voorafgaande eeuw opkwam, of van een plant, zoals digitalis, slechts de in het wild groeiende variëteit mocht worden gebruikt (zie § 10.4) of ook gekweekte exemplaren, ja dat die zelfs de voorkeur zouden verdienen. Zijn antwoord was op grond van praktijkervaring bevestigend. In de negentiende eeuw had zich immers al een bloeiende kinacultuur ontwikkeld³⁸⁰. In 1914 werd de Nederlandse Vereniging van Geneeskruidentuinen opgericht³⁸¹ en in 1928 wijdde Cohen een proefschrift aan de geschiedenis van de geneeskruidentuinen in Nederland dat uitgebreid gerefereerd werd in het *Pharmaceutisch Weekblad*³⁸². De genoemde vereniging stichtte in Delft een proeftuin met 65 gewassen³⁸³. Deze Cultuurtuin voor Technische Gewassen, zoals de tuin thans heet, werd later uitgebreid met een tropisch kassencomplex en behoort bij het Laboratorium voor Technische Botanica, Biochemie en Microbiologie. In de kruidentuin staan onder meer planten voor medicinale toepassing, planten voor voedings- en genotmiddelen en planten die looi- en kleurstoffen en vezels leveren³⁸⁴. Deze beschrijving leidt tot de conclusie dat de planten vooral de rol van toeleverancier vervullen en de aard van de gewonnen stoffen van primair belang is. Plantencultures leveren natuurstoffen met gecompliceerde structuur. Voor kina was dat in de negentiende eeuw reeds gebruik³⁸⁵, digitalis, tropa-alkaloïden volgden in de twintigste eeuw. Weliswaar was de organische synthese van veel van deze stoffen in het laboratorium gelukt, maar niet economisch rendabel. Daar kwam nog bij dat synthese in het

³⁷⁸ Wisselingh, C. van, “Terugblik op ruim 40-jarigen wetenschappelijke botanische arbeid”, *Pharmaceutisch Weekblad* 62 (1925) 1269

³⁷⁹ Graaff, W.C. de, *Moderne problemen der Pharmacognosie* (Rede) (Leiden: Van Doesburgh 1917)

³⁸⁰ Roersch Van Der Hoogte, A., *Colonial Agro-Industrialism. Science, Industry and the State in the Dutch Golden Alkaloid Age, 1850-1950* (Dissertatie) (Utrecht: Freudenthal Institute for Science and Mathematics 2015), 202

³⁸¹ Graaff, W.C. de, *Geneeskruidentuinen door de eeuwen heen* (Zutphen: Thieme & Cie 1951), 13

³⁸² Cohen, H., “Bijdrage tot de geschiedenis der geneeskruidentuinen in Nederland”, *Pharmaceutisch Weekblad* 65 (1928) 3-19; 29-51

³⁸³ “Mededeling over proeftuin te Delft”, *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 699

³⁸⁴ Kruidentuin TU Delft: (download: https://www.kringbenelux.eu/sites/default/files/uploads/1980_30jarig_bestaan.pdf)

³⁸⁵ Roersch Van Der Hoogte, A., *ibidem*, 9

laboratorium ook ongewenste bijproducten en onwerkzame optische isomeren opleverde. De biosynthese via specifieke enzymen in de plant leidt direct tot de werkzame stof. Een vaker toegepaste werkwijze is om de plant een gecompliceerde structuur te laten maken die als start dient voor de synthese van een geneesmiddel. Een mooi voorbeeld daarvan is diosgenine, waaruit verder geslachtshormonen gesynthetiseerd worden³⁸⁶. In dat geval levert de plant dus een complex skelet dat de chemicus verdere afwerkt.

6.5.3. Vitamines

Vitamines vormen een heterogene groep stoffen die gemeen hebben dat ze essentieel zijn voor het leven van het menselijk organisme, maar niet in het menselijk lichaam gevormd kunnen worden en derhalve uit voedsel moeten worden verkregen. De meeste vitamines worden daarom beschouwd als voedingssupplementen, tenzij er een medische noodzaak is, in welk geval zij tot de geneesmiddelen worden gerekend. Om deze reden staan lang niet alle vitamines in de farmacopée beschreven. Ascorbinezuur, vitamine C, was de eerste die in de tweede druk van de Vijfde uitgave (1940) werd opgenomen. De Zesde uitgave beschreef de volgende vitamines: aneurinehydrochloride (B1), riboflavine (B2), nicotinamide (B-reeks), ascorbinezuur (C), calciferol (D2) en menadionnatriumbisulfiet (K-reeks), in de tweede druk (1966) aangevuld met pyridoxine hydrochloride (B6) en cyanocobalamine (B12). De meeste vitamines worden zowel in het plantenrijk als in het dierenrijk gevonden. Voor calciferol werd in het hoofdstuk biologische bepalingen een speciale keuringsprocedure opgenomen³⁸⁷.

6.6. Dierkunde

6.6.1. Inleiding

Aanvankelijk waren er slechts weinig vorderingen in de dierkunde die betekenis hadden voor de farmacie. In de negentiende eeuw kende de farmacopée niet veel producten van dierlijke herkomst. Een aantal producten die toen in de farmacopée werden beschreven kwamen in de uitgaven in de twintigste eeuw niet meer voor. Daarentegen kwamen er artikelen bij, vooral uit de groep van de hormonen, uit dierlijke organen, stoffen die men in de voorafgaande eeuw nog niet kende. In de onderstaande tabel is een opvallende cesuur te zien tussen de beide tijdperken.

³⁸⁶ Woerdenbag, H.J., S. Garritsen e.a., "De productie van farmacotherapeutische toegepaste natuurstoffen uit hogere planten", *Pharmaceutisch Weekblad* 132 (1997) 1046-1060

³⁸⁷ *Nederlandse Farmacopée. Zesde uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1966), 83

Tabel 6.2. Dierlijke producten in Nederlandse Farmacopees

19 ^e eeuw	19 ^e eeuw (vervolg)	20 ^e eeuw
Beenderkool	Levertraan	Hormonen (semi-synth.)
Bevergeil	Muskus (+ tct)	Hypofyse-achterkwab
Bloedzuigers	Olie, dierlijke	Insuline
Eiereiwit	Reuzel	Pepsine
Gelatine	Rundergal (ingedikt)	Pepton
Hertshoorn schaafsel	Walschot	Schildklierpoeder
Honig	Was, geel	Tannalbumine
Konzenielje (cochenille)	Was wit	Vitamines
Kreeftsoog	Zeep	Wolvet

Wolvet, walschot en was zijn voorbeelden van dierlijke producten die tot nu toe in gebruik zijn gebleven, voornamelijk in huidpreparaten. Voor al deze substanties geldt dat ze een restproduct zijn bij de verwerking van dieren voor een ander doel. Dat was zeker ook het geval voor het hormoon insuline, een van de grootste aanwinsten in de farmacotherapie. Overblijfselen van de slacht werden benut om dit middel en andere hormonen te winnen. Wat betreft de farmacopee stond van meet af aan de chemie van de werkzame stof voorop. Over de 'leverancier' viel niet veel anders vast te leggen dan dat de dieren gezond moesten zijn. Waar planten als zodanig wel, vooral in oudere uitgaven, werden beschreven in de farmacopee, werden dieren nimmer beschreven, met bloedzuigers als enige en opmerkelijke uitzondering.

6.6.2. Orgaanpreparaten

In de tweede druk van de Vierde uitgave (1915) werden 'suprarenine' (adrenaline) en 'schildklieren van het schaap' beschreven, resp. het eerste hormoon en hormoonpreparaat in de farmacopee. In 1895 hadden onderzoekers waargenomen dat extracten van bijnieren de bloeddruk verhoogden. Vier jaar later werd de stof gevonden die dit effect veroorzaakte³⁸⁸. In 1901 gelukte het deze stof in kristallijne vorm te verkrijgen, waarna in 1905 de structuur opgehelderd werd.

Wat de schildklier betreft wist men al sedert de zeventiende eeuw van het bestaan van deze klier. In 1835 beschreef Graves het struma en enkele jaren later volgde de waarneming dat uitpuilende ogen een relatie hebben met het functioneren van de schildklier. In 1895 werd ontdekt dat de schildklier een voorname rol speelt bij de snelheid van het metabolisme

³⁸⁸ Weiner, N. "Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines" in: *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics* (New York: MacMillan 1980), 138

van het lichaam³⁸⁹. In 1915 isoleerde Kendall het werkzaam bestanddeel van de schildklier thyroxine, twintig jaar later volgde de opheldering van de structuur. De stof werd voor het eerst in de farmacopée beschreven in de Achtste uitgave van 1978.

De ontdekking van effecten van dierlijke organen was reeds in de negentiger jaren van de voorgaande eeuw begonnen. Knegtmans schrijft daarover dat 'de toen 72-jarige Brown Séquard (...) bij zichzelf het extract van dierlijke testikel [had] geïnjecteerd, met als gevolg de terugkeer van een verloren gewaande vitaliteit en potentie'³⁹⁰. Het gevolg laat zich raden, er werden preparaten bereid van zowat alle organen. In het veel geraadpleegde *Pharmacotherapeutisch Vademecum* van Pinkhof en Van der Wielen³⁹¹ uit 1915 stonden twintig handelspreparaten opgesomd met een heel scala van organen en een veelheid van aangeprezen werkingen: zwezerik, schildklier, hypofyse-achterkwab, beendermeel, ovaria, alvleesklier, testikels.

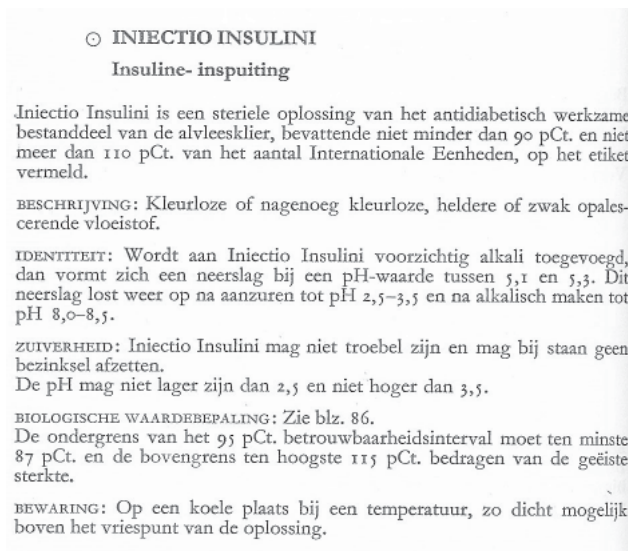
In 1905 had Starling de werkzame stoffen uit organen voorzien van de groepsnaam 'hormonen', stoffen die in het lichaam een beweging in gang zette, ook wel genoemd stoffen met een functie als boodschapper. Aangezien hormonen door klieren aan de bloedbaan worden afgegeven dragen ze de verzamelnaam klieren voor interne secretie. Endocrinologie is de naam van de wetenschap die de werking van hormonen onderzoekt. De ontdekking van de voornoemde en nog vele andere hormonen luidde een geheel nieuw tijdperk van therapeutica van dierlijke herkomst in. Na de verrijking van het therapeutisch arsenaal met adrenaline en schildklierpoeder was de grote doorbraak de behandeling van diabetes in 1922, toen Banting en Best insuline ontdekten. Bliss beschreef in 1982 de gang van zaken bij het onderzoek zestig jaar tevoren. Dat was mogelijk aangezien de ruim 7000 documenten uit 1921–1923 over de ontdekking van insuline, die in de archieven van de Universiteit van Toronto lagen, toen openbaar gemaakt werden. In de vroege jaren van de twintigste eeuw bleek het inzicht te zijn ontstaan dat diabetes mellitus het onvermogen van het lichaam is om voedsel, vooral koolhydraten, om te zetten. Dat zag men ook bij proefdieren waarbij de alvleesklier was verwijderd: de hoeveelheid suiker in bloed en urine nam sterk toe, de dieren stierven. Vele onderzoekers veronderstelden dat de pancreas naast spijsverteringsenzymen in de darm ook een nog onbekende stof afgaven aan bloed, de zogenaamde interne secretie. Banting, een jonge chirurg, werkzaam bij Maclead, een internationaal befaamde expert op het gebied van koolhydraat metabolisme, bond bij een paar honden de afvoergang van de pancreas af, in een periode van enkele weken verschrompelde de alvleesklieren sterk en de bloedsuikerwaarden stegen torenhoog. Best stond hem bij met de laboratoriumbepalingen. Zij konden met pancreas extracten van onbehandelde honden

³⁸⁹ Haynes, R.C., F. Murad, "Thyroid and antithyroid drugs" in: *Goodman and Gilman*, ibidem, 1397

³⁹⁰ Knegtmans, P.J., *Geld, ijdelheid en hormonen*. Ernst Laqueur hoogleraar en ondernemer (Amsterdam: Boom 2014), 127

³⁹¹ Pinkhof, H., P. van der Wielen, *Pharmacotherapeutisch Vademecum* (Amsterdam: Centen, ³1917) 361-367

het sterk verhoogde bloedsuiker weer omlaag brengen en zagen de symptomen van diabetes verdwijnen, het dier bleef in leven. Daarna volgde toepassing van het extract bij een jonge jongen, met miraculeus resultaat³⁹². Macleod hergroepeerde zijn onderzoeksteam compleet, schakelde de firma Eli Lilly in om behoorlijke hoeveelheden extract te maken. Intussen patenteerde de Universiteit van Toronto het proces en liet kwaliteitscontroles uitvoeren. In 1923 was er al ruim voldoende extract om alle patiënten te helpen³⁹³. De Universiteit van Toronto stelde het Insuline Comité in om het octrooi op insuline te beheren en bood de mogelijkheid licenties te verlenen. Het was uitdrukkelijk niet de bedoeling een monopolie te vestigen. De licenties waren kosteloos, op voorwaarde dat de licentiehouder eventuele nieuwe bereidingswijzen doorgaf aan het Comité. In de Verenigde Staten verwierf Eli Lilly zo'n licentie, in Nederland werd de firma Organon te Oss licentiehouder met een lokaal insuline comité als toezichthouder. In Nederland maakte naast Laqueur ook L. van Itallie³⁹⁴ en Storm van Leeuwen deel uit van dat comité^{395 396}. Het lokale comité had tot taak toe te zien op de kwaliteit van de insuline-preparaten³⁹⁷ die de licentiehouder in de handel bracht.



‘Iniectio Insulini’- monografie NF6-2.

Foto van monografie van Insuline-inspuiting in de *Nederlandse Farmacopee* van 1966.

³⁹² Banting, F., *Diabetes and insulin* (Nobel lecture. Nobelprize.org)

³⁹³ Bliss, M., *The discovery of Insulin* (Toronto: University 1978)

³⁹⁴ L. van Itallie was vanaf 1899 lid en secretaris van de farmacopee-commissie en van 1910-1934 voorzitter.

³⁹⁵ Tausk, M., *Organon. De geschiedenis van een bijzondere Nederlandse onderneming* (Nijmegen: Dekker & Van de Vegt 1978), 19

³⁹⁶ Knegtmans, *ibidem*, 135

³⁹⁷ Tausk, *ibidem*, 19

Insuline werd al snel in de farmacopee opgenomen, in het eerste supplement (1934) op de Vijfde uitgave. De monografie bevatte een uitgebreid bereidingsvoorschrift en een eveneens uitgebreid voorschrift voor de biologische waardebepaling op konijnen middels de meting van het bloedsuikergehalte. Enkele grote apotheken, de Gemeenteapothek in Den Haag³⁹⁸ en de Apotheek van het Academisch Ziekenhuis Utrecht³⁹⁹ hadden in die tijd ook bereidingsfaciliteiten voor insuline.

6.6.3. Chemische derivaten

Anders dan bij geneesmiddelen van plantaardige oorsprong is er bij die van dierlijke herkomst slechts een korte periode geweest dat er extracten en andere galenische bereidingen van gemaakt werden. Ten eerste leende de apotheek als werkplaats zich er niet voor, voorts kwamen de vindingen wegens het grote therapeutische nut al snel in handen van farmaceutische bedrijven, maar het meest zal het wetenschappelijke aspect hebben geteld dat zuivere stoffen van meet af aan de voorkeur verdienden. De firma Organon te Oss⁴⁰⁰ richtte zich ook op de winning van hormonen uit slachtafval, later gevolgd door het vervaardigen van synthetische derivaten, met E. Laqueur, hoogleraar farmacologie te Amsterdam⁴⁰¹, en S.E. de Jongh, later hoogleraar farmacologie te Leiden, als voornamen wetenschappelijke adviseurs.

In de Vijfde uitgave (1926) stonden de volgende nieuwe orgaanproducten beschreven: schildklierpoeder en in de tweede druk (1940) poeder van hypofyse-achterkwab.

Van de bijnierschors en geslachtsorganen zijn geen orgaanpreparaten opgenomen in de farmacopee, wel de daaruit gewonnen chemische stoffen en semisynthetische analoga. De Zesde uitgave (1958) beschreef de geslachtshormonen: oestradiol, oestradiolbenzooat, oestron, progesteron, testosteron en testosteronpropionaat en in de tweede druk (1966) aanvullend de bijnierschorschormonen: cortisonacetaat, hydrocortisonacetaat, prednison en prednisolon. Deze laatste twee komen als zodanig niet in de natuur voor en zijn chemische afgeleiden van cortison en hydrocortison. Ze werken als glucocorticoïd sterker en als mineralocorticoïd minder sterk.

³⁹⁸ Vos, R., J. Wolters, *250 jaar geschiedenis van de Apotheek Haagse Ziekenhuizen* (Den Haag: Apotheek Haagse Ziekenhuizen 1999), 40

³⁹⁹ Vogelenzang, E.H., mondelinge mededeling (Leiden, 1966)

⁴⁰⁰ Tausk, *ibidem*

⁴⁰¹ Mooij, A., "Laqueur, Ernst (1880-1947)", in *Biografisch Woordenboek van Nederland*. URL:<http://resources.huygens.knaw.nl/bwn1880-2000/lemmata/bwn6/laqueur> [12-11-2013]

6.7. Fysiologie en farmacologie

Dieren komen in de farmacopee ook voor bij de algemene regels over biologische waardebepalingen. Dit is terug te voeren op ontwikkelingen in de dierfysiologie. Theunissen schreef dat met name in Frankrijk rond 1800 reeds experimenten op dieren werden uitgevoerd, waaruit zich een zelfstandige biologische discipline ontwikkelde. Het oogmerk was om door observatie, analyse en experiment tot beter begrip van levensfuncties te komen en de basis te leggen voor een nieuwe, meer effectieve geneeskunde⁴⁰². Bichet legde het fundament voor deze lange Franse traditie in experimenteel-fysiologisch onderzoek. Via proeven kwam hij erachter dat het functioneren van de hersenen afhankelijk was van de ademhaling via de longen⁴⁰³. Magendie onderzocht de absorptie en werking van vergiften en farmaca in het lichaam en de weg waarlangs het gif bij de ruggemergszenuwen kwam, via bloed of lymfe. Hij benadrukte daarbij het belang van chemie en fysica als hulpwetenschappen. Ook deed hij onderzoek naar het effect van alkaloiden op het zieke organisme⁴⁰⁴, hij zou daarmee de eerste farmacoloog genoemd kunnen worden. Om dit soort onderzoek uit te voeren zuiverde hij de betrokken stof zo ver mogelijk met scheikundige middelen⁴⁰⁵. Deze voor die tijd moderne aanpak stond dan weer in contrast met zijn uitspraak dat ‘de wetten van het leven in verschillende ziekten ten gehele veranderd, gewijzigd, ja ontaard’ zijn. Stokvis constateerde in zijn inwijdingsrede in 1874 als hoogleraar dat deze opvatting in de loop van de negentiende eeuw was verlaten. De natuurwetten waren net zo goed van toepassing op zieke als op gezonde dieren en mensen⁴⁰⁶.

Was het experimentele werk van Magendie met het oog op zijn boek *Formulaire*⁴⁰⁷ nog medisch georiënteerd, door Bernard⁴⁰⁸ werd het experimenteren met dieren een zelfstandige fysiologische wetenschap, die ook op planten toepasbaar was. Diens interesse richtte zich op de relatie tussen de dosis van het agens en het effect op het dierlijk substraat⁴⁰⁹. Bernard deed tussen 1841 en 1853 indrukwekkend veel ontdekkingen, maar later richtte hij zich vooral op theoretisch onderbouwing. Hij publiceerde in 1865 *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, waarin hij stelde dat alle processen weliswaar fysisch en chemisch

⁴⁰² Theunissen, B., R.P.W. Visser, *De wetten van het leven. Historische grondslagen van de biologie 1750-1950* (Baarn: Ambo 1996), 91

⁴⁰³ Theunissen, Visser, *ibidem*, 93

⁴⁰⁴ Theunissen, Visser, *ibidem*, 98

⁴⁰⁵ Theunissen, Visser, *ibidem*, 99

⁴⁰⁶ Stokvis, B.J., *De eenheid der physiologie en der pathologie* (Inwijdingsrede) (Amsterdam: Van der Post 1874), 5

⁴⁰⁷ Magendie, F., *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments* (Paris: Méquignon-Marvis, 1821, 1827)

⁴⁰⁸ Theunissen, Visser, *ibidem*, 100

⁴⁰⁹ Thuillier, G., “Les principes de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865) de Claude Bernard”, *Revue administrative* n° 349 27-30 (download van 62.194.185.214 op 23 aug 2019)

waren bepaald, maar daarmee toch niet afdoende konden worden verklaard. Hij poneerde de stelling dat het organisme alles op elkaar afstemde, en vatte dat samen met de term 'milieu interieur'⁴¹⁰. Stokvis, later ook lid van de farmacopée-commissie, concludeerde dat 'de natuurkunde van de gezonde mens een krachtig wapen [heeft] door proefneming op het levende dier' en dat, met een instemmende verwijzing naar het werk van Boerhaave 'de wetten van behoud van arbeidsvermogen ook op levende materie van toepassing zijn'⁴¹¹. In de navolgende paragraaf over biologische standaardisatie wordt aandacht besteed aan de uitwerking van deze beginselen.

6.7.1. Biologische standaardisatie

Vanaf het laatste kwart van de negentiende eeuw ontstond er belangstelling voor biologische waardebepalingen. Toentertijd sprak men over fysiologische waardebepalingen, later werd de ruimere term biologische standaardisatie gehanteerd. De Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopée* uit 1958 beschreef dit type bepalingen als volgt:

'Bij een biologische standaardisatie wordt één der eigenschappen van het geneesmiddel, in casu één der werkingen op een dier, een plant, een geïsoleerd orgaan of op micro-organismen, in vergelijking met een standaard-preparaat nagegaan. Het gebruik van een standaardpreparaat is een essentieel onderdeel van de methode'⁴¹².

Reeds eind negentiende eeuw had Plugge⁴¹³ zich in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* bij zijn bespreking van de Derde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopée* in 1889 kritisch uitgelaten over het ontbreken van fysiologische waardebepalingen van geneesmiddelen in de net verschenen farmacopée. Op één uitzondering na waren de gekozen methoden ter bepaling van het gehalte chemisch van aard. Het gehalte, beter gezegd de werkzaamheid, van pepsine werd met een in vitro test vastgesteld: tien gram eiereiwit moest binnen zes uur door pepsine zijn opgelost. Plugge had in zijn inwijdingsrede als hoogleraar artseneijbereidkunde te Groningen in 1878 reeds gewezen op het belang van fysiologisch onderzoek. Niet zo vreemd voor iemand, die na het behalen van het apothekersexamen nieuwe stijl, een paar jaar als assistent op het fysiologisch laboratorium te Groningen had gewerkt⁴¹⁴. Van den Burg, de voorzitter van de farmacopée-commissie van de vermelde uitgave viel hem weliswaar bij, maar wees er ook op dat nieuwe opvattingen niet meteen in een

⁴¹⁰ Amberger-Lahrman, M., D. Schmähl, *Gifte. Geschichte der Toxikologie* (Berlin: Springer 1988), 30

⁴¹¹ Stokvis, ibidem, 13, 16

⁴¹² *Nederlandse Pharmacopée. Zesde uitgave* (s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf 1958), 34

⁴¹³ Plugge, P.C., "De nieuwe Pharmacopoea Nederlandica, Editio tertia, 1889", *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* 33 (1889) 11

⁴¹⁴ Huizinga, M., "In memoriam Pieter Cornelis Plugge", *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* 40 (2) (1897) 37-39

farmacopee verwerkt konden worden⁴¹⁵. Plugge had met sprekende voorbeelden de noodzaak van biologische waardebepalingen onderbouwd. Zo werd pilocarpine volgens hem onder invloed van zuurstof omgezet in jaborine, een stof met juist tegengestelde farmacologische eigenschappen. Er waren preparaten met pilocarpine in omloop die nauwelijks werkzaam waren. Het onderzoeksvoorschrift van de nieuwe farmacopee gaf geen reactie op de afwezigheid van jaborine. Een fysiologische proef zou volgens Plugge wel uitsluitsel geven. In de Vierde uitgave van de farmacopee van 1905 was dit probleem nog niet aangepakt. Ook Schoorl⁴¹⁶ erkende in 1929 dat er geen chemische reacties waren om nevenalkaloïden als pilocarpidine en jaborine uit te sluiten, maar meende dat de bepaling van het smeltpunt van pilocarpinehydrochloride voldoende zekerheid bood. De Vijfde uitgave gaf als smeltpunt 203–205 °C, terwijl de vierde editie nog 193–195 °C vermeldde. Het lagere smeltpunt en het smelttraject zijn een indicatie voor de aanwezigheid van nevenalkaloïden, zoals Schoorl reeds in 1911 had geschreven in zijn boek *Organische Analyse*⁴¹⁷.

Inmiddels had Plugge wel bereikt dat biologische waardebepalingen in de farmacopee serieus bestudeerd moesten worden. Dat hing samen met de vorderingen op het terrein van de farmacologie, toen farmacodynamie genoemd, en nieuwe inzichten over de relatie tussen de structuur van het geneesmiddel en de werking op het biologische substraat. Stokvis⁴¹⁸ stelde in 1891: ‘Uit de werking der stoffen, die tot het gebied behooren der *organische chemie*, putten wij de meeste feiten ten bewijzen van het verband tusschen homologe bouw en homologe werking’. Een andere factor van betekenis was de discussie over de vraag of alkaloïden in extracten van planten met meer dan één alkaloïde als mengsel of in bewerkte vorm, of als zuivere stof toegepast moesten worden. Van den Burg had in zijn repliek op Plugge ook opgemerkt dat hij

‘reeds in 1867 de stelling [had verdedigd], dat Opium als geneesmiddel moest verbannen worden op grond niet alleen van zijne afwisselende samenstelling maar ook en vooral naar aanleiding der schoone onderzoekingen van Claude Bernard, die leerde hoe vele zijner samenstellende deelen als antagonisten, te beschouwen zijn en toch zal wel geen medicus er in ernst aan denken het Opium uit den artsenijschat te verwijderen. Hoezeer ook te betreuren, is het toch helaas! maar al te zeer een feit, dat het gebruik der geneesmiddelen nog steeds meer op empirie, dan wel op zuiver wetenschappelijken grondslag berust’⁴¹⁹.

⁴¹⁵ Burg, E.A. v.d., “De kritiek op de Nederlandse Pharmacopee door Prof. dr. P.C. Plugge”, *Pharmaceutisch Weekblad* 26 (1890) 268–272

⁴¹⁶ Schoorl, N., “Hydrochloras Pilocarpini”, in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 141

⁴¹⁷ Schoorl, N., *Organische analyse* (Amsterdam: Centen ¹1911, ³1935), 37

⁴¹⁸ Stokvis, B.J., Voordrachten over geneesmiddelen (Haarlem: Erven Bohn ³1906), 49

⁴¹⁹ Burg, “kritiek”, *ibidem*, 270

Ook internationaal vond deze discussie plaats. In 1902 kwamen gedelegeerden namens overheden van negentien verschillende landen, waaronder de Verenigde Staten van Amerika, in Brussel bijeen bij de Conferentie voor de unificatie van de samenstelling der sterkwerkende geneesmiddelen (zie § 3.3.). Zij ontwierpen een

‘lijst van grondstoffen en daaruit bereide artikelen die in alle Pharmacopeën, of een bepaald gehalte aan werkzame bestanddelen behoren te bevatten of naar een bepaalde methode behooren te worden bereid, om daardoor zoo veel mogelijk waarborg voor een overeenkomstige samenstelling te bezitten. (. . .) methodes van chemische en physiologische bepalingen mede begrepen’⁴²⁰.

In 1925 maakten farmacologen op uitnodiging van het Comité voor de Hygiëne van de Volkenbond te Genève afspraken over de wenselijke wijze van biologische waardebepaling en de daarvoor benodigde standaarden, uit te drukken in Internationale Eenheden. De stoffen waar het om handelde waren: arsenobenzolen zoals salvarsan, schildklierpreparaten, hypofyse-achterkwab poeder, insuline en digitalis⁴²¹. Met de verschijning in 1926 van de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopée* werd de eerste biologische waardebepaling van kracht voor digitalisbladeren. Naar verwachting van de farmacopée-commissie, waarvan Bijlsma, vanaf 1929 als opvolger van de in 1927 overleden Magnus, lid was, zouden er spoedig meer volgen.

In een serie van vier artikelen in het *Pharmaceutisch Weekblad* van 1917 had Storm van Leeuwen nut en noodzaak van fysiologische waardebepalingen van geneesmiddelen besproken. Waar de samenstelling en het gehalte aan werkzame stoffen in een preparaat wisselend kan zijn zoals bij opium, digitalis, strophantus, secale cornutum (moederkoorn) is fysiologische waardebepaling mogelijk en soms zelfs, bij mogelijke toxische effecten, noodzakelijk. Chemische bepaling gaat sneller, maar is in een mengsel waarvan slechts de ‘voornaamste’ component wordt bepaald geen garantie voor de juiste en passende werking. Weliswaar is de spreiding van de uitkomsten van dit type bepalingen groot, variërend van 10–20 pct, maar de biologische gemeten werkzaamheid kan bij chemisch goedgekeurde preparaten tot een factor 30 verschillen. Bij biologische stoffen speelt optische isomerie een grote rol, het maakt het verschil uit tussen al dan niet werkzaamheid. Dit fenomeen kan met chemische titratiemethoden niet worden ontdekt. Ook kunnen versterkende of remmende effecten van andere in het preparaat aanwezige bestanddelen met standaard chemische methoden niet worden aangetoond. Uit een onderzoek van Storm naar op recept afgeleverde preparaten met extract van *Secale cornutum* uit zeven Utrechtse apotheken kwamen grote

⁴²⁰ Itallie, L. van, “De internationale Pharmacopée”, *Pharmaceutisch Weekblad* 39 (1902) 723

⁴²¹ Bijlsma, U.G., “Physiologische waardebepalingen”, in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopée, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, I:1927), 387-420

verschillen in werkzaamheid aan het licht. Dergelijke sterke verschillen werden, nog steeds volgens Storm, ook gevonden bij een onderzoek met een fysiologische methode naar de werkzaamheid van schildklierpoedertabletten⁴²².

Deze auteur schreef wel dat er ook bij biologische waardebepalingen vragen te stellen zijn. Kan een dierproef model staan voor de gezonde en de zieke mens? Ook kunnen apothekers in hun praktijk dit type proeven niet uitvoeren, terwijl zij wel verantwoordelijkheid gehouden worden de kwaliteit van door hen afleverde geneesmiddelen. Storm vervolgde zijn artikel met gedetailleerde beschrijvingen van de controle van digitalis- en strofanthuspreparaten, alsmede van die met moederkoorn. Wat betreft de methode van onderzoek merkte hij daarbij op dat dosis en werking in grafische vorm, een noviteit ontleend aan de fysische chemie, tegen elkaar uitgezet een curve opleveren. De ijkingen dienden te geschieden halverwege het steile verloop van de curve⁴²³.

Bijlsma⁴²⁴ leverde commentaar op de in het jaar tevoren verschenen Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*, waarin fysiologische waardebepalingen werden voorgeschreven, vooralsnog alleen bij digitalisbladeren, in de Tweede uitgave van 1940 uitgebreid tot vier andere artikelbeschrijvingen. De metingen zijn uitvoerbaar op een levend organisme als geheel of op een doelorgaan. Hij maakte onderscheid tussen geneesmiddelen met één, respectievelijk met meer werkzame bestanddelen. Indien men de zuivere stof kent dan drukt men het gehalte uit in gewichtseenheden, maar niet dan nadat men eerder deze waarde heeft bevestigd in een voorafgaande serie proeven, gelijk opgaande met de chemische of fysische gehaltebepaling. Betreft het geen zuivere stof dan moet men een ander eenheid aannemen, bijv. 1 eenheid per mg uitgangsmateriaal. Volgens Bijlsma was het niet nodig dat het testorgaan hetzelfde is als het orgaan waarvoor het klinisch gebruik bedoeld is, zo kan de werkzaamheid van de achterkwab van de hypofyse gemeten worden via bloeddruk.

Fysiologische bepalingen kennen technische moeilijkheden, er zijn verschillen in gevoeligheid tussen dieren onderling, maar ook bij hetzelfde dier in de loop van de tijd. Daarom is het geboden altijd tegen de standaard te meten, bij voorkeur herhaald in wisselende volgorde, en in overeenkomstige sterktes tussen standaard en te testen preparaat, steeds bij hetzelfde doelorgaan. Vanwege de verschillen in individuele gevoeligheid zijn veelal series proefdieren nodig. Om de nauwkeurigheid van de proef vast te stellen zijn statistische rekenmethoden onontbeerlijk. Bij preparaten met meer dan één werkzame component is meting van het biologische effect gecompliceerd, zeker als de componenten elkaar zouden

⁴²² Storm van Leeuwen, W., "Over fysiologische waardebepalingen van geneesmiddelen", *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 396

⁴²³ Storm van Leeuwen, *ibidem*, 407

⁴²⁴ Bijlsma, *ibidem*, 401

kunnen tegenwerken. Voorts moet ervan uitgegaan worden dat de componenten in een min of meer vaste verhouding tot elkaar voorkomen, hetgeen zeker niet altijd het geval is.

Bijlsma beveelt aan alleen biologische ijkingen toe te passen indien:

- Chemische bepaling onmogelijk is;
- Fysiologische bepaling minder omslachtig is dan de chemische bepaling;
- Fysiologische bepaling nauwkeuriger en betrouwbaarder is (zeker in het geval van vervalsing die met chemische middelen niet opgespoord kan worden);
- De hoeveelheid testmateriaal te gering is voor chemische analyse.

Bijlsma bespreekt vele voorbeelden, meer dan er ooit in Nederlandse uitgaven van de farmacopée zijn opgenomen, samengevat in tabel 6.3.

Tabel 6.3. Geneesmiddelen met een biologische waardebeoordeling (organisme, effect)

Geneesmiddel	Proefdier/organisme	Doelorgaan/effect
Adrenaline; bijnierpreparaat	Kat	Bloeddruk
Anthelminthica	Regenworm	Afdrijving; beweeglijkheid
Antiseptica	Bacteriecultuur	Groeiremming
Arsenobenzolen	Muis; rat	Toxisch effect
Arsenobenzolen	Trypanosoom	Telling in bloed proefdier
Digitalis	Kat	Hart
Hypofyse-achterkwabpreparaat	Cavia	Uterus
Insuline	Konijn	Bloedsuikerdaling
Kinine	Bloed van paard; schaap	Hemolyse
Lokaalanesthetica	Oog van konijn	Prikkeling
Narcotica, hypnotica	Konijn	Reflexen
Ovariumpreparaten	Muis; rat	Vagina-epitheel
Schildklierpreparaten	Muis; rat	Toxisch effect
Secale-preparaten	Cavia	Uterus
Vitamines	Dieren	Groeiremming

De geneesmiddelen waarvoor een biologische waardebeoordelingen in achtereenvolgende uitgaven van de farmacopées zijn opgenomen zijn te vinden in tabel 6.4.

Het voorschrift voor de uitvoering van de biologische waardebeoordeling stond in de Vijfde uitgave in een directieve schrijfstijl, in de Zesde uitgave van 1958 werd de woordkeuze aanbevelend. De tweede druk uit 1966 bracht de uitvoering van biologische waardebeoordelingen samen in één hoofdstuk 'Biologisch onderzoek'⁴²⁵ in de rubriek Algemene bepalingen. Ook daarin viel de nadruk op aanbevelingen en een mogelijke aanpak van het onderzoek.

⁴²⁵ Nederlandse Farmacopée. Zesde uitgave ('s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1966), 79-93

Het duidde al een richting aan die aansloot op de ontstane praktijk van het onderzoek van geneesmiddelen in apotheken en farmaceutische ondernemingen die thans algemeen gangbaar is. De farmacopee geeft de officiële methode aan die als officiële standaard fungeert, waaraan andere toe te passen methoden gerefereerd dienen te worden. De uitkomsten van het onderzoek zijn evenwel bindend voorgeschreven⁴²⁶. De tweede druk van de Zesde uitgave beschreef, voor het eerst, ook de statistische analyse van de gegevens uit biologische bepalingen om tot de uitkomsten van het onderzoek te komen.

Tabel 6.4. Monografieën met een biologische waardebeoordeling in Nederlandse farmacopees

Naam	NP5-1	NP5-2	NP6-1	NF6-2
Calciferol			✓	✓
Chlooramfenicol			✓	✓
Chloortetracyclinehydrochloride				✓
Digitalisblad	✓	✓	✓	✓
Digitalisinjectie			✓	✓
Digitalisoplossing			✓	✓
Dihydrostreptomycinesulfaat			✓	✓
Hypofyse-achterkwabextract		✓		
Hypofyse-achterkwabpoeder		✓	✓	✓
Insuline (-injectie)		✓	✓	✓
Kaliumbenzylpenicilline			✓	✓
Levertraanolie			✓	✓
Natriumaminosalicylaat			✓	✓
Natriumbenzylpenicilline			✓	✓
Neoarsfenamine			✓	✓
Neomycinesulfaat				✓
Oxytetracyclinehydrochloride				✓
Pepsine	✓	✓	✓	✓
Procainepenicilline			✓	✓
Sera		✓	✓	✓
Steriele geneesmiddelen			✓	✓
Streptomycinesulfaat			✓	✓
Sulfarsfenamine			✓	✓
Tetracyclinehydrochloride				✓
Tubocurarinechloride			✓	

⁴²⁶ Kubbinga, M.E., e.a., *Europese Farmacopee. Gouden standaard bij de bereiding van geneesmiddelen* (RIVM-rapport 370020001/2009), 22

6.8. Samenvatting van de periode 1920–1970

De periode van 1920–1970 brengt allereerst verdieping van het inzicht in biologische substanties. Vooral de scheikunde is daarbij behulpzaam gebleken. Te noemen zijn het onderzoek naar de structuur van natuurstoffen, de ontdekking van vitamines en hormonen, daarnaast ook het inzicht in biochemische processen die een rol spelen bij de opslag van energie. Kennis van microbiologische processen speelt eveneens een voorname rol, bijvoorbeeld fermentatie om antibiotica te winnen, maar ook het tegenovergestelde proces om micro-organismen te doden door sterilisatie. De atoomtheorie heeft diepgaande invloed op de theorie van de chemische binding en het gedrag van protonen en elektronen, inzichten die niet alleen doorwerken in de analytische scheikunde, maar ook in structuur-werkingsrelaties. De fysische chemie blijkt van essentieel belang voor het verstaan van biologische processen, zoals osmose, katalyse en het gedrag van colloïden. De vooruitgang van organisch-chemische syntheses wordt zichtbaar in het aantal nieuwe geneesmiddelen, sommige compleet nieuw, andere afgeleid van een natuurproduct of een derivaat ervan.

De farmacie profiteert van de toegenomen kennis van de structuur van werkzame verbindingen, maar de langdurige weg naar opheldering illustreert anderzijds ook de onbekendheid die lange tijd bestond over de geneeskundige substanties. Voor een goed kwaliteitsonderzoek is kennis van de structuur van de stof immers essentieel. Zo kan onzekerheid over de specificiteit van een identiteitsreactie afbreuk doen aan de betrouwbaarheid van het onderzoek. Vooral van kleurreacties is het reactiemechanisme vaak onduidelijk. De invoering van fysische meetmethoden draagt wel bij aan het kwaliteitsonderzoek. Nieuwe analytische technieken, zoals chromatografische en spectroscopische methoden, hoewel niet opgenomen in Nederlandse farmacopees tot 1966, hebben vanaf de jaren 1945 nader inzicht verschaft in de specificiteit en selectiviteit van tot dan toe gebruikte methoden voor onderzoek op identiteit en zuiverheid.

De opheldering van de structuur levert niet alleen verbetering van het kwaliteitsonderzoek, er ontstaat ook inzicht in de werking van geneesmiddelen op biologische substraten. Het slot en sleutelconcept is daar een passend voorbeeld van, de werkzame stof vindt een receptor op de celwand of in de cel om een fysische of chemische koppeling aan te gaan. Voorts is bekendheid met de juiste structuur nodig om te weten of de stoffen het lichaam onveranderd of na chemische omzetting verlaten.

7. Farmacopee en analytische scheikunde van 1850 tot 1970

7.1. Kwalitatieve analytische chemie

7.1.1. Analyse van anorganische verbindingen

In de achttiende eeuw beschikte men over de blaaspijp⁴²⁷, een eenvoudig hulpmiddel waarmee men de hitte van de vlam van een kaars, en de eigenschap reducerend of oxiderend kon beïnvloeden. Een platina-oog met een mineraalmonster kon aldus geïdentificeerd worden. Rond 1800 waren van vele elementen reeds kwalitatieve chemische reacties bekend waarmee de identiteit kon worden vastgesteld. Nieuwe elementen werden ontdekt, bijv. jodium door Courtois, broom in 1825 door Balard. In 1836 beschreef Marsh de naar hem genoemde reactie op arseen en Svanberg (1848) een nieuw reagens, ammoniummolybdaat, voor de reactie op fosfor. Volgens Szabadváry waren omstreeks 1850 voor elk element wel een of meer kwalitatieve proeven beschreven⁴²⁸. Echter was er nog geen systeem waarmee men de opsporing van onbekende monsters systematisch op elementen kon onderzoeken. Pfaff's boek uit 1821 maakte een begin met het ontwerpen van een systeem, maar pas bij Rose (1832), wiens boek door De Vrij in 1836 in het Nederlands werd vertaald⁴²⁹, was er sprake van een systematische aanpak. Hij maakte gebruik van het werk van Gay-Lussac over zwavelwaterstofzuur. Het was de eerste keer dat een systeem voor alle elementen werd beschreven, met zeer veel details en met nog weinig samenhang. Fresenius ondervond dit euvel met zijn boek uit 1841, waarvan 16 herdrukken en vele vertalingen verschenen, dat ook heden ten dage nog zeer bruikbaar is. Vanaf 1862 gaf hij het *Zeitschrift für analytische Chemie* uit, als eerste gespecialiseerd op dit vakgebied⁴³⁰. Met het werk van Fresenius werd de kwalitatieve analyse van anorganische verbindingen vrijwel voltooid. Alleen de micro-analyse uit het begin van de twintigste eeuw leverde nog een nieuwe bijdrage, die ook in de farmacie toepassing kreeg, weliswaar nauwelijks in de farmacopee, maar wel in de praktijk van alledag in het laboratorium van de apotheek.

⁴²⁷ Szabadváry, F., *Geschichte der analytischen Chemie* (Braunschweig: Vieweg 1966), 66

⁴²⁸ Szabadváry, ibidem, 184-186

⁴²⁹ Algera-van der Schaaf, M.A.W., *Dr. Johan Eliza de Vrij, Apotheker en Kinoloog* (Proefschrift) (Alphen aan den Rijn: Canaletto 1994), 10

⁴³⁰ Szabadváry, ibidem, 188



Analyseset.

Rekje met reageerbuisen en reagentia. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

De analyse van metalen vond plaats met het H_2S -systeem, gebaseerd op neerslagvorming, mede afhankelijk van de zuurgraad, gradueel oplopend van sterk zuur naar alkalisch. Schoorl beschreef in 1940 het aluminiumsysteem, gebaseerd op de spanningsreeks van de metalen. Atomen van een plaatje aluminium, een onedel metaal, gaan in oplossing indien het wordt gecombineerd met een oplossing van een ion van een edelmetaal. Het edelmetaal slaat als een zwam neer op het metalen aluminiumplaatje. Alle metalen zijn in een spanningsreeks onder te brengen en er vormen zich zwammen in een mengsel van metalen in een vaste volgorde⁴³¹. De methode van Schoorl was, vergeleken met die van het zwavelwaterstofsysteem, vrijwel reukloos.

Kwalitatieve analyse speelde een rol voor apothekers die toxicologisch onderzoek uitvoerden, een vakgebied waarin zij werden opgeleid en geëxamineerd.

7.1.2. Elementenanalyse van organische stoffen

Berthollet ontdekte in 1786 stikstof in organische verbindingen. Lavoisier maakte een begin met elementenanalyse van organische stoffen. In 1810 bouwden Gay-Lussac en Thenard instrumenten voor de elementenanalyse waarmee ongeveer twintig organische stoffen

⁴³¹ Schoorl, N., *Qualitatieve analyse der metalen zonder toepassing van zwavelwaterstof* (het "Aluminium-Systeem") (Amsterdam: Centen 1941)

onderzocht werden. Berzelius voerde verbeteringen door en vergrootte de nauwkeurigheid. Om de rol van zuurstof te meten woog hij de hoeveelheid gevormd water (opgevangen in droog calciumchloride) en koolzuurgas in een gasometer. Zowel Gay-Lussac als Proust voerden weer verbeteringen door. Het was tenslotte Liebig die de methode van de elementenanalyse completeerde. Dumas ontwierp in 1831 de eerste kwantitatieve stikstofbepaling. Kjehldahl publiceerde in 1883 de succesvolle analysemethode met speciaal glazen instrumentarium⁴³². In 1843 ontwikkelden Robiquet en Lassaigne (1843) zwavelbepalingen in organisch materiaal en Kekulé ontwierp in 1861 een bepaling van halogenen in organische stoffen. De zuurstofbepaling bleef echter tot halverwege negentiende eeuw zeer gecompliceerd⁴³³.

7.1.2.1. Nederlandse farmacopees van 1851, 1871 en 1889

Reacties en reagentia om de identiteit en zuiverheid van geneesmiddelen vast te stellen zijn in de negentiende-eeuwse edities van de Nederlandse farmacopees wel opgenomen, maar uiterst beknopt beschreven. De samenstellers van de farmacopee veronderstelden kennelijk de benodigde kennis bij de gebruikers, dan wel het bezit van hand- en leerboeken om deze te raadplegen. Zuiverheidseisen werden in het algemeen slechts opgenomen om de kwaliteit van ingekochte artikelen vast te stellen, voor eigen bereidingen van chemische stoffen werd dat niet noodzakelijk geacht. Een toonaangevend handboek bij de Tweede uitgave van de Nederlandsche Pharmacopee was dat van Coster en Opwyrdra met vier delen verschenen tussen 1875 en 1889⁴³⁴. Verlaan voorzag in 1893 de voorschriften uit de Derde uitgave van een uitgebreide toelichting⁴³⁵.

7.1.3. Kleurreacties

De tweede helft van de negentiende eeuw werd de periode van de organisch-chemische synthese. Bij die processen ontstonden veelal een mengsel van gewenste en ongewenste stoffen. Sommige bijproducten kregen alsnog een bestemming. Er werden zeer vele methoden ontwikkeld om volgens een vast stramien koppelingen tussen stoffen aan te brengen en zo nieuwe stoffen te ontwerpen. Deze nieuwe reacties waren veelal ook op industriële schaal uitvoerbaar. Vele soorten stoffen, vooral synthetische kleurstoffen, later ook geneesmiddelen, werden in flinke aantallen en hoeveelheden gemaakt. In de vloed aan nieuwe verbindingen kwamen ook organisch-chemische reagentia voor de analyse ter

⁴³² Szabadváry, ibidem, 287-300

⁴³³ Szabadváry, ibidem, 302

⁴³⁴ Coster, D.J., R.J. Opwyrdra, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters, I:1875, II:1880, III:1886, IV:1889)

⁴³⁵ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (s-Gravenhage: IJkema I:1893)

beschikking. Om slechts enkele te noemen, in 1879 voor de identificatie van nitriet: alfa-naftylamine met sulfanilzuur, het zogenoemde Griess-Ilosvay-reagens⁴³⁶, in 1905 volgde het reagens op nikkel: dimethylglyoxim⁴³⁷. Er volgden nog vele nieuwe reagentia, maar de hoop dat deze kleurreacties net zo specifiek voor één (type) verbinding zouden zijn als de hiervoor genoemde stoffen, ging vrijwel nooit in vervulling⁴³⁸. Wat wel een wezenlijke aanwinst bleek te zijn, waren de door Mulliken ontwikkelde reacties op specifieke delen van organische verbindingen, functionele groepen, genoemd. Met het boek⁴³⁹ dat hij daarover in 1904 publiceerde, versterkte hij tevens de theoretische en systematische basis van de analytische organische chemie⁴⁴⁰. In de overvloed aan reacties die begin twintigste eeuw beschikbaar waren, bracht Schoorl ordening aan. Deze voor de farmacie, in het bijzonder de chemische analyse, buitengewoon belangrijke hoogleraar, in 1872 geboren te Zaandijk, doorliep de HBS en studeerde van 1889–1893 farmacie in Amsterdam, en later na het behalen van staatsexamen latijn, ook nog scheikunde, waarin hij in 1901 promoveerde. Een jaar later kreeg hij een leeropdracht farmaceutische chemie in Amsterdam. In 1908 volgde hij Wefers Bettink op als hoogleraar met leeropdracht farmaceutische en analytische chemie te Utrecht. Zijn bijdrage aan de *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee* (1927–1931) is monumentaal. Van 1907–1940 was hij lid van de farmacopee-commissie, waarvan de laatste vijf jaar tevens als voorzitter. Hij overleed in 1942⁴⁴¹. Gerritsma stelde in zijn oratie ‘dat de analytische scheikunde van diverse verbeteringen in de fysica en de chemie profiteerde, maar in de negentiende eeuw voornamelijk empirische kundigheid bleef. Schoorl heeft de verdienste gehad principes uit deze vakgebieden toe te passen op de analytische scheikunde’⁴⁴². Schoorl leverde met zijn boeken over organische analyse een belangrijke bijdrage; de eerste druk verscheen in 1911⁴⁴³ en de sterk uitgebreide derde druk in drie delen achtereenvolgens in 1935, 1937 en 1941. Ook als lid en later als voorzitter van de farmacopee-commissie bracht hij systematiek aan in de opzet en beschrijving van identiteits- en zuiverheidsreacties in de farmacopee^{444 445}. Veel van zijn voorstellen heeft hij

⁴³⁶ Szabadváry, ibidem, 192

⁴³⁷ Szabadváry, ibidem, 192

⁴³⁸ Szabadváry, ibidem, 194

⁴³⁹ Mulliken, S. P., *A method for the Identification of pure organic compounds by a systematic analytical procedure based on physical properties and chemical reactions* (e-book) (New York: Wiley & Sons 1904)

⁴⁴⁰ Szabadváry, ibidem, 306

⁴⁴¹ Os, D. van, “Inleiding tot losse publicatie Nicolaas Schoorl, Hoogleraar te Utrecht 1908-1942” met overdruk van *Pharmaceutisch Weekblad* 77 (1942) 739-753

⁴⁴² Gerritsma, K.W., *Analytische en farmaceutische chemie* (Rede) (Utrecht: Schotanus & Jens 1967), 6

⁴⁴³ Schoorl, N., *Organische analyse* (Delpher e-book) (Amsterdam: Centen ¹1911)

⁴⁴⁴ Hondius Boldingh, G., N. Schoorl, “Vereenvoudiging van de Pharmacopee”, *Compte Rendue du Xlieme Congrès International de Pharmacie* (La Haye-Scheveningue 1913)

⁴⁴⁵ Schoorl, N, J.J.L. Zwikker, “De pharmaceutische en analytische chemie in de laatste vijftig jaren”, *Pharmaceutisch Weekblad* 50 (1914) 360-365

uitgewerkt en toegelicht in het eerste deel van de *Commentaar op de Vijfde uitgave van de Nederlandsche Pharmacopee*, dat in 1927 verscheen⁴⁴⁶. Van Os stelde bij het overlijden van Schoorl dat diens voorstellen uit 1913 internationaal navolging vonden⁴⁴⁷.

Het is nuttig erop te wijzen dat het formaat van het glaswerk waarmee analytische reacties werden uitgevoerd in de loop van de tijd sterk verkleind werd. Dat had voor apothekers die werkten met sterkwerkende stoffen op milligramschaal uit het oogpunt van kosten en veiligheid grote voordelen. De eerste voorschriften van Mohr uit 1855 gingen uit van grote volumina reagentia, honderd jaar later gebruikt men kleine reageerbuisjes en (semi-)micro glaswerk⁴⁴⁸.

7.1.4. Druppelreacties

Een andere belangrijke bijdrage tot de ordening van reacties voor de kwalitatieve chemische analyse leverde Feigl, werkzaam in Wenen, later in Rio de Janeiro. In 1931 publiceerde hij na twaalfjarige arbeid zijn boek *Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen*, al spoedig gevolgd door de tweede druk in 1935⁴⁴⁹. Deze tweede druk had als voordeel dat er een inleidend hoofdstuk van 120 bladzijden werd gewijd aan de theoretische onderbouwing. Zijn werk werd in 1937 in het Engels vertaald en groeide daarmee uit tot een veel geraadpleegd boekwerk, in 1966 verscheen daarvan de 7^e editie. Aan de uitgave uit 1935 worden hieronder een aantal nuttige opmerkingen ontleend.

Feigl merkte op dat voor organische stoffen eerder druppelreacties waren ontwikkeld dan voor anorganische stoffen. Rond de jaren 1860 waren reeds microreacties op filtreerpapier beschreven, ‘capillair analyse’⁴⁵⁰, echter pas in 1920 ontstond er nieuwe aandacht voor deze bevindingen, vooral toen naast anorganische reagentia ook organische reagentia voor de kwalitatieve analyse ter beschikking waren gekomen. Vooral reacties die een zichtbare verandering veroorzaken, een kleur die ontstaat of verdwijnt, een neerslag dat wordt gevormd, bleken geschikt. Een nuttige wending was om de reactie in omgekeerde richting uit te voeren. Dus waar voorheen organische stoffen met een anorganisch reagens werden opgespoord, werden dan anorganische stoffen met dat organisch reagens opgespoord. Feigl combineerde deze aanpak met de hiervoor genoemde capillaire analyse. De oplossing van de stoffen verspreidde zich over het filtreerpapier, maar met verschillende snelheid van de reagentia en het reactieproduct. Er ontstonden concentratieringen. Papier is echter onbruikbaar voor reacties waarbij verhit wordt

⁴⁴⁶ Schoorl, N., “De vaststelling der identiteit”, in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, 1:1927) 154-223

⁴⁴⁷ Os, “Schoorl”, ibidem

⁴⁴⁸ Szabadváry, ibidem, 254

⁴⁴⁹ Feigl, F., *Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen* (Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1935)

⁴⁵⁰ Feigl, ibidem, 121

**Troebelplaat.**

Porseleinen tegel met holtes, ook druppelplaat genoemd, om twee of meer reagentia bij elkaar te voegen om te zien of een zichtbare reactie optreedt. Een troebelplaat is zwart om neerslagvorming goed te kunnen waarnemen. Een druppelplaat is wit om kleurverandering waar te kunnen nemen. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

of met sterke alkaliën en zuren wordt gewerkt. Om die te kunnen uitvoeren, gebruikte hij een glasplaat, een klein model reageerbuisje of een porseleinen tegel met uithollingen. Later werd nog een heel scala van hulpmiddelen ontwikkeld, waarvan sommige thans gemeengoed zijn, zoals de dipstick met een reagens in vaste vorm in de tip dat reageert met een te onderzoeken stof in een medium, bijvoorbeeld glucose in urine. Feigl citeerde met instemming Schoorl en Kolthoff⁴⁵¹, die erop gewezen hadden dat aanwezige indifferente stoffen de gevoeligheid van de microchemische reactie aanzienlijk kunnen beïnvloeden. Feigl maakte in zijn boek, net als Schoorl eerder had gedaan in de hiervoor genoemde *Commentaar*, onderscheid tussen een reactie om een onbekende stof op te sporen of om de identiteit van een bekende stof te bevestigen. In het geval van opsporing moet de test in staat zijn onderdelen van microgrammen in een monster te detecteren, anders gezegd, de reacties moeten gevoelig en selectief zijn. Testen die de identiteit moeten bevestigen moeten specifiek zijn, maar behoeven niet *per se* gevoelig te zijn. Gevoeligheid, specificiteit en selectiviteit zijn niet alleen afhankelijk van het type reactie maar ook van het te onderzoeken monster en de omstandigheden voor het uitvoeren van de

⁴⁵¹ Feigl, *ibidem*, 13

proef⁴⁵². De behoefte aan testmethoden voor kwalitatieve doeleinden leidde tot de ontwikkeling van nieuwe organische reagentia, waarvan met name de organo-metallo-verbindingen, met chelerende eigenschappen, na 1930 een grote betekenis hebben gekregen.

Verder wijst Feigl erop dat tests voor anorganische stoffen tot doel hebben een atoom te vinden, voor organische verbindingen gaat het daarentegen om het identificeren van karakteristieke, functionele groepen, soms bepaalde structuren, zoals barbituraten of een stof met een steroidskelet. Een opvallend verschil is dat een anorganisch atoom niet wordt aangetast tijdens de reactie, maar een organische groep of structuur veelal wel. Ook geeft de test op organische substanties als regel slechts uitsluitsel over een deel van het molecuul. Voor organische moleculen is de bepaling van fysische karakteristieken noodzakelijk om tot een definitief uitsluitsel over de identiteit te komen. Een ander verschil is dat anorganische substanties meestal in waterige oplossing worden onderzocht, organische stoffen daarentegen veelal in organische oplosmiddelen. Tenslotte benadrukt Feigl dat veel kleurreacties empirisch of bij toeval zijn ontdekt. Om ze echter betrouwbaar toe te passen als test is het nodig de chemische reactievergelijking te kennen.

7.1.4.1. *Casus: de reactie van Parri op barbitalen*

Parri beschreef in 1924 de naar hem genoemde kleurreactie op barbitalen. Schoorl gaf in 1941 het volgende voorschrift voor deze reactie⁴⁵³:

‘Wanneer men de oplossing van een barbitaal in spir. f. (bijv. 5 cm³) vermengt met 2 dr. eener 1% opl. van kobaltnitraat en daarna met 1 dr. Am. (niet meer!), dan treedt een *violetten kleur* op. Alle barbitalen geven deze fraaie kleurreactie, die berust op de vorming van een rood en een blauw kobaltammoniumcomplex van het barbitaal. . . De reactie is nagenoeg specifiek. Ook Theofylline en Kamferzuur geven deze reactie.’

De uitvoering van deze reactie luistert nauw. Te veel water stoort, evenals te veel ammonia, de keuze van de soort alcohol en de hoeveelheid kobaltzout. Onjuiste uitvoering zou dus kunnen leiden tot een fout-negatieve uitkomst. Later bleek ook uit het onderzoek van Bult dat de specificiteit van de reactie van Parri niet zo groot is als eerder was gedacht⁴⁵⁴. In 1981 verklaarde hij bij zijn inaugurele rede op grond van deze bevinding: ‘Veel van de toegepaste kleurreacties zijn reeds lang bekend, maar vaak is de kennis van de reactie, in het bijzonder van het reactiemechanisme, onbekend’⁴⁵⁵.

⁴⁵² Feigl, *ibidem*, 13

⁴⁵³ Schoorl, N., *Organische analyse III* (Amsterdam: Centen ³1941), 306

⁴⁵⁴ Bult, A., *Farmaceutisch-chemische aspecten van de kobalt(II)amine-reactie (reactie van Parri)*, (Dissertatie) (Groningen: Verenigde Reproductie Bedrijven 1975), 96

⁴⁵⁵ Bult, A., ‘Analyse van de kwaliteit, kwaliteit van de analyse’, *Pharmaceutisch Weekblad* 117 (1982) 237-243

7.1.5. Microchemische reacties

De farmacopee bevat geen microchemische reacties, ofwel kristalreacties, waarbij van een microscoop gebruik gemaakt wordt om tot een oordeel te komen. Wel wordt een enkele maal een neerslag met picrinezuur of een andere reagens beschreven, waarvan dan als regel het smeltpunt bepaald wordt. In de apotheekpraktijk werden kristalreacties juist wel graag toegepast. De vraag is dus om welke reden de farmacopee-commissies had afgezien van kristalreacties, een enkele uitzondering daargelaten. Kristalreacties zijn weliswaar specifiek en gevoelig en lijken daarmee geschikt voor identificatie, maar wegens de storende invloed van andere stoffen ongeschikt bij het onderzoek op identiteit en zuiverheid. Ze vereisen een geoefende beoordelaar en vergen bij opname van de reactie in een farmacopee een uitvoerige beschrijving en een afbeelding van het verkregen resultaat⁴⁵⁶. Amelink gaf in 1934 een speciale gids uit met afbeeldingen en uitvoerige beschrijvingen uit, met een voorwoord van Schoorl⁴⁵⁷.

7.1.6. Het zuiverheidsonderzoek in de praktijk

Naast deze wetenschappelijke beschouwingen over de kwalitatieve chemische analyse is het goed aandacht te schenken aan de werkplek waar deze handelingen moesten worden uitgevoerd, de apotheek. Hondius Boldingh en Schoorl hielden in 1913 een pleidooi voor 'Vereenvoudiging van de Pharmacopee': 'pas zo min mogelijk reagentia toe om zo veel mogelijk informatie te krijgen, maak zo veel mogelijk gebruik van zintuiglijke waarneming; streef naar het minste verlies van stof, zet fysische meetmethoden in en vermijd overbodige reacties'⁴⁵⁸. Schoorl heeft een van de voorstellen nader uitgewerkt in de vijfde editie, bij de algemene hoofdstukken van de farmacopee die voorafgaan aan de monografieën. Hij stelde ook dat farmaceutische stoffen, gegeven de onschadelijkheid van de meeste verontreinigingen, niet chemisch zuiver⁴⁵⁹ behoeven te zijn⁴⁶⁰. Ook wees hij erop dat met de afname van de eigen bereiding van chemische preparaten en de aankoop van industrieel bereide producten het belang van het zuiverheidsonderzoek aanzienlijk was toegenomen. Hij verklaarde ook dat in de Vijfde uitgave uit 1926 'in beginsel slechts bereidingsvoorschriften van chemische preparaten op zijn genomen, waarvan de waarborg van deugdelijkheid niet door reacties op zuiverheid kan worden gegeven'⁴⁶¹. Men zich moet zich beperken tot de

⁴⁵⁶ Schoorl, N., "Microchemische reacties op identiteit", in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, I:1927), 169-171

⁴⁵⁷ Amelink, F., *Schema zur mikrochemischen Identifikation von Alkaloiden* (Amsterdam: Centen 1934)

⁴⁵⁸ Hondius Boldingh, G., N. Schoorl, "Vereenvoudiging van de Pharmacopee", *Compte Rendue du Xlieme Congrès International de Pharmacie* (La Haye-Scheveningue 1913)

⁴⁵⁹ Bedoeld wordt dat niet de 'pro-analyse' kwaliteit wordt verlangd.

⁴⁶⁰ Schoorl, "Het onderzoek op zuiverheid", *ibidem*, 190

⁴⁶¹ Schoorl, *ibidem*, 189

praktisch voorkomende verontreinigingen. Deze konden afkomstig zijn van de gebruikte grondstoffen, de bereidingswijze of de bewaring. Schadelijke verontreinigingen waren bijvoorbeeld arsenicum en zware metalen. Ook waren er hinderlijke verontreinigingen die de verdere verwerking tot een toedieningsvorm van een geneesmiddel konden storen, voorts verontreinigingen die, hoewel onschuldig, een verkeerde geur of kleur afgeven of een signaal waren van het gebruik van uitgangsmaterialen, zoals water, van een mindere kwaliteit. Voorts wees hij erop dat het onderzoek op zuiverheid bedoeld is om stoffen uit te sluiten, niet om ze aan te tonen. Dat betekent dat de te gebruiken reactie niet specifiek behoeft te zijn, maar wel zeer gevoelig, liefst regelbaar om onnodige afkeuring van een grondstof te vermijden. Een goede methode is om een ontstane kleur te vergelijken met een standaard die een bekende sterkte van de te onderzoeken verontreiniging bevat. Een dergelijke aanpak is ook mogelijk met neerslagreacties, waarbij de mate van troebeling wordt vergeleken met een standaard⁴⁶².

Het valt op dat Schoorl in zijn beschouwing zich hoofdzakelijk beperkt tot anorganische verbindingen. Hoeke nam in haar proefschrift uit 1970, dat voornamelijk gewijd was aan polymorfie, ook de zuiverheid van organische stoffen in beschouwing. Zij noemde onder meer de aanwezigheid van tussenproducten van de reactie, oplosmiddelen, katalysatoren, ontledingsproducten, verontreinigingen uit reactievaten en verpakkingsmateriaal. Zij wees erop dat de criteria voor zuiverheid in de loop van de jaren strenger waren geworden⁴⁶³. Vos onderzocht het smeltgedrag van een aantal organische stoffen en concludeerde onder meer dat het smeltpunt als criterium voor de zuiverheid van een stof slechts opgaat als de stof stabiel blijft bij de toevoer van warmte. Ontledingsproducten, nog voordat verkoling optreedt, leiden ook tot smeltpunt verlaging⁴⁶⁴.

7.2. Kwantitatieve chemische analyse

7.2.1. Inleiding

Kwantitatieve bepalingen werden vanaf het einde van de achttiende eeuw uitgevoerd om de verhoudingen van de elementen waaruit de scheikundige verbinding bestaat vast te stellen. In die betekenis wordt dit type onderzoek elementenanalyse genoemd. Het andere type kwantitatieve bepaling dat hieronder voornamelijk behandeld zal worden, is de vaststelling van het gehalte van een zuivere of nagenoeg zuivere stof, of van een stof in een bereiding dan wel een toedieningsvorm.

⁴⁶² Schoorl, *ibidem*, 190-191

⁴⁶³ Hoeke, M., "De betekenis van polymorfie voor de geneesmiddelenanalyse", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 935-951

⁴⁶⁴ Vos, H.L., "De thermische stabiliteit van enige WHO smeltpuntsreferentiestoffen bij het smeltpunt", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 619-629

7.2.2. Gravimetrie

Gravimetrie is gebaseerd op weging en daarmee de oudste vorm van kwantitatieve analyse. Rond 1800 was dit reeds een vrijwel voltooide analysetechniek. Berzelius gebruikte geen andere kwantitatieve methoden dan gravimetrie. Rose en Fresenius pasten eveneens slechts gravimetrie als kwantitatieve methoden toe, hoewel de volumetrie toen al vijftig jaar bekend was⁴⁶⁵. Volumetrie kwam pas na 1860 bij de wetenschap en in de leerboeken in zwang. Ook bij de analyse van organische stoffen zoals alkaloiden nam de gravimetrie een voorname plaats in, zoals onder andere blijkt uit het boek van Geerts⁴⁶⁶ (zie § 7.2.4.1.).

7.2.3. Volumetrische bepalingen

Reeds in de 18^e eeuw werden neutralisatiereacties toegepast, maar alleen als hulpmiddel in de nijverheid, het zieden van zeep, het bleken en verven van textiel. De Franse apotheker Geoffroy paste in 1729 een methode toe die enigszins leek op titrimetrie, hij bepaalde het gehalte van azijnzuur door een afgemeten hoeveelheid potas (kaliumcarbonaat) toe te voegen, net genoeg om bruisen – dat is het vrijkomen van koolzuurgas – te laten ophouden. Azijn uit Parijs vergde 4 grein potas, sterkere soorten tussen de 8 en 11 grein.

In het begin van negentiende eeuw werd titrimetrie – later aangeduid met de term volumetrie – de naam voor de bepaling van het gehalte van een te onderzoeken stof in oplossing, met behulp van een oplossing, reagens of titrans genoemd, van bekende sterkte. De handeling, waarbij het titrans druppelsgewijs uit een buret, een glazen buis met maatverdeling en kraan, werd toegevoegd aan de te bepalen stof in oplossing, kreeg de naam titratie.

In 1806 beschreef Descroizilles neutralisatiereacties ten behoeve van zuur-base-titraties en in 1835 introduceerde Gay-Lussac de titratie van zilver, opgelost in salpeterzuur, met een bekende hoeveelheid keukenzoutoplossing. Tijdens een dergelijke titratie neemt de hoeveelheid neerslag toe totdat al het zilver als zilverchloride is neergeslagen. De hoeveelheid toegevoegde chloride is de maat voor het zilveragehalte van de oorspronkelijke oplossing. Volumetrie vergde wel een goede aanwijzing van het eindpunt van de titratie. Bij reacties van carbonaten met zuur geeft het stoppen van het bruisen het eindpunt van de titratie aan. Bij de vorming van een neerslag, zoals dat van zilverchloride, was dat lastiger. Aanvankelijk filtreerde en droogde men het gevormde neerslag om het daarna te wegen. Later vond men stoffen die vlak bij het einde van de reactie een kleuromslag of een gekleurd neerslag gaven. Dit type stoffen noemde men indicatoren. De toepassing van plantaardige kleurstoffen als lakmoes werd gebruikt bij neutralisatiereacties. Later kwamen voor dit doel synthetische verbindingen beschikbaar⁴⁶⁷.

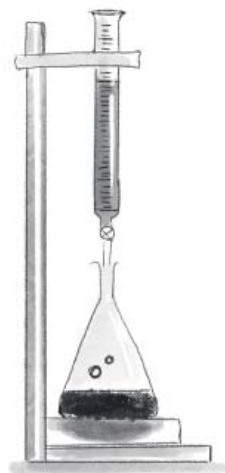
⁴⁶⁵ Szabadváry, *ibidem*, 194

⁴⁶⁶ Geerts, A.J.C., *Beginselen der kwantitatieve analytische scheikunde* (e-book) (Utrecht: Broese 1867)

⁴⁶⁷ Szabadváry, *ibidem*, 227-237

**Buret.**

Glazen buis met maatverdeling en kraan om druppelsgewijs een reagens van bekende sterkte aan de te onderzoeken oplossing toe te voegen tot er een zichtbare verandering optreedt. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

**Titratie-opstelling.**

Glazen buis met maatverdeling en kraan om druppelsgewijs een reagens van bekende sterkte aan de te onderzoeken oplossing in een erlenmeyerkolf toe te voegen tot er een zichtbare verandering optreedt. (Schets van Anne Vree.)

Veel buitenlanders studeerden in Frankrijk bij Gay-Lussac en pasten de nieuwe methoden toe in eigen land. Titrimetrie bleek namelijk zeer nuttig voor bedrijven die met chemicaliën werkten. Er werden naast de zuur-base reactie en de neerslagtitratie ook andere vormen van volumetrie ontwikkeld, bijv. jodometrie (1826), een volumetrische methode die in 1843 met de introductie van thiosulfaat in bruikbaarheid toenam. Zetmeel bleek daarbij een goede indicator van het eindpunt van de reactie. Het kleurt namelijk, zonder ermee te reageren, sterk blauw met elementair vrij jodium, een fysisch verschijnsel⁴⁶⁸.

Vanaf het moment dat rond 1850 de volumetrie ingang vond in het wetenschappelijk onderzoek op universiteiten werden bestaande methoden verfijnd en nieuwe ontwikkeld. Zo verbeterde Bunsen in 1853 de jodometrie. Andere nieuwe titreervloeistoffen die omstreeks die tijd ontwikkeld werden waren oplossingen van kaliumpermanganaat en kaliumchromaat⁴⁶⁹. Liebig introduceerde in 1851 de eerste complexometrische titratie van zilverionen met kaliumcyanide⁴⁷⁰. Friedrich Mohr (1806–1879) – zoon van een apotheker en zelf ook apotheker – publiceerde in 1855 zijn *Lehrbuch der chemisch-analytischen Titriermethode*⁴⁷¹. Van dit zeer invloedrijke boek verschenen tot 1912 vele herdrukken.

⁴⁶⁸ Szabadváry, ibidem, 237-238

⁴⁶⁹ Szabadváry, ibidem, 239-240

⁴⁷⁰ Szabadváry, ibidem, 243

⁴⁷¹ Mohr, F., *Lehrbuch der chemisch-analytischen Titriermethode* (e-book) (Braunschweig: Vieweg I:1855; II:1856)

Medio negentiende eeuw ging men volumetrische oplossingen standaardiseren. De eenheid van stof opgelost in oplosmiddel werd uitgedrukt in relatie tot het atoom-, molecuulgewicht – deze begrippen waren inmiddels goed gedefinieerd (zie § 4.3.2.) – ofwel equivalentgewicht met het begrip ‘normaal’, afgekort tot N. Landen zoals Groot-Brittannië, die nog oude maten gebruikten en veel moesten omrekenen, hadden baat bij deze benadering. Daar voerde men om die reden het ‘normaal’ systeem in om onafhankelijk te zijn van maat en gewicht. Ook Mohr propageerde het gebruik van normaaloplossingen. Gaandeweg namen veel landen dit systeem over om de sterkte van titervloeistoffen uit te drukken. De *Nederlandsche Pharmacopee* introduceerde dit systeem in de Vierde uitgave van 1905. De standaardterm die daarvoor werd ingevoerd, was ‘volumetrisch’ zuur, ‘volumetrisch’ alkali, enzovoort.

7.2.4. Nederlandse leer- en handboeken

De *Handleiding bij de Nederlandsche Pharmacopee* van 1871 in vier kloeke delen, geschreven door Coster en Opwyrd⁴⁷², was het meest vooraanstaande Nederlandse commentaar uit de negentiende eeuw. Voor de studie naar de doorwerking van de analytische scheikunde biedt het daarentegen onvoldoende aanknopingspunten. De stand van de vorderingen in de analytische scheikunde kan beter geïllustreerd worden met gespecialiseerde boeken die in Nederland in de periode van de Eerste tot en met de Vierde uitgave van de Nederlandse farmacopees uitgegeven werden. Het betreft boeken van Geerts, Verlaan en E.A. van Itallie, allen militair apotheker. Dat militairen hierover schreven behoeft een korte toelichting. Het Koninkrijk der Nederlanden beschikte over productie- en laboratoriumfaciliteiten in het Rijksmagazijn voor Geneesmiddelen⁴⁷³. Laatstgenoemde Van Itallie publiceerde in 1939 een historisch overzicht over de militaire farmacie met vermelding van de namen en werkzaamheden van deze farmaceuten⁴⁷⁴. De exameneisen voor deze categorie apothekers waren nauwkeurig omschreven en bevordering tot een hogere rang was gekoppeld aan aanvullende eisen van vakbekwaamheid⁴⁷⁵. Alle hiervoor genoemde auteurs waren vroeger of later in hun loopbaan betrokken bij het werk voor een farmacopee.

⁴⁷² Coster, D.J., R.J. Opwyrd, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters I:1875, II:1880, III:1886, IV:1889)

⁴⁷³ Ligterink, J.H., F.H.L. van Os, “Uit de geschiedenis van de Militair Pharmaceutische Dienst”, *Nederlands Militair Geneeskundig Tijdschrift* 35 (1982) 37-64

⁴⁷⁴ Itallie, E.I. van, “Uit de geschiedenis der militaire Pharmacie in Nederland, IV” *Pharmaceutisch Weekblad* 76 (1939) 397-416

⁴⁷⁵ Itallie, E.I. van, “Geschiedenis”, *ibidem*, 403

7.2.4.1. Geerts: *Beginnelsen der quantitative analytische scheikunde*, 1867

Geerts was als scheikundedocent bij de kweekschool voor militaire geneeskunde te Utrecht betrokken bij het onderwijs in de natuur- en scheikunde⁴⁷⁶. Hij schreef zijn boek eensdeels als leerboek in de scheikunde, anderdeels stelde hij aanhangsels toegepast op de farmaceutische analyse op⁴⁷⁷. Voor de bepaling van anorganische elementen en verbindingen stonden omvangrijke handboeken van Rose⁴⁷⁸ en Fresenius⁴⁷⁹ ter beschikking. Daarvan waren vertalingen beschikbaar, maar volgens Geerts niet geschikt als leerboek. Het leerboek van Geerts uit 1867 was een bewerking van Sonnenschein's *Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse* uit 1864⁴⁸⁰, dat 'beknopter en overzichtelijker was dan de werken van Rose en Fresenius'. Hij beschreef daarin kwantitatieve bepalingen voor alle elementen, ook voor koolstof, waterstof, stikstof, zwavel en zuurstof. In het aanhangsel, gericht op toepassing in de farmacie, gaf hij voorschriften voor de bepaling van organische zuren en alkaloiden. Hij vermeldde daarbij voornamelijk identificatiereacties en een enkele kwantitatieve, voornamelijk gravimetrische, bepaling. Voorschriften voor gerechtelijke onderzoeken op alkaloiden⁴⁸¹, verkregen na toepassing van de scheidingsmethode van Stas-Otto⁴⁸², kregen daarin ook een plaats. Apothekers werden namelijk ook opgeleid om vergiftigingen te onderzoeken. Volumetrische analyse kwam in zijn boek enkele keren voor.

Het eerste deel van zijn boek behandelde de analyse, uitsluitend van de elementen, zowel in anorganische als organische stoffen. Geerts ging nog uit van gewichtsdelen, niet van molen. Het bevat interessante tekeningen en afbeeldingen van toestellen. In het tweede deel beschreef hij toepassingen uit vele gebieden: voeding, melk, bloed, gal, urine en ook farmaceutica. Daar kwamen atropine, kinine, morfine en andere alkaloiden, evenals digitaline aan bod.

Geerts beschreef de volumetrische analyse van zuren als volgt.

'Het (gewogen of gemeten) zuur wordt in een bekerglas gebracht, daarna eenige druppels lakmoestinctuur toegevoegd, vervolgens het glas met den inhoud onder eene burette geplaatst, die eene alkali-oplossing van bekend sterkte bevat, en van deze laatste vloeistof zooveel bijgedropt, tot de roode kleur van het lakmoes, - na herhaald omroeren, - in de blauwe is overgegaan'⁴⁸³.

⁴⁷⁶ A.J.C. Geerts, militair-apotheker te Utrecht, vertrok later naar Japan, waar hij met de *Pharmacopoea Neerlandica* van 1871 als uitgangspunt de Japanse farmacopee ontwierp.

⁴⁷⁷ Geerts, A.J.C., *Beginnelsen der quantitative analytische scheikunde* (e-book) (Utrecht: Broese 1867)

⁴⁷⁸ Rose, H., *Handboek der analytische scheikunde* (derde uitgave, vertaald door J.E. de Vrij, voorrede van G.J. Mulder) (Rotterdam: Van den Heuvel 1836)

⁴⁷⁹ Fresenius, C.R., *Handleiding bij quantitative scheikundige ontleding* (vertaling C.F. Donnadieu) (e-book) ('s-Gravenhage: Noordendorp 1847)

⁴⁸⁰ Sonnenschein, F.L., *Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse* (e-book) (Berlin: Kühn 1864)

⁴⁸¹ Geerts, ibidem, 650

⁴⁸² Otto, J., *Anleitung zur Ausmittelung der Gifte* (Braunschweig: Vieweg 1856, ³1867)

⁴⁸³ Geerts, ibidem, 4

De aanduidingen van de sterkte van de oplossingen gaf hij in percentage of gewicht per volume-eenheid. Geerts gebruikte wel de term normaaloplossing, maar het is onwaarschijnlijk dat hij daarbij aan molaire eenheden dacht. Het zal bij hem de betekenis van standaardoplossing hebben gehad, net als het begrip normaalbarometerstand (760 mm kwik). Hij gaf molecuulgewichten op die de helft van de waarde zijn van die thans gebruikt worden. Ook de schrijfwijze was nog in de oude stijl van Berzelius, bijvoorbeeld: bariumnitraat: $\text{BaO.NO}^5 = 130,50$; thans $\text{Ba(NO}_3)_2 = 261,34$.

Interessant is wat Geerts schreef over alkaloiden⁴⁸⁴: ze zijn moeilijk te analyseren en veelal onoplosbaar en bezitten geen kleur. Bij de kwalitatieve reacties vermeldde hij:

- ‘ alkaloidezouten lossen gemakkelijk in water op;
- met neutraal platina- en goudchloride slaan zij neer als gele dubbelverbindingen;
- met kwikchloride vormen ze witte, kristallijne dubbelzouten;
- met looizuur ontstaat er een wit of geelachtig neerslag;
- met joodkalium-kwikjodide (Mayer's reagens) ontstaan onoplosbare verbindingen;
- phosphormolybdeenzure natrium geeft gele, vlokke of poedervormige neerslagen, die niet oplossen in verdund zoutzuur, maar wel in koolzure en fosforzure soda;
- met jood in kaliumjodide-oplossing ontstaat een bruin neerslag.
- Mayer's reagens is bruikbaar voor de kwantitatieve bepaling van het neerslag door weging of door titratie. In een tabel noemde hij de door weging te bepalen alkaloiden: aconitine, atropine, nicotine, kinine, kinidine en in een andere tabel middels volumetrie te bepalen alkaloiden: aconitine, atropine, strychnine, morfine, nicotine, kinine, kinidine etc.⁴⁸⁵’

7.2.4.2. Verlaan: *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave, I:1893, II:1898*

Verlaan, militair apotheker der 1e klasse, publiceerde in 1893 deel I van *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee* waarin hij systematisch alle monografieën van de Derde uitgave van toelichting voorzag. In een uitgebreide voetnoot⁴⁸⁶ bij de monografie van aconitumextract, waarvan overigens het gehalte aan aconitine niet voorgeschreven werd, gaf hij een overzicht van de mogelijkheden om alkaloiden in extracten te bepalen.

De vijf beschreven methoden verschillen in de wijze van extraheren van het werkzaam bestanddeel uit de galenische bereiding. Ook zijn er verschillen in de wijze waarop zuiver verkregen alkaloiden (of - mengsel) volumetrisch kwantitatief wordt bepaald, zoals blijkt uit het navolgende citaat:

⁴⁸⁴ Geerts, ibidem, 148

⁴⁸⁵ Geerts, ibidem, 149, 150

⁴⁸⁶ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage: IJkema I:1893), 270-271

- 1. In zuur water opgelost wordt het alkaloid met Mayer's oplossing (0,05 N kaliummercurijodide = 13,546 mercurichloride + 49,8 kaliumjodide g/l) getitreerd.
- 2. De alkaloiden worden met 0,01 N zuur en cochenille-tinctuur als indicator getitreerd.
- 3. Men lost de alkaloiden op in 0,5 ml spiritus en 10 ml water en titreert met 0,01 N (volumetrisch) zwavelzuur en rosolzuur of campeche-tinctuur als indicator.
- 4. Als 3. maar gewijzigd door Schmidt: het extract van alkaloiden, door verwarmen op een waterbad, oplossen in 50 ml 0,01 (volumetrisch) zwavelzuur, te filtreren, het filtraat te verdunnen tot 100 ml en in 50 ml hiervan, met jodeosine als indicator, de overmaat zuur met 0,01 normaal alkali terug te titreren.
- 5. Als 4. maar met kleinere hoeveelheden en cochenille als indicator.
- (Methode van L. van Itallie) De alkaloid-rest opgelost in 5 ml spiritus wordt getitreerd met 0,01 normaal (volumetrisch) zuur.

De onderlinge verschillen zijn niet wezenlijk, ze betreffen het gebruikte titrans, de methode van directe titratie of van terugtitratie, de keuze van de plantaardige indicator of geïodeerd eosine, en tenslotte het medium waarin wordt getitreerd: waterig of alcoholisch. De methode genoemd ad 1 stond ook bij Geerts beschreven, in beide gevallen zonder vermelding van de indicator. Het gebruik van alcohol in het titratiedium is opvallend en opende de mogelijkheid om in water moeilijk oplosbare alkaloiden te bepalen. Deel II verscheen vijf jaar later in 1898. Het bevatte de teksten van de genoemde farmacopee, voorzien van toelichting en commentaar, met de beschrijving van de kwantitatieve chemische bepalingen. Uit de beide delen van dit verdienstelijke werk volgen hier een aantal voorbeelden.

Voorbeelden van kwantitatieve volumetrische bepalingen

Neutralisatie-reacties

Bepaling sterkte salpeterzuur met volumetrisch alkali

Bepaling lithium in lithiumcarbonaat met volumetrisch zuur

Redox-reacties

Bepaling arseen in arsenigzuur (= arseentrioxide) met volumetrisch jood

Bepaling ijzer in ferrosulfaat met volumetrisch permanganaat

Neerslag-reacties

Bepaling bromide in kaliumbromide met volumetrisch zilvernitraat

Bepaling ijzer in ferrojodidestroop met volumetrisch mercurichloride

7.2.4.3. Van Itallie's Handleiding uit 1906

Na de boeken van Verlaan verscheen in 1906 het boek van E.I. van Itallie⁴⁸⁷, militair apotheker te Leiden, later te Amsterdam, en van 1914–1927 lid van de farmacopee-commissie, *Handleiding bij de fysische en chemische waardebepalingen der Nederlandsche Pharmacopee Vierde uitgave*. Het boek bood precies wat de titel aangaf. Het was praktisch en verklaarde wat er gebeurde. Een houding, bij Geerts ook al zichtbaar, was eveneens te vinden bij Van Itallie: er kan meer bepaald worden dan wat in de farmacopee verplicht is gesteld. De Derde uitgave vermeldde in enkele monografieën van galenische bereidingen wel gehalte-eisen, maar gaf geen voorschrift voor de bepaling er van. Dergelijke bepalingen bestonden echter wel. In de Vierde uitgave waren bij vijf extracten gehaltebepalingen voorgeschreven. Van Itallie introduceerde fysische meetmethoden die nog niet eerder in handleidingen of commentaren beschreven waren en beschreef de daartoe benodigde apparatuur, bijvoorbeeld de refractometer⁴⁸⁸. Refractometrie is niet alleen bruikbaar is om de identiteit vast te stellen, maar ook inzetbaar voor de bepaling van het gehalte. Van Itallie vermeldde waar die bepalingen toegepast konden worden, hoewel de Vierde uitgave dat niet voorschreef. De schrijver ging uitvoerig in op de theorie van de balans. Ook voegde hij waar mogelijk een verklaring van reacties toe. De fysische methoden, wegen, soortelijk gewicht, smeltpunt, stolpunt, kookpunt, oplosbaarheid, polarisatie, refractie, beschreef hij, daarnaast ook de chemische methoden van maatanalyse en gewichtsanalyse. Gravimetrie werd toegepast bij de bepaling van kininetannaat, hydrastine en glycyrrhizine in extracten. Bij de bespreking van de titrimetrische bepalingen van alkaloïden in extracten van belladonna, kina, granaatbast, opium en strychnos die in de Vierde uitgave waren opgenomen, besteedde hij voornamelijk aandacht aan de extractiemethode, maar nauwelijks aan de titratie zelf⁴⁸⁹. Op de ontoereikende eigenschappen van de in de Vierde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* voorgeschreven indicator hematoxyline ging hij niet in⁴⁹⁰.

Schoorl noemde in zijn toelichting op de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* als criteria voor de keuze van een bepalingsmethode vooral eenvoud en snelheid van uitvoering. Daarom werden vooral titrimetrische methoden opgenomen en zo min mogelijk gravimetrische methoden⁴⁹¹. Voor de volumetrische bepaling van alkaloïden moest vaak een organisch oplosmiddel aan het titratiedium toegevoegd worden. Dat had wel

⁴⁸⁷ Itallie, E.I. van, *Handleiding bij de fysische en chemische waardebepalingen der Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: Centen 1906)

⁴⁸⁸ Itallie, ibidem, 50

⁴⁸⁹ Itallie, ibidem, 83-91

⁴⁹⁰ Kolthoff vermeldde in zijn boek over indicatoren dat hematoxylin van plantaardig herkomst betrekkelijk ongevoelig is, in hetzelfde gebied is dimethylgeel 100–1000 maal gevoeliger. Eveneens in: Kolthoff, I.M., *Acid-Base Indicators* (New York: MacMillan 1937), 379

⁴⁹¹ Schoorl, N., "Gehaltebepaling" in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, I:1927), 262

als nadeel dat de indicatoromslag daardoor werd beïnvloed, wat leidde tot afname van de nauwkeurigheid. In de Zesde uitgave werd dit beleid voortgezet, ook voor nieuw opgenomen zwak alkalische synthetische geneesmiddelen.

De Nederlandse farmacopee stelde in geen enkele uitgave voorwaarden aan de juiste uitvoering van analytisch-chemische bepalingen, dat werd gerekend tot de eigen verantwoordelijkheid van de apotheker. In feite werd verondersteld dat kennis, kunde en vaardigheden met het behalen van het apothekersexamen aanwezig waren.

7.2.5. Nieuwe volumetrische methoden en indicatoren

Mohr's boek had na een tijdperk van het ontwerpen van voorschriften voor de kwantitatieve analyse alle toenmalige kennis bijeengebracht. In de volgende decennia werden enkele nieuwe methoden gepubliceerd. De titratie volgens Volhard met zilvernitraat op halogeniden, cyanide en thiocynaat (vice-versa) was een aanwinst⁴⁹². In bestaande methoden werden aanvullingen en verfijningen aangebracht, betere ijkingmethoden ingevoerd en nieuwe oertiterstoffen als oxaalzuur en kaliumbi-jodaat in een hoge graad van zuiverheid ontwikkeld.

Voor de volledigheid zijn nog methoden te noemen die later ook in de farmacopee werden opgenomen: het bromeren van organische verbindingen met een onverzadigde koolstofband volgens Koppeschaar, gevolgd door jodometrie om de hoeveelheid verbruikte broom te bepalen⁴⁹³; de bepaling van het joodgetal van vetzuren en de oxidimetrische titratie met cerium(IV)-zouten⁴⁹⁴.

Een belangrijke stap voorwaarts was de ontwikkeling van nieuwe indicatoren. In zijn leerboek beschreef Mohr aanvankelijk slechts indicatoren uit het plantenrijk en noemde hij reeds de nadelige eigenschappen van lakmoes. Hij hoopte dat er betere stoffen zouden worden gevonden. In 1876/77 werden de synthetische indicatoren eosine en fenoltaleïne beschreven. Twee jaar later in 1878 volgden azokleurstoffen, bijvoorbeeld methylooranje. In 1893 waren reeds veertien synthetische indicatoren bekend. Wel zag men bij onderlinge vergelijking van de indicatoren dat de omslagpunten in een zuur-base-reactie van elkaar verschilden. In de praktijk leerde men de bruikbaarheid van de juiste indicator per analyse kennen, er ontbrak echter een theoretisch kader voor het nader begrip van de uitgevoerde analyse⁴⁹⁵. Schoorl leverde met zijn publicaties in het *Chemisch Weekblad* (zie § 6.3.5.) een belangrijke bijdrage⁴⁹⁶. Ook voor redoxreacties en complexreacties ging men op zoek naar indicatoren.

⁴⁹² Kolthoff, I.M., "Argentometrische bepaling van bromiden en iodiden", *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 761-766

⁴⁹³ Szabadváry, ibidem, 260

⁴⁹⁴ Szabadváry, ibidem, 262

⁴⁹⁵ Szabadváry, ibidem, 263-271

⁴⁹⁶ Schoorl, N., "Over kleurindicatoren", *Chemisch Weekblad* 3 (1906) nrs 47, 50, 52

Van praktisch belang was ook dat het glazen instrumentarium voor het uitvoeren volumetrische bepalingen werd verbeterd⁴⁹⁷. Ook de hoeveelheid te gebruiken materialen nam af, van grammen te onderzoeken stoffen naar tienden van grammen en minder, een niet onbelangrijke besparing van onderzoeksmateriaal.

7.2.6. Gravimetrie en volumetrie in de *Nederlandsche Pharmacopee* van 1889

De Derde uitgave was de eerste uit de reeks van 1805 tot 1966 die op ruime schaal kwantitatieve bepalingen van geneesmiddelen opnam. Het aantal gravimetrische analyses steeg van 3 uit de Tweede uitgave naar 20 in de Derde uitgave.

Tabel 7.1. Overzicht gravimetrische bepalingen in *Nederlandsche Pharmacopee*, Derde Uitgave, 1889

Stofnaam	Te wegen bestanddeel	Gehalte-eis	Opmerking
Bismutnitraat, basisch	Bismutoxide	78–82 pct	Eigen bereiding
Ferribenzoaat	IJzeroxide	ongeveer 20 pct	
Ferrolactaat	IJzeroxide	ongeveer 27 pct	
Granaatbast	Alkaloïden	tenminste 1 pct	
Granaatextract	Alkaloïden	tenminste 2,5 pct	
Kinabast,	Alkaloïden	5–6 pct	
Kinaextract	Alkaloïden	9–11 pct	
Kina-extract, vloeibaar	Alkaloïden	4–4,5 pct	
Kininetannaat	Kinine	20 pct	
Opium	Morfine	10 pct	
Opiumextract	Morfine	18 pct	Gewichtseis AgCl
Opiumpoeder, samengesteld	Morfine	0,9–1 pct	
Opiumtinctuur	Morfine	0,9–1 pct	
Opiumwijn, aromatisch	Morfine	0,9–1 pct	
Strychnosextract	Strychnine	15 pct	
Strychnostinctuur	Strychnine	1,5 pct	
Strychnoszaad,	Strychnine	2,5 pct	
Zilvernitraat	Zilver (als -chloride)	84 pct	
Zinksulfophenylaat	Zinkoxide	14,6 pct	
Zinkvalerianaat	Zinkoxide	30–30,4 pct	

Volumetrische bepalingen waren nooit eerder in een Nederlandse farmacopee beschreven, er verschenen 35 voorschriften voor deze vorm van analyse. Gegevens hierover zijn te vinden in § 8.5.4. en tabel 8.10.

⁴⁹⁷ Mooij, J., *Instrumenten, wetenschap en samenleving. Geschiedenis van de instrumentenfabricage en -handel in Nederland 1840-1940* (Soest: Coöperatieve Vereniging 'Het Instrument' 1988), 142

7.3. Samenvatting van de periode 1850–1970

7.3.1. Kwalitatieve analyse

De kwalitatieve analyse van elementen is reeds in de eerste helft van de negentiende eeuw tot ontwikkeling gekomen. Van elk element waren wel een of meer karakteristieke reacties bekend. Voor de bepaling van de identiteit is vooral specificiteit vereist, voor het opsporen van kleine hoeveelheden in een overvloed aan ander materiaal vooral gevoeligheid. Over het mechanisme van anorganische reacties ontstond gaandeweg meer inzicht. Dat was in mindere mate het geval met organische reagentia op elementen. Dergelijke reacties werden nogal eens bij toeval gevonden.

Kwalitatieve reacties op organische stoffen zijn merendeels door ervaring bekend geworden. Het reactiemechanisme bleef in veel gevallen onduidelijk. Specificiteit van de reacties was wel zeer wenselijk maar niet steeds te realiseren. Met reagentia op functionele groepen in organische verbindingen was dit daarentegen wel het geval. De bepaling van de identiteit van organische stoffen in het algemeen werd betrouwbaarder door ook fysische kenmerken van te onderzoeken stoffen te bepalen. Meer zekerheid kon worden verkregen door de te onderzoeken stof om te zetten in een ander product. Vooral reacties met picrinezuur mochten zich in enige populariteit verheugen. Het combineren van gegevens kon redelijkerwijs leiden tot het vaststellen van de identiteit.

7.3.2. Kwantitatieve analyse

Gravimetrie werd in de eerste helft van de negentiende eeuw zo ver ontwikkeld dat vrijwel alle analyses van anorganische verbindingen met een hoge mate van nauwkeurigheid uitgevoerd konden worden. Wat betreft organische verbindingen was gravimetrie eveneens een beproefde methode, zij het dat de te onderzoeken eerst in zuivere vorm gebracht moesten via handelingen, als bijvoorbeeld extracties en kristallisaties, die niet altijd nauwkeurig genoeg waren uit te voeren. Een ook met succes toegepaste gravimetrische werkwijze was om van het te analyseren product een onoplosbaar derivaat te maken. Volumetrie nam halverwege de negentiende eeuw, mede door haar praktische toepasbaarheid, een grote vlucht. Zeker toen rond 1900 de theoretische onderbouwing tot stand kwam, werd dit type analysemethoden ook wetenschappelijk gezien erkend.

Nieuwe theoretische inzichten maakten dat het assortiment volumetrische bepalingen steeds werd uitgebreid. Neutralisatietitraties werden gevolgd door redox- en neerslagtitraties. Halverwege de twintigste eeuw kwamen daar, weer door nieuwe inzichten, nog bij de complexometrie en de titraties in watervrij milieu. Aan deze ontwikkelingen in de analytische chemie hebben farmaceutische hoogleraren een toonaangevende bijdrage geleverd, zelfs

in die mate dat gesteld kan worden dat mede door de farmacie de analytische chemie tot wetenschappelijke bloei was gekomen.

Het aantal kwantitatieve bepalingen, opgenomen in Nederlandse farmacopees, is na de introductie ervan in de Derde uitgave zeer sterk gegroeid, met name wat betreft volumetrische bepalingen. Aanvankelijk waren het voornamelijk neutralisatie-analyses, vanaf de Vijfde uitgave ook redoxreacties en de neerslagreacties. Ook werden vernuftige methoden ter voorbereiding toegepast om een volumetrische bepaling mogelijk te maken. De kwantitatieve analyse van alkaloïden en zwak alkalische verbindingen laat ook een schaduwzijde zien. Men zocht een compromis tussen de oplosbaarheid van het alkaloïde in een organisch oplosmiddel en de uitvoering van de titratie in waterig milieu, met mogelijke verstoring van de nauwkeurigheid van de titratie en ongewenste invloed op de indicator als gevolg.

De farmacopee introduceerde in 1926 bepalingen die niet uitvoerbaar waren in de apotheek. Het adagium, dat het onderzoek in een apotheek met eenvoudige middelen uitvoerbaar moet zijn, was onhoudbaar geworden door de opname van geneesmiddelen waarvoor geen passende chemische bepaling ter beschikking stond, denk aan biologische en immunologische bepalingen. In de Zesde uitgave werd deze trend versterkt door spectrofotometrische onderzoeksmethoden, die geavanceerde instrumenten vergen, te beschrijven. Apothekers bleven echter verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van het door hen afgeleverde geneesmiddel. Om die reden namen Staatslaboratoria de controletaak voor dergelijke geneesmiddelen over. Vogelenzang⁴⁹⁸ gaf in 1967 in zijn toelichting de net verschenen tweede druk van Zesde uitgave aan dat industriële onderzoeksmethoden onontkoombaar waren. Een en ander luidde het einde in van de periode dat de farmacopee kennelijk alleen voor de apotheek werd opgesteld.

Ook een andere opvatting naderde het einde, namelijk het uitgangspunt van de apotheek dat de eigen bereiding geen controle nodig heeft, maar het ingekochte product wel. De opvatting was wellicht juist als het alleen om verantwoordelijkheid gaat, maar niet juist als het om het borgen van de kwaliteit gaat. Pas na de tweede wereldoorlog werd een nieuw kwaliteitsdenken gemeen goed, waarbij in-procescontrole en eindcontrole bij de vervaardiging van geneesmiddelen sleutelbegrippen werden.

⁴⁹⁸ Vogelenzang, E.H., "De Nederlandse Farmacopee 1966", *Pharmaceutisch Weekblad* 102 (1967) 3

8. Onderzoek van geneesmiddelen

8.1. Inleiding

Dit hoofdstuk sluit aan op § 2.3. betreffende de opbouw en inrichting van Nederlandse farmacopees. De hierna volgende §§ 8.1., 8.2. en 8.3. bevatten de onderzoeksmethoden die in de achtereenvolgende uitgaven waren opgenomen.

Om met de meest recente uitgave te beginnen, de tweede druk van de Zesde uitgave uit 1966 wijdde 93 bladzijden aan algemene methoden van onderzoek. Onderstaande tabel met titels geeft een beeld van de zaken die werden behandeld.

Tabel 8.1. Algemene bepalingen in de *Nederlandse Farmacopee* uit 1966

Titels van de hoofdstukken
- Reagentia - Algemene bepalingen (begrippen, afkortingen, bewaring, druppelgewicht, afkortingen) - Algemene regelen ter vaststelling van specifieke grootheden (bijv. soortelijk gewicht, smeltpunt, stolpunt, kookpunt, brekingsindex, rotatie, lichtabsorptie, viscositeit) - Algemene methoden en reacties ter vaststelling van de identiteit en van de zuiverheid inclusief pH-meting - Onderzoek van plantaardige grondstoffen (macro- en microscopisch onderzoek, chemische reacties) - Algemene bepalingsmethoden (zeven in getal, bijv. additienorm, hydroxylnorm) - Onderzoek op steriliteit - Biologisch onderzoek

Deze redactionele aanpak met algemene bepalingen voorafgaande aan specifieke monografieën kwam geleidelijk in de loop van anderhalve eeuw tot stand. De eerste uitgaven van 1851 en 1871 wijdde nauwelijks twee bladzijden aan algemene regels voor het onderzoek. Het ging slechts om de vermelding van de kamertemperatuur (15 °C), het definiëren van de begrippen koud, lauw, warm en heet en een lijst met namen van reagentia. De Derde uitgave stelde regels op over weegwerktuigen en definieerde de sterkte van oplossingen van reagentia en de te onderzoeken substanties. Voor het uitvoeren van de voorgeschreven volumetrische gehaldebepaling in de specifieke monografie was een lijst met volumetrische oplossingen opgenomen. De volgende tabel toont hoe in achtereenvolgende uitgaven regel-

matig terugkerende tekstfragmenten uit monografieën bijeen gebracht werden in algemene beschrijvingen. In de specifieke monografie werd dan verwezen naar het hoofdstuk over algemene methoden.

Tabel 8.2. Overzicht van algemene methoden en reacties in farmacopees

Algemene methoden en reacties ter vaststelling van de identiteit en zuiverheid	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
Reactie (bepaling pH)					✓	✓
Identiteit					✓	✓
Zuiverheid					✓	✓
Geen weegbare rest				✓	✓	✓
Plantaardige grondstoffen (microscopie)				✓	✓	✓

De Vierde uitgave (1906) breidde de beschrijvingen van geneesmiddelen uit met gegevens over de fysische grootheden: smeltpunt, stolpunt en kookpunt. In de algemene regels werd de meetmethode beschreven, de specifieke monografieën vermeldde de vereiste waarde. Deze aanpak werd ook in volgende uitgaven gevolgd en verder uitgewerkt. De farmacopee-commissie maakte vanaf de Vijfde uitgave (1926) onderscheid tussen algemene regels en algemene bepalingen⁴⁹⁹. Het aantal te bepalen grootheden werd uitgebreid met relatieve waterdampspanning van de lucht, brekingsindex, draaiing van het polarisatievlak, viscositeit en, vanaf de Zesde uitgave, met lichtabsorptie.

Standaardisatie van beschrijvingen werd ook ingevoerd voor chemische reacties ter vaststelling van de identiteit en van de zuiverheid. In de specifieke stofbeschrijving van natriumchloride⁵⁰⁰ stond bij identiteit, ‘witte, kleine kristallen, die de reacties geven op natrium en chloride’. Bij de algemene reacties was te vinden⁵⁰¹, ‘de bepaling der identiteit *op natrium*: Een weinig van de stof in een niet lichtgevende vlam gebracht, kleurt deze duidelijk en langdurig geel’ en een soortgelijke verwijzing voor de reactie op chloride. Wat betreft de zuiverheid stond in de specifieke monografie, bijvoorbeeld over de afwezigheid van barium, geschreven: ‘De oplossing (1=10) mag geen reactie geven op baryum’, en bij de algemene reacties⁵⁰² ‘*Geen reactie op baryum* betekent, dat de oplossing met verdund zwavelzuur, ook na 5 minuten, helder moet blijven’.

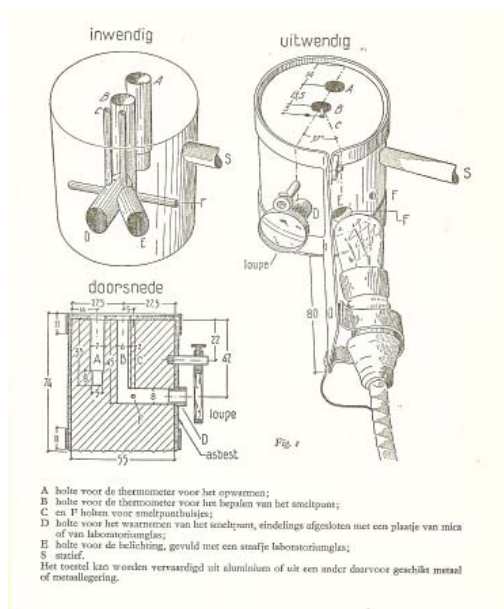
Gehaltebepalingen die meermalen in specifieke monografieën stonden voorgeschreven werden ook ondergebracht bij de algemene bepalingen. De specifieke monografie stelde de eis en verwees voor de uitvoering van de bepaling naar de desbetreffende algemene methode.

⁴⁹⁹ Bepaling in de betekenis van meetmethode, niet van wettelijke of bestuurlijke uitspraak.

⁵⁰⁰ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave*, 125 e.v.

⁵⁰¹ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave*, 13

⁵⁰² *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave*, 18



Smeltpuntbepaling NP6-2.

Foto en werktekening van het apparaat om het smeltpunt te bepalen zoals aangegeven in de Nederlandse Farmacopee uit 1966. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

De beschrijvingen van algemene bepalingen zijn zo uitgebreid als nodig en zo beknopt als mogelijk. De bepaling van het soortelijke gewicht in de Zesde uitgave is slechts zes regels, die van het smeltpunt daarentegen juist omvangrijk, voorzien van een werktekening van het meetapparaat, met een loep om het verloop van het smelten te volgen, met de aanwijzing 'men overtuige zich ervan, dat deze temperatuur tot het einde van het smelten constant blijft'⁵⁰³.

Het is niet de bedoeling alle algemene regels op deze wijze de revue te laten passeren. Voor een indruk van de wijze van beschrijven is het voldoende enkele hoofdlijnen met voorbeelden aan te geven.

8.2. Biologische geneesmiddelen

8.2.1. Macroscopische kenmerken

De beschrijving van enkelvoudige grondstoffen, de simplicia, was in de eerste plaats gericht op herkenning met het ongewapende oog of met een ongeveer tien maal vergrotende loep. Aanvankelijk werd de plant volledig botanisch beschreven. Naderhand beperkte de

⁵⁰³ Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave, 10

beschrijving zich tot de botanische kenmerken die voldoende zijn voor identificatie van het simplex. Een wezenlijke vooruitgang daar was het onderzoek met de microscoop, zie daartoe de volgende paragraaf. De commissie stelde dat de farmacopee geen leerboek behoorde te zijn en dat er voldoende handboeken waren om te raadplegen. De Vierde uitgave sloot met de beschrijvingen aan bij de Index Kewensis, uitgegeven door het wetenschappelijke instituut voor de plantensystematiek van de Kew Gardens te Londen, waardoor de nauwkeurigheid toenam en wijdloopigheid werd vermeden.

Al naar gelang van de aard ervan werden dierkundige grondstoffen beschreven analoog aan botanische dan wel chemische monografieën.

Tabel 8.3. Algemene regelen ter vaststelling van specifieke grootheden in Nederlandse farmacopees

Jaar van uitgave	1851	1871	1889	1905	1926	1958
	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
Farmaceutische vochtweger (areometer)	a	a	b	b		
Temperatuurbepaling		c	c	c	c+ij	c+ij
Relatieve waterdampspanning van lucht					h+r	h+r
Weegwerktuigen			w	w		
Soortelijk gewicht				✓	✓	✓
Smeltpunt				✓	✓	✓
Stolpunt				✓	✓	✓
Kookpunt				✓	✓	✓
Brekkingsindex					✓	✓
Rotatie (draaiing polarisatievlak)					✓	✓
Lichtabsorptie; spectrometrie						✓
Viscositeit					v	✓

Toelichting

De areometer (letter a), ook wel aerometer genoemd, is een glazen dompellichaam met een schaalverdeling in de steel, waarmee het soortelijk gewicht bepaald kan worden. De farmacopee kende twee uitvoeringen, een voor vloeistoffen lichter dan water en een voor vloeistoffen zwaarder dan water. Rond 1900 nam de farmacopee deze instrumenten (letter b) alleen nog op voor alcohol-water-mengsels met de bijbehorende tabellen.

De temperatuur wordt standaard in graden Celsius (letter c) opgegeven. De Vijfde en de Zesde uitgaven schreven ook ijkstoffen (letter ij) voor. De relatieve waterdampspanning van lucht wordt gemeten met een hygrometer (letter h) die geijkt is met een referentiemengsel (letter r).

De meting van de viscositeit (letter v) staat voor het eerst in de tweede druk van de Vijfde uitgave beschreven.

Regels voor weegwerktuigen (letter w), de officiële benaming van balansen, werden voorgeschreven totdat de overheid algemeen geldende wetgeving uitvaardigde. Vanaf de Vijfde uitgave verwijst de farmacopee naar deze voorschriften.

8.2.2. Microscopisch onderzoek

In de Vierde uitgave werden van poedervormige simplicia microscopische beschrijvingen opgenomen. Vanaf de Vijfde uitgave werd het microscopisch onderzoek voor simplicia van plantaardige herkomst algemeen ingevoerd. De Zesde uitgave gaf in twee bladzijden een beknopte beschrijving met tekeningen van de gebruikte termen bij de microscopische beschrijving. Kristallen konden zo eveneens worden gedetermineerd. Waar mogelijk stonden kwalitatieve chemische kleurreacties beschreven.

8.2.3. Werkzame bestanddelen

Specifieke monografieën van planten vermeldde waar mogelijk inhoudsstoffen. De kwantitatieve bepaling van het gehalte aan vluchtige olie stond opgenomen bij de algemene bepalingen.

8.3. Chemische geneesmiddelen

Tabel 8.3 geeft een overzicht van de methoden die in de opeenvolgende uitgaven van de farmacopee zijn voorgeschreven. Duidelijk is te zien dat het aantal methoden in loop van de jaren toenam. Bij enkele methoden volgt een toelichting om aan te geven welke nieuwe inzichten een rol gingen spelen.

8.3.1. Identiteitsreacties

Met ingang van de Vijfde uitgave vermeldde de farmacopee algemene identiteitsreacties op ammonium, bromide, calcium, carbonaat, chloride, fosfaat, ijzer, jodide, kalium, kwik, lood, magnesium, natrium, nitraat, sulfaat en zink. In de specifieke monografie werd daarnaar als volgt verwezen: <stofnaam> geeft de reactie op <bestanddeel>.

IJzer⁵⁰⁴

Wordt aan de verdunde, neutrale of zwak zure oplossing van de stof vers bereide kaliumferrocyanide-oplossing toegevoegd, dan ontstaat een blauw neerslag.

8.3.2. Zuiverheidsreacties

Met ingang van de Vijfde uitgave vermeldde de farmacopee reacties voor het onderzoek op zuiverheid: kleurloosheid van een vloeistof; helderheid van een vloeistof; de reactie

⁵⁰⁴ Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave (1966), 50

(zuurgraad); rest (of as) na verdampen, verhitten of verbranden; en reacties op de volgende stoffen: aceton, aardalkalimetalen, ammonium, arseen (met een beschreven apparaat), barium, calcium, halogeniden, ijzer, kalium, magnesium, natrium, nitraat, sulfaat, zink en zware metalen. In de specifieke monografie werd daarnaar als volgt verwezen: <stofnaam> geeft geen reactie op <onzuiverheid>.

Chloride (Halogenide)⁵⁰⁵

Reagens

Zilvernitraat

Uitvoering

Neutrale of alkalisch reagerende vloeistoffen worden gemengd met salpeterzuur tot zure reactie.

Meng 5 ml vloeistof met 2 dr. reagens (a).

Meng 5 ml oplossing van 5 mg Cl per l met 1 dr. salpeterzuur en met 2 dr. reagens (b).

Beoordeling

'Geen reactie op chloride (halogenide)' betekent, dat na 2 minuten de troebeling van vloeistof (a) niet sterker is dan die van vloeistof (b).



Mohrse balans.

Instrument om nauwkeurig het soortelijke gewicht van vloeistoffen te bepalen. Het is een ongelijkarmige balans met aan de ene zijde een gewicht en aan de andere zijde een dompelement dat in de vloeistof zinkt. Het afgebeelde instrument is in gebruik geweest bij het apothekersechtpaar Dreijer-van der Glas en maakt thans deel uit van de collectie in het Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.

⁵⁰⁵ Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave (1966), 58

8.3.3. Gehaltebepalingen

Voor gravimetrische bepalingen waren geen algemene methoden beschreven, wel een aantal criteria zoals de vereiste temperatuur voor het drogen (103–105°C), wegen na bekoelen tot constant gewicht, dat wil zeggen dat het verschil tussen opeenvolgende wegingen niet meer bedraagt dan 1/1000 van de in bewerking genomen hoeveelheid stof.

Voor volumetrische bepalingen waren standaardoplossingen beschikbaar van alkaliën en zuren, arseentrioxide, bromaat, (cerisulfaat⁵⁰⁶), dichromaat, jood, mercurinitraat, permanganaat, thiocynaat, thiosulfaat en zilvernitraat. Beschreven oertiterstoffen⁵⁰⁷ waren: oxaalzuur, arseentrioxide, kaliumbromide, kaliumjodaat en borax.

8.3.4. Vaststelling van specifieke grootheden

Een farmacopee-monografie begint de beschrijving van het product meestal met een definitie, gevolgd door kenmerken die met het blote of gewapende oog zijn waar te nemen. Daarna volgen de fysische grootheden, waarover deze paragraaf handelt, chemische bepalingen om de identiteit vast te stellen, de mate van zuiverheid en het gehalte. Fysische methoden staan in de teksten die vooraf gaan aan het bestand van monografieën toegelicht in zogenoemde algemene regelen. De algemene regelen ter vaststelling van specifieke grootheden handelen over officiële fysische meetmethoden die in de farmacopee gehanteerd worden.

Een typerend voorbeeld biedt de monografie van sesamolie in de Zesde uitgave. Na de beschrijving volgen fysische kenmerken, waardoor de identiteit en de zuiverheid nader vastgesteld konden worden.

Sesamolie⁵⁰⁸

Beschrijving	Lichtgele, nagenoeg reukloze olie
Soortelijk gewicht	0,918–0,921 (verschil 0,00067 voor 1°)
Brekingsindex	1,4717–1,4737 (verschil 0,00037 voor 1°)
Rotatie	+ 0,5° tot 1,0° (buis van 10,00 cm)
Stolling traject	0° tot -8°

8.3.5. Algemene bepalingsmethoden

Het voert te ver om alle vernieuwingen in onderzoeksmethoden de revue te laten passeren. Veel is reeds in voorgaande hoofdstukken meer of minder aan de orde gekomen. In het licht van de vraagstelling in dit proefschrift zijn de invoering van kwantitatieve bepalingen,

⁵⁰⁶ Dit oxiderende agens werd in de Zesde uitgave voor het eerst opgenomen.
⁵⁰⁷ Een oertiterstof is een zeer zuivere stof, ook wel ijkstof genoemd, om een volumetrische oplossing te stellen.
⁵⁰⁸ *Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave* (1966), 491

te weten volumetrische bepalingen in de Derde uitgave, en biologische waardebevestigingen in de Vijfde uitgave belangrijke vorderingen. Daarnaast voorzag de tweede druk van de Zesde uitgave (1966) in een groot aantal nieuwe algemene bevestigingsmethoden, waarvan er hier enkele vermeld worden: het onderzoek op steriliteit, het onderzoek op de afwezigheid van pyrogenen, de waardebevestiging van antibiotica, de keuring van vitamine D-bevattende geneesmiddelen, de waardebevestiging van insuline-injectie, de waardebevestiging van hypofyse-achterkwab en het onderzoek op giftigheid.

8.4. Toelichting op bovenstaande teksten en methoden

8.4.1. Redactionele ontwikkelingen

Schoorl⁵⁰⁹ stond aan de wieg van de standaardisatie van onderzoekvoorschriften in de farmacopee. Samen met Hondius Boldingh presenteerde hij voorstellen daartoe tijdens het Elfde Internationale Congres voor de farmacie te Den Haag-Scheveningen, het congres waarbij de *Fédération Internationale pharmaceutique* (FIP) werd opgericht en waarvan hij een van de eerste bestuurders werd. Zijn voorstel behelsde identiteits- en zuiverheidsreacties bij de algemene voorschriften voor het onderzoek van geneesmiddelen te beschrijven, en in specifieke monografieën daarnaar te verwijzen. Deze redactionele aanpak werd in de Vijfde uitgave gerealiseerd. Schoorl heeft als lid en later als voorzitter van de farmacopee-commissie veel bijgedragen aan de standaardisering van farmacopeevoorschriften. Zijn opvolger Van Os eerde hem in 1942 na zijn overlijden met de woorden: ‘Schoorl heeft grondlegend werk verricht voor de Vijfde Uitgave der Pharmacopee, speciaal de codificatie van de chemische artikelen kan als model gelden, ook voor buitenlandsche Pharmacopeeën’⁵¹⁰.

8.4.2. Onderzoeksmethoden nader beschouwd

Hieronder wordt een keuze gemaakt uit de te bespreken onderzoeksmethoden die de farmacopees in de loop van de tijd voorschreven. Allereerst de meting van het gewicht, daarna de bevestiging van soortelijk gewicht, vervolgens die van het smeltpunt en tenslotte de vaststelling van de zuiverheid met behulp van grensreacties.

Weegwerktuigen namen in de farmacopees een aparte plaats in. Vanaf het moment dat deze instrumenten in algemene nationale wetgeving werden beschreven, verviel de noodzaak voor de farmacopee om daarvoor regels te stellen. Tot 1871 bestond er een apart

⁵⁰⁹ Hondius Boldingh, G., N. Schoorl, “Vereenvoudiging van de Pharmacopee”, *Compte Rendue du Xlieme Congrès International de Pharmacie* (La Haye-Scheveningue 1913), 519-526

⁵¹⁰ Os, D. van, “Inleiding tot losse publicatie ‘Nicolaas Schoorl, Hoogleraar te Utrecht 1908-1942’ met overdruk van *Pharmaceutisch Weekblad* 77 (1942) 739-753

apothekersgewicht dat in oude uitgaven precies omschreven was. De transitie naar het modernere stelsel met de 'gram' als basis had voor de voorschriften in de farmacopee geen gevolgen. De opgave van hoeveelheden vond namelijk toch al plaats in gewichtsdelens, zonder te vermelden grein of gram. De apotheker mocht bij de bereiding steeds zelf, voor zover niet door de arts reeds bepaald, de hoeveelheid vaststellen, mits de onderlinge verhoudingen maar voldeden aan het voorschrift.

Een dergelijke ontwikkeling gold ook voor de areometer of vochtweger. Aanvankelijk bestond er een farmaceutische vochtweger, later kwam er voor dit soort meetinstrumenten, in verband met het belang voor de handel en de accijnzen algemeen geldende wetgeving. De vochtweger is een dompelement met een zware, met kwik of hagel gevulde, glazen bol en een glazen smalle cilinder waarop getallen staan die een relatie hebben met het soortelijk gewicht van de te onderzoeken vloeistof. De *Bataafsche Apotheek* uit 1807 wijdde, na de vergelijking van het apothekersgewicht, pond, ounce, drachme, scrupel en grein, met het moderne Franse metrieke stelsel, vijftien bladzijden aan de 'vocht- en zwaartemeter (-weger) voor den artsenijsmenger'. De Bataafse uitgave was volgens Wittop Koning⁵¹¹ de eerste nationale farmacopee binnen Europa die dit instrument officieel liet toepassen. Aanvankelijk werden ze in de farmacie voor vele vloeistoffen toegepast, er waren twee verschillende vochtwegers, voor vloeistoffen lichter en voor vloeistoffen zwaarder dan water. Later bleef de toepassing beperkt tot de meting van de sterkte van spiritus. Nog in de Vierde uitgave was een spiritustabel te vinden die naast het gehalte aan ethanol, en het soortelijk gewicht van de vloeistof, ook het aantal graden inzinking van de glazen vochtweger aangaf. In deze uitgaven werd voor de beschrijving van het meetinstrument steeds verwezen naar het Koninklijk Besluit van 20 april 1863, dat handelde over de 'accijnzen op gedistilleerd'⁵¹².

Schoorl wees er in 1927 op dat areometers met gelijke schaaldelen volumina aanwijzen, terwijl voor de analyse densimeters, die gewichten aangeven, gebruikt moesten worden⁵¹³. Hij benadrukte het belang van de bepaling van het soortelijk gewicht:

'Het soortelijk gewicht is wel de allerbelangrijkste specifieke grootheid, die de Pharmacopee gebruikt voor de identificatie en het onderzoek op zuiverheid van vloeistoffen en die tevens dient voor de gehaldebepaling van oplossingen'⁵¹⁴.

Ook schreef hij dat het soortelijk gewicht vanaf de Vijfde uitgave, analoog aan de *Codex Alimentarius*, een praktische definitie van soortelijk gewicht hanteerde, namelijk het ver-

⁵¹¹ Wittop Koning, D.A., "Boekbespreking: Hickel, E., Arzneimittel-Standardisierung im 19. Jahrhundert u.s.w." (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1973)" *Pharmaceutisch Weekblad* 109 (1974) 234

⁵¹² Bosveld Heinsius A.M. van, *De gedistilleerdwet* (Deventer: Kluwer ⁵1923)

⁵¹³ Schoorl, N., "Soortelijk gewicht" in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek I:1927), 274

⁵¹⁴ Schoorl, ibidem, 264

houdingsgetal tussen het gewicht van gelijke volumina te meten vloeistof en water bij de temperatuur van 15 °C, beide gewogen in lucht, zonder correctie voor opwaartse druk die pas in de vierde of vijfde decimaal optreedt⁵¹⁵. Hij vond deze aanpak te verkiezen boven die van de Vierde uitgave die water van 4 °C als eenheid van soortelijk gewicht hanteerde, met de noodzaak om te corrigeren voor de opwaartse druk, om in overeenstemming te blijven met het officiële fysische soortelijk gewicht. Daarmee werd teruggekeerd naar de aanpak van de Tweede uitgave. Het gebruik van de pyknometer⁵¹⁶ was volgens hem de meest juiste methode van bepaling van het soortelijk gewicht⁵¹⁷. Wat de bepaling van het smeltpunt betreft⁵¹⁸ wees hij op het belang ervan voor de bepaling identiteit als voor de zuiverheid.

Schoorl wees op het nut van de bepaling van fysische grootheden niet alleen voor de vaststelling van de identiteit, maar ook voor de zuiverheidsgraad en in veel gevallen ook voor de bepaling van het gehalte. Eerder had hij in zijn boek *Organische Analyse* uit 1911⁵¹⁹, in navolging van Ostwald's theorie over de thermodynamische betrekkingen in chemische verbindingen, gesteld dat indien de temperatuur tijdens het smelten niet verandert, de stof volkomen zuiver is. Hetzelfde geldt voor de andere fase-overgangen: stolpunt, kookpunt en condensatiepunt.



Pyknometer (= Picnometer).

De pyknometer of picnometer is een op volume geijkt glazen fles waarin een vloeistof wordt gewogen.

⁵¹⁵ Schoorl, *ibidem*, 264

⁵¹⁶ De pyknometer of picnometer is een op volume geijkte glazen fles waarin het gewicht van de te onderzoeken vloeistof wordt bepaald.

⁵¹⁷ Schoorl, *ibidem*, 266

⁵¹⁸ Schoorl, *ibidem*, 230

⁵¹⁹ Schoorl, N., *Organische analyse* (Amsterdam: Centen '1911)

Aparte aandacht verdient vermelding van de chemische formule van de stof in de monografie. Brutoformules verschenen voor het eerst in de Vierde uitgave van de farmacopee (1905), tweedimensionale structuurformules voor het eerst in de Zesde uitgave (1958). Het atoom- of molecuulgewicht van een stof werd vanaf de Vijfde uitgave in de monografie opgenomen.

De reacties en bepalingen werden steeds geschreven met het oog op uitvoering in de apotheek. Eenvoudig uit te voeren analyses zijn echter niet altijd gemakkelijk te ontwikkelen. Schute benadrukte in 1965 dat de eis van selectiviteit van een chemische reactie die met de beperkte middelen van een apotheek moet worden uitgevoerd veel voorafgaand onderzoek vergde voordat tot codificatie in een officiële monografie kon worden besloten⁵²⁰. Soms veroorzaakte een onzuiverheid in de te onderzoeken stof een geheel ander beloop van de identiteitsreactie. Ook Hoeke signaleerde dergelijke problemen. Hoewel Ostwald en Schoorl beiden het belang van het smeltpunt voor het vaststellen van identiteit en zuiverheid benadrukten, waren zij ook op de hoogte van de problemen die konden optreden bij de bepaling van het smeltpunt. Een substantie die in verschillende kristallijne modificaties, polymorfie genoemd, kan voorkomen, geeft verschillende uitkomsten bij de bepaling van het smeltpunt. Polymorfie treedt op bij ongeveer tien percent van de organische substanties⁵²¹.

Chemische reacties zijn noodzakelijk indien met name genoemde onzuiverheden afwezig moeten zijn, bijvoorbeeld arseen of zware metalen. Reacties die met dat doel zijn ontworpen worden grensreacties genoemd. Schoorl had er in 1907 reeds op gewezen dat de bedoeling van dergelijk onderzoek is de afwezigheid van een verontreiniging vast te stellen, niet om de kwantiteit van de verontreiniging te bepalen. De condities moeten nauwkeurig worden omschreven. Hij wees er eveneens op dat de grote overmaat van de te onderzoeken stof ten opzichte van een kleine verontreiniging, invloed kon uitoefenen op de uitkomst met tot wel 5- tot 15-voudige verschillen in gevoeligheid van de reactie in de ene of de andere stof⁵²². Hoeke rapporteerde soortgelijke bevindingen bij haar onderzoek naar grensreacties in onderscheiden nationale farmacopees⁵²³.

⁵²⁰ Schute, J.B., *Farmaceutische analyse* (Rede) (Leiden: Universitaire pers 1965)

⁵²¹ Hoeke, M., "De betekenis van polymorfie voor de geneesmiddelenanalyse", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 935

⁵²² Schoorl, N., "De zuiverheidsreacties der Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 44 (1907) 121

⁵²³ Hoeke, M., "Over de betekenis van grensreacties op onzuiverheden", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 630

8.5. Typerende voorbeelden

8.5.1. Inleiding

Om een indruk te geven van de aard van de voorschriften volgen hierna typerende voorbeelden en opgave van de soorten onderzoek met aantallen.

8.5.2. Voorbeelden van kwantitatieve bepalingen

Met een tweetal voorbeelden kan geïllustreerd worden wanneer en hoe kwantitatieve bepalingen werden ingezet. Ferrolactaat is niet alleen als eigen bereiding een mooi voorbeeld (zie het voorschrift in § 9.2.5.), het geeft de verfijning van de bepalingsmethode weer. De bepalingsmethode van mercuri-oxycyanide getuigt van vernuft bij de inzet van verschillende typen chemische reacties.

8.5.2.1. Ferrolactaat

Het voorbeeld van ferrolactaat geeft weer hoe het voorschrift voor de chemische bereiding in de apotheek veranderde in het voorschrift naar een ingekocht product. Op eigen bereidingen werd geen onderzoek uitgevoerd. De gedachte daarbij was dat de apotheker zelf verantwoordelijk was voor wat hij had bereid. Onderzoek naar ingekochte stoffen werd verricht om de eigen verantwoordelijk voor de kwaliteit te kunnen dragen voor alle in de apotheek aanwezige en te verstrekken stoffen en producten. Eerst rond 1960 vond de omslag in het denken plaats dat onderzoek naar eigen bereidingen deel uit maakt van een verantwoord kwaliteitsbeleid. Het bereidingsvoorschrift voor ferrolactaat uit 1851 wordt in § 9.2.5. beschreven.

De eerste drie uitgaven van de farmacopee schreven geen gehaltebepaling voor, de Vierde uitgave bevatte een gravimetrische bepaling van het ijzergehalte, de Vijfde uitgave voerde voor het eerst een jodometrische bepaling in, de Zesde uitgave koos voor de methode met ceriumsulfaat als oxidatiemiddel. Deze beide laatstgenoemde voorschriften luiden:

NP5: Ferrolactaat wordt met permanganaat-reagens, niet als titrans, behandeld, waarbij de melkzuurrest van ferrolactaat wordt geoxideerd tot koolzuur en water en ijzer tot de driewaardig vorm ferri. Het ijzer is daarmee een oxiderend agens geworden en laat jodium ontstaan uit een oplossing van kaliumjodide. Het gevormde jodium wordt getitreerd met volumetrisch thiosulfaat⁵²⁴.

NP6: Ferrolactaat wordt rechtstreeks getitreerd met volumetrisch cerisulfaat. Dat is mogelijk aangezien het vierwaardige cerium-ion wel het tweewaardige ijzer kan oxideren, maar niet de melkzuurrest tot koolzuur en water⁵²⁵.

⁵²⁴ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 276

⁵²⁵ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf¹1958), 278

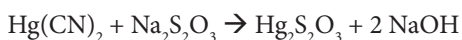
Cerisulfaat werd wegens de mildere oxidatieve eigenschappen als een aanwinst beschouwd en voor het eerst als volumetrische oplossing opgenomen in de Zesde uitgave.

8.5.2.2. *Mercuri-oxycyanide (NP5) = Hydrargyri-oxycyanidum (NP6)*

Een complexer voorbeeld, om aan te geven hoe ver de mogelijkheden van volumetrie waren opgerekt, is de gehaltesbepaling van mercuri-oxycyanide. Dit preparaat, als antisepticum in gebruik bij katheterisaties, werd in de tweede druk van de Vijfde uitgave in 1940 voor het eerst opgenomen. De Zesde uitgave had een identieke monografie. Het voorschrift voor de gehaltesbepaling is dat mercuri-oxycyanide met gelijke delen keukenzout onder verwarmen op een waterbad wordt opgelost in water:



Het bij deze reactie vrijkomende natriumhydroxide wordt getitreerd met volumetrisch zuur. Daarna wordt thiosulfaat toegevoegd, als reagens, niet als titrans.



Opnieuw komt natronloog vrij, dat verder wordt getitreerd met volumetrisch zuur. Jodometrie is niet mogelijk wegens verstoring van de kleur. Verwarming op een waterbad was een veiligheidsmaatregel, omdat de stof explosief is. Het bewaringsvoorschrift van de stof luidde derhalve: ‘voor de afsluiting der vaten mogen geen stoppen van glas, aardewerk of metaal worden gebruikt’⁵²⁶.

8.5.3. Alkaloïden

Eeuwenlang heeft het tot vaardigheden van de apotheker behoord om extracten van geneeskrachtige planten te maken. Aldus werden de medicinale eigenschappen van de plant geconcentreerd. (Voor de bereiding van extracten zie § 9.3.1.) Zowel van de simplicia als van de galenische bereidingen waren gehaltesbepalingen nodig.

In de tweede helft van de negentiende eeuw ontstond de praktijk om de werkzame stoffen, met name alkaloïden en glycosiden, in plantaardige simplicia kwantitatief te bepalen. Dergelijke stoffen oefenen een sterke werking uit en men beseftte dat de juiste dosering van belang is voor het gewenste effect. Een te lage dosering leidde niet tot de gewenste werking en een te hoge tot vergiftigingsverschijnselen. Voor elk simplex waren wel een of meer voorschriften van extracties in omloop, een situatie die tot verwarring aanleiding gaf. Standaardisatie

⁵²⁶ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf¹1958), 305

in een farmacopee werd daarmee noodzaak. Allereerst werd de extractiemethode vastgelegd, de volgende stap was om het gehalte van de werkzame bestanddelen na het bereidingsproces te bepalen. In § 7.3.4. werd reeds aangegeven dat Geerts en Verlaan in hun boeken aandacht schonken aan de bepaling van alkaloiden. Voor sterkwerkende geneesmiddelen werden hierover in 1902 van overheidswege internationale afspraken gemaakt (zie § 3.3.).

Het raamwerk van een voorschrift voor de kwantitatieve bepaling van alkaloiden in simplicia omvat tenminste twee stappen. De eerste stap bestaat uit het isoleren, liefst zo volledig mogelijk, van de werkzame bestanddelen uit het plantenmateriaal. Extractiemethoden zijn gebaseerd op drie eigenschappen van alkaloiden, ze hebben zwak alkalische eigenschappen, ze zijn oplosbaar in organische oplosmiddelen en ze zijn onoplosbaar in water, in zuur waterig milieu lossen alkaloiden wel op. Alkaloiden zijn in planten meestal niet als zodanig in vrije vorm aanwezig, maar gebonden aan plantenzuren, gevat binnen stevige plantaardige structuren. De procedure om deze stoffen te isoleren kent dan ook een aantal nogal rigoureuze ingrepen, zoals mechanische verfijning en behandeling met sterke chemicaliën. De ingrepen mogen evenwel niet zo krachtig zijn dat de werkzame bestanddelen aangetast raken. De tweede stap is om het verkregen bestanddeel te zuiveren en het gehalte ervan te bepalen, hetzij door wegen, hetzij door titratie. Wat betreft alkaloiden geschiedt dit op basis van het principe dat een zwakke base met een zuur geneutraliseerd wordt. Voor het uitvoeren van de titratie is vereist dat het alkaloid, dat niet of moeilijk oplosbaar is in water, met een organische oplosmiddel in oplossing wordt gebracht, liefst alcohol dat mengbaar is met water, eventueel ether of chloroform, beide niet mengbaar met water, onder voortdurend schudden. Het nadeel is dan wel dat een dergelijke titratie lastiger wordt en de nauwkeurigheid van de bepaling afneemt.

Van der Wielen becommentarieerde ruim dertig jaar later de eerste stap van de bepaling van alkaloiden in de Vijfde uitgave van de farmacopee uit 1926 als volgt⁵²⁷:

‘De alkaloidenbepalingen van de farmacopee, zowel voor grondstoffen als preparaten, zijn alle varianten op de methode van Keller uit 1893, waarbij de alkaloiden, door een of ander geschikt alkali in vrijheid worden gesteld, door een met water niet of slecht mengbare vloeistof worden uitgeschud, waarna een evenredig deel van de gebruikte uitschudvloeistof wordt verzameld. Deze aanpak is benaderend, want een groter of kleiner deel blijft aan de grondstof geadsorbeerd of niet uitgetrokken, en daarvan slechts een deel weer in aangezuurd water oplost.’ Hij waarschuwde dat het alkali het alkaloid niet mag aantasten, of er een verbinding doen ontstaan. Ether koos hij voorkeur als uitschudvloeistof, want die is scherper te scheiden van water.’

⁵²⁷ Wielen, P. van der, “De alkaloidenbepalingen der Pharmacopee” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, I:1927), 138-144

In 1893 had Keller een methode gepubliceerd die alle voornoemde stappen bevatte en veel navolging kreeg. Hier volgt de uitwerking van de tweede stap, namelijk de bepaling van het alkaloïde emetine in ipecacuanhawortel, ontleend aan referaten van diens artikel in het *Nederlandse Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie*⁵²⁸ en in de *Deutsche Apotheker Zeitung*⁵²⁹.

10 g zeer fijn, Ipecacuanha radix, bij 90–100 gr C gedroogd, poeder van Ipecacuanhawortel wordt in een droog flesje van 150 ml gebracht en overgoten met 40 g chloroform en 60 g ether en gedurende enige minuten goed geschud. Voegt men nu 10 g ammonia 10% toe, dan verzamelt zich na omschudden, het in de vloeistof verdeelde ipecacuanhapoeder als een neerslag op de bodem van het flesje en het emetine gaat in oplossing. Men schudt het mengsel gedurende een uur nu en dan sterk om, voegt dan nogmaals 5 g ammonia bij, waardoor het poeder tot een klomp samenpakt en het chloroform-ethermengsel volkomen helder wordt. Bijna de gehele hoeveelheid vloeistof 90–95 g, kan helder afgegoten worden. Men brengt 50 g der oplossing, overeenkomend met 5 g ipecacuanha, in een gewogen kolfje en destilleert de ether en de chloroform af. De rest behandelt men twee maal telkens met 10 ml ether en verdampt de ether. Na kortstondig drogen op het waterbad wordt gewogen. Tenslotte wordt het alkaloïde getitreerd door de rest in 0,1 N zoutzuur onder verwarmen op te lossen en met 0,01 N alkali terug te titreren, met hematoxyline als indicator.

De Duitse referent gaf een andere versie van Keller's titratievoorschrift dan de Nederlandse referent:

'De rest met het alkaloïde wordt opgelost in 10 ml absolute alcohol, waarna water wordt toegevoegd tot blijvende troebeling, daarna worden 1 à 2 druppels hematoxyline toegevoegd, waardoor het mengsel een violetrode kleur aanneemt. Dan volgt titratie met 0,1 N zoutzuur tot de kleur zuiver geel wordt.'

De beide versies van deze bepaling van emetine volgens Keller laten een opvallend verschil zien tussen de twee referenten over de titratiemethode. Dit verschil of deze 'fout?' is een voorbeeld van het verschil van mening over de bepaling van zwak-alkalische verbindingen tussen Nederlandse en buitenlandse deskundigen, dat bleef bestaan tot 1951 (*Internationale Pharmacopoe*) en 1967 (*Europese Farmacopoe*). Moet het werkzame bestanddeel zelf rechtstreeks worden getitreerd, of mag door berekening uit de terugtitratie op het verbruikte onwerkzame tegenion geconcludeerd worden tot het gehalte aan werkzame bestanddeel? Deze discussie bleef niet beperkt tot emetine maar raakte alle zwak-alkalische geneesmiddelen.

⁵²⁸ Referent E., "Waardebepaling van Radix Ipecacuanhae", *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 4 (1893) 117

⁵²⁹ Referent, (Ipecacuanha), *Repertorium der Pharmazie, Beilage zur Deutsche Apotheker Zeitung*, IV, nr 6 (10 Juni 1893)

Veel alkaloiden als base en als zout stonden eveneens in zuivere vorm beschreven. Het was wetenschappelijk omstreden om de titratie te richten op het onwerkzame tegenion. Farmacopee-commissies van veel andere landen kozen ervoor het gehalte van het alkaloïde te bepalen na isolering van de base⁵³⁰. Die aanpak werd ook internationaal verkozen. De invoering van titratie in watervrij azijnzuur maakte definitief een einde aan deze discussie. In watervrij azijnzuur gedraagt het alkaloïde zich als een sterke base en kan het nauwkeurig met een sterk zuur getitreerd worden. Tabel 8.5. geeft de beschreven stoffen en de beknopte weergave van de volumetrische methode.

8.5.4. Statistische informatie over farmacopeemonografieën

In deze paragraaf is allerlei statistische informatie verzameld om daarmee getalsmatig een beeld te geven van de verschuivingen in achtereenvolgende uitgaven. Tabel 8.4. is gebaseerd op de aantallen monografieën die in een bepaalde categorie kunnen worden ondergebracht. Het gaat daarbij om een betrouwbare indruk. Er zijn namelijk artikelen die in meer dan één categorie zijn onder te brengen. Een voorbeeld is zinkundecylenaat, zowel zink als undecyleenzuur hebben een eigen werking. Zink is een anorganische stof met een beschermende werking op de huid, undecyleenzuur is organische verbinding, een vetzuur

Tabel 8.4. Verschuivingen in het aandeel *in percentages* van de onderscheiden stofgroepen en preparaten in de farmacopees van 1851 tot 1966 (identiek aan tabel 2.3. onder § 2.5.1.)

Jaar van verschijning		1851	1871	1889	1905	1926	1958
		NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
Nr.	Totaal aantal monografieën (N)	N=396	N=636	N=527	N=660	N=711	N=699
1	Anorganische stof	16	16	15	13	14	13
2	Organische stof uit natuur	7	7	9	10	12	16
3	Synthetische stof	2	1	3	6	10	25
4	Plant of plantendeel	22	19	18	17	14	10
5	Product uit plant gewonnen	11	12	11	11	10	8
6	Product van dierlijke herkomst	3	2	2	2	2	1
7	Galenische bereiding, enkelvoudige	12	14	12	11	9	8
8	Galenische bereiding, samengestelde	1	1	1	1	1	1
9	Farmaceutische bereiding	25	26	26	27	26	15
10	Algemene monografie	1	1	3	3	3	2
	<i>Totaal percentages</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>

Aantal N duidt op het totaal aan monografieën in de laatste druk van de uitgave.

⁵³⁰ Os, D. van, "De internationale Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 86 (1951) 685

Tabel 8.5. Kwantitatieve bepalingen van werkzame stoffen in plantaardige simplicia

	Vierde uitgave, tweede druk	Methode	Vijfde uitgave, tweede druk	Methode	Zesde uitgave, tweede druk	Methode
Aconitumknol	Geen		Alkaloid	Volu	Alkaloid	Volu
Belladonnablاد	Geen		Alkaloid	Volu	Alkaloid	Volu
Colazaad	Coffeine	Gravi	Coffeine	Gravi	Coffeine	Gravi
Colchicumzaad	Geen		Colchicine	Gravi	Colchicine	Volu
Derriswortel	Monografie afwezig		Monografie afwezig		Rotenon	Rotatie
Digitalisblad	Geen		Glycosiden	Biol	Glycosiden	Biol
Granaatbast	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu
Hennepkruid, Indisch	Hars	Gravi	Hars	Gravi	Hars	Gravi
Hydrastiswortel	Geen		Hydrastine	Gravi	Hydrastine	Gravi
Hyoscyamuskruid	Geen		Geen		Alkaloid	Volu
Ipecacuanhawortel	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Alkaloid	Volu
Jalappewortel	Hars	Gravi	Hars	Gravi	Hars	Gravi
Kinabast	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Alkaloid	Volu
Lobeliakruid	Geen		Alkaloïden	Gravi	Lobeline	Volu
Moederkoorn	Geen		Geen		Alkaloid	Spectr
Mosterzaad (zwart)	Sulfo-verbinding	Gravi	Sulfo-verbinding	Gravi	Sulfo-verbinding	Gravi
Opium	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu
Podofylumwortel	Podofyllinetoxine	Gravi	Podofyllinetoxine	Gravi	Podofyllotoxine	Gravi
Ratanhiawortel	Geen		Geen		Geen	
Saffraan	Kleurstof	Color	Kleurstof	Color	Kleurstof	Color
Scillabol	Geen		Geen		Geen	
Spaanse Vlieg	Cantharidine	Gravi	Cantharidine	Gravi	Cantharidine	Gravi
Stramoniumkruid	Geen		Geen		Hyoscyamine	Volu
Strychnoszaad	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Strychnine	Volu
Varenwortel	Geen		Geen		Filicine	Gravi
Zoethoutwortel	Glycyrrizine	Gravi	Glycyrrizine	Gravi	Glycyrrizine	Gravi

+ invoering gehaldebepaling vluchtige olie voor 20 andere simplicia (NP6-1, p.32-33) (NP6-2, p.72-73)

gravi = gravimetrisch; volu = volumetrisch; color = colorimetrisch



met een schimmeldodende werking⁵³¹. Undecyleenzuur is een chemische bewerking van een vetzuur uit ricinusolie, ook wel wonderolie genoemd. Het uitdrukken van getallen in percentages is in een dergelijke situatie geschikter dan het geven van absolute aantallen.

Het aandeel van onderscheiden stofgroepen varieerde in de achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee. Het aandeel van synthetische geneesmiddelen, zie kolommen in groep 3, steeg sterk van 1 naar 25 pct en die van de stoffen uit de natuur, (groep 2), van 7 tot 16 pct. Afname is te zien van het aandeel van plant en delen van planten (groep 4), van 22 naar 10 pct, plantaardige producten (groep 5) gaan van 12 naar 8 pct. Het percentage galenische bereidingen (groep 7) daalde gestaag van 14 naar 8, die van farmaceutische bereidingen (groep 9) bleek lang rond de 26 pct, maar daalde in de Zesde uitgave plotsklaps naar 15 pct.

Een volgende telling heeft betrekking op het onderzoek dat op 26 plantaardige simplicia werd uitgevoerd in de Vierde, Vijfde en Zesde uitgave, steeds de tweede druk. Tabel 8.5. geeft het werkzame bestanddeel waarop het onderzoek zich richtte en tabel 8.6. het resultaat van de telling.

De gele kleur van saffraan wordt gemeten tegen standaard kaliumbichromaat, alkaloiden uit moederkoorn worden spectrofotometrisch bepaald en rotenon in derriswortel met rotatie.

Op 20 simplicia met vluchtige olie werd in de Zesde uitgave eveneens een standaard bepaling op vluchtige olie uitgevoerd.

Uit tabel 8.6 blijkt dat het aantal plantaardige simplicia waarop geen gehaltebepaling werd uitgevoerd sterk afnam. De aantallen gravimetrische en volumetrische bepalingen zijn in dezelfde orde van grootte. Nieuwe onderzoeksmethoden maakten een begin.

Tabel 8.6. Aantallen gehaltebepalingen in plantaardige simplicia opgenomen in tabel 8.5.

Aantallen	NP4	NP5	NF6
Gehaltebepaling	1915	1940	1966
Zonder	11	6	3
Gravimetrisch	7	10	9
Volumetrisch	5	7	11
Colorimetrisch	1	1	1
Spectrofotometrisch			1
Biologisch		1	1
<i>Aantal beschreven simplicia</i>	<i>24</i>	<i>25</i>	<i>26</i>

⁵³¹ Sweetman, S.C., *Martindale's extra Pharmacopoeia* (London: The Pharmaceutical Press ³³2002) 395-3

Uit de plantaardige zelfstandigheden werden galenische preparaten, vooral extracten en tincturen bereid. Tabel 8.7 geeft inzicht in alkaloïde-bevattende galenische preparaten in de vierde *Nederlandsche Pharmacopee* die voorzien waren van een gehaltebepaling en de gevolgde methode.

Tabel 8.7. Gehaltebepalingen van alkaloïden in galenica in NP4-I (1905)

<i>Simplicia</i>	<i>Methode</i>
Colazaad	Gravimetrisch
Granaatbast	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Ipecacuanhawortel	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Kinabast	Titratie in gelijke delen water en spiritus
Opium	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Strychnoszaad	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
<i>Galenica</i>	<i>Methode</i>
Aconitumtinctuur	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Belladonna-extract	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Granaatbastextract	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Hydrastisextract, vloeibaar	Gravimetrisch
Kina-extract	Titratie in gelijke delen water en spiritus
Kina-extract, vloeibaar	Titratie in gelijke delen water en spiritus
Opiumextract	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Opiumpoeder, samengesteld	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Opiumtinctuur	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Strychnosextract	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Strychnostinctuur	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Overige gehaltebepalingen in simplicia	
Cantharidine in Spaanse Vlieg	Gravimetrisch
Podofylline	Gravimetrisch
Schildklierpoeder	Jodiumgehalte

Er waren in de genoemde uitgave eveneens gehaltebepalingen van preparaten met andere werkzame bestanddelen dan alkaloïden: cantharidine in Spaanse Vlieg: gravimetrisch; podofylline: gravimetrisch; schildklierpoeder: jodiumgehalte. Deze uitgave kende ook monografieën met gehalte-eisen zonder een bepalingmethode, zoals voor kininezouten. Opvallend is de titratie van kina-extracten in water-spiritueus milieu, de eerste keer dat dit medium werd toegepast in een Nederlandse farmacopee.

Om de ontwikkeling in de volumetrie te tonen, volgt het overzicht van de gehaltebepalingen van zuivere alkaloïden- en zouten, opgenomen in de uitgaven van 1940 en 1966 (tabel 8.8.).

Tabel 8.8. Gehaltebepalingen van alkaloiden en -zouten in zuivere vorm in NP5-2 en NF6-2

Benaming	NP5-2 (1940)	Oplosmiddelen	NF6-2 (1966)
Atropinesulfaat	Met alkali op sulfaat	Met toevoeging van chloroform	Uitgeschudde base opl in zuur en terugtitreren (nagenoeg) identiek aan NP5-2
Cocainehydrochloride	Met alkali op chloride	In water en spiritus 1:3	(nagenoeg) identiek aan NP5-2
Codeïnehydrochloride	Met alkali op chloride	In gelijke delen water en spiritus	Met zuur in spiritus en water 1:10
Efedrine	Geen monografie		(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Efedrinehydrochloride	Met zilver op chloride	In water	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Emetinehydrochloride	Met alkali op chloride	Met toevoeging van chloroform	Geen monografie
Ethylhydrocupreïnehydrochloride	Met alkali op chloride	In spiritus en water 3:2	Geen monografie
Ethylmorphinehydrochloride	Met alkali op chloride	In spiritus en water 3:1	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Fysostigminesalicylaat	Met alkali op chloride	Met toevoeging van chloroform	Geen monografie
Fysostigminesulfaat	Met alkali op sulfaat	Met toevoeging van chloroform	Met alkali op bromide en enig chloroform
Homatropinehydrobromide	Met alkali op bromide	In water	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Kindinesulfaat	Met alkali op sulfaat	In sterke spiritus en chloroform 2:1	Terugtitratie na oplossen in sterke spiritus
Kinine	Terugtitratie met alkali	In sterke spiritus en zuur 1:4	Als kininesulfaat
Kininebisulfaat	Geen monografie		Terugtitratie na oplossen in sterke spiritus
Kinine-ethylcarbonaat	Geen monografie		Met alkali op bromide in sterke spiritus
Kininehydrobromide	Geen monografie	In water	Geen monografie
Kininehydrochloride	Met alkali op chloride	In sterke spiritus en chloroform 2:1	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Kininesulfaat	Met alkali op sulfaat	In sterke spiritus + zuur 1:4 na splitsing	Geen monografie
Kininetannaat	Terugtitratie met alkali	In water onder krachtig schudden	Als NP-5 met toevoeging van chloroform
Morfinehydrochloride	Met alkali op chloride	In kokend water met 1 g NaCl	Geen gehaltebepaling
Narceïnehydrochloride	Met alkali op chloride	In gelijke delen water en spiritus	Meer spiritus, verder identiek aan NP5-2,
Narcotinehydrochloride	Met alkali op chloride	In gelijke delen water en spiritus	In gelijke delen water en spiritus
Papaverinehydrochloride	Met alkali op chloride	In warm, neutraal water	In 2 ml water, 4 ml spiritus, 8 ml chloroform
Pilocarpinehydrochloride	Met alkali op chloride	In sterke spiritus en water 2:3	In 2 ml water, 4 ml spiritus, 8 ml chloroform
Pilocarpinenitraat	Met alkali op nitraat	In sterke spiritus en water 2:3	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Scopolaminehydrobromide	Met alkali op bromide	Met toevoeging van chloroform	In ruim water en chloroform 4:1
Strychninenitraat	Met alkali op nitraat	In water	Als NP-5, met water en spiritus 3:1
Thebainehydrochloride	Met alkali op chloride	In gelijke delen water en spiritus	Geen monografie
Tropacocainehydrochloride			

In de Vierde uitgave hebben alleen ethylmorphinehydrochloride en tropacocainehydrochloride een kwantitatieve bepaling, in beide gevallen in water en chloroform als medium.

Deze opsomming laat zien dat de volumetrische bepaling bericht was op het onwerkzame tegen-ion van het alkaloïdezout, alsmede het gebruik van organische oplosmiddelen. Ook de bepalingen van zwak-alkalische synthetische geneesmiddelen (zie tabel 8.9.) toonden hetzelfde beeld, namelijk dat in het geval van een base-zuurrest-verbinding de bepaling veelal plaats vond op de onwerkzame zuurrest en niet op het werkzame bestanddeel, de base. Dat gaf discussie met farmacopee-autoriteiten van andere landen, die, ondanks grotere bewerkelijkheid, om principiële redenen kozen voor de bepaling van het actieve principe⁵³².

Tabel 8.9. Gehaltebepaling van zwak-alkalische, synthetische geneesmiddelen in NF6-2

Amfetaminesulfaat	Blokkade aminogroep met formaldehyde, titratie met alkali
Dexamfetaminesulfaat	Blokkade aminogroep met formaldehyde, titratie met alkali
Difenhydraminehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Fenothiazine	Geen gehaltebepaling
Fenylefrinehydrochloride	Na toevoegen kaliumbromide titreren met kaliumbromaat
Histaminefosfaat	Geen gehaltebepaling
Hydrocodonbitartraat	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Hydrocodonhydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Isoprenalinesulfaat	Geen gehaltebepaling
Lidocainehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Methylamfetaminehydrochloride	Titratie met zilvernitraat op chloride
Nafazolinenitraat	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Neostigminebromide	Destillatie van base, opvangen in zuur, terugtitratie
Neostigminemethylsulfaat	Destillatie van base, opvangen in zuur, terugtitratie
Oxychinolinesulfaat	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Pethidinehydrochloride	Titratie met zilvernitraat op chloride
Piperazine-adipaat	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Procainehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Pyranisaminehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Tetracainehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Trihexyfenidolhydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden
Tripelennaminehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloïden

De Zesde uitgave bevatte ook monografieën van alkaloïden en zouten ervan die niet in eerdere uitgaven waren opgenomen. Te noemen zijn: arecoline hydrobromide (voor veterinair gebruik), lobeline hydrochloride, ergotaminetartraat en ergometrinemaleaat. De bepaling van het gehalte van arecoline week niet af van het patroon hierboven geschetst; lobeline kreeg geen gehaltebepaling. Daarentegen toonde de analyse van de secale-alkaloïden een wezenlijk vernieuwende aanpak van de bepaling van het gehalte. Naast de specifieke rotaties

⁵³² Os, D. van, "De internationale Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 86 (1951) 685

van ergometrinemaleaat en ergotaminebase, werden nu ook de extincties bij een golflengte van 550 nm opgegeven van het derivaat van deze stoffen met dimethylaminobenzaldehyde⁵³³.

Als afsluiting van de paragraaf met statistische informatie volgt een samenvattende tabel met het overzicht van de aantallen kwantitatieve bepalingen in achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee (tabel 8.10.).

Uit de tabellen met getallen blijkt dat het aantal bepalingen in de loop van de twintigste-eeuwse uitgaven een sterke toename vertoonde, ook het assortiment bepalingen en de complexiteit ervan nam toe. Biologische meetmethoden werden opgenomen, maar konden niet in de apotheek worden uitgevoerd. Instrumentele analysemethoden werden, op een enkele uitzondering na, evenmin opgenomen in de farmacopee. Daarentegen vonden relatief eenvoudige complexometrische titraties opvallend genoeg nog geen ingang.

Het meest indrukwekkend is de toename van het kwantitatieve onderzoek in de achtereenvolgende uitgaven, van 1 pct naar 60 pct van de monografieën. Zelfs bij vergelijking van de uitgaven van 1915 en 1966, een periode van vijftig jaar, is er nog een viervoudige toename waar te nemen.

Tabel 8.10. Aantallen en soorten kwantitatieve bepalingen in achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee

Soort methode	Principe	NA2	NP3	NP4	NP5	NF6
		1871	1889	1915	1940	1966
Fysische meetmethode	Draaiing; s.g.; spectrum				13	30
Gravimetrie	Wegen	3	20	28	46	54
Acidimetrie	Zuur-basereactie	-	4	18	42	87
Alkalimetrie	Zuur-basereactie	-	9	26	93	111
Bromometrie	Redox	-	-	-	14	34
Jodometrie	Redox	-	15	15	34	48
Permanganometrie	Redox	-	2	5	6	3
Mercurimetrie	Neerslag (complex)	-	1	1	1	9
Argentometrie	Neerslag (complex)	-	3	8	21	40
Cerimetrie	Redox	-	-	-	-	5
Biologische waardebepaling	Fysiologisch effect	-	1	1	8	19
Methoxy-bepaling						1
Totalen		3	55	102	278	441
Aandeel in totaal		< 1%	10%	15%	39%	60%
Op aantal monografieën		636	527	660	711	736

⁵³³ Volgens een naderhand aangebrachte verbetering in de tweede druk van de Zesde uitgave.

8.6. Samenvatting van het hoofdstuk onderzoek van geneesmiddelen

Onder invloed van de wetenschappelijke vorderingen in de fysische en analytische scheikunde nam het onderzoek naar de kwaliteit van geneesmiddelen sterk toe. De achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee weerspiegelden dit in zo sterke mate dat de indruk kon ontstaan dat de farmacopee voornamelijk een analyseboek is. Bij de keuze van de methoden werd in rekening gehouden met faciliteiten van de apotheek. Gaandeweg bleek het onontkoombaar ook niet in de apotheek toepasbare methodieken in te voeren, zoals biologische waardebepalingen. Het analytisch instrumentarium van de apotheek bleef als regel beperkt tot balansen, oven voor de gravimetrie, microscoop, refractometer, polarimeter en glaswerk voor de volumetrie. Evenwel werden de beschikbare, eenvoudige hulpmiddelen op vernuftige wijze toegepast.

9. Bereiding van geneesmiddelen

9.1. Inleiding

Bereidingen vormen de kern van de farmacopee. Dat lijkt met de meerderheid aan monografieën die gaan over het onderzoek van geneesmiddelen een overschatting. Toch is het bereiden van geneesmiddelen en met name het formuleren van voorschriften ervoor van oudsher de reden om farmacopees te ontwerpen en bindend te verklaren. In dit hoofdstuk komen bereidingen vooral aan de orde om de ontwikkelingen in de wetenschap na te gaan van Nederlandse farmacopees uit de eerste helft van de negentiende tot halverwege de tweede helft van de twintigste eeuw.

De natuurwetenschappen die veel invloed hebben gehad op de artsennijbereidkunst zijn vooral de fysische chemie en wat betreft gesteriliseerde geneesmiddelen ook de microbiologie en de fysiologie. De betekenis van de fysische chemie voor het onderzoek van geneesmiddelen werd reeds belicht in voorgaande hoofdstukken. Voor bereidingen zijn vooral relevant de onderdelen osmose, colloïdchemie en grensvlakverschijnselen zoals adsorptie en oppervlaktespanning. Voor het steriliseren van geneesmiddelen komen daar nog bij thermodynamica en faseleer. Snelders⁵³⁴ schreef in zijn artikel over de toepassing van de fysische scheikunde op de medische wetenschappen vooral over de betekenis voor de geneeskunde. Hij noemde daarbij het vele malen herdrukte leerboek van de Utrechtse hoogleraar Kruyt *Inleiding tot de fysische chemie, de colloïdchemie in het bijzonder voor biologen en medici*⁵³⁵. Farmacie had hier zeker ook bij kunnen staan voor zover het om biofysische principes ging. De grondslagen van de analyse komen namelijk in het genoemde boek nauwelijks aan de orde. Voor het begrip van osmose en isotonie, evenals de ionenleer vormde het evenwel een prima inleiding. In 1926 verscheen de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*, ongeveer gelijktijdig met het voornoemde leerboek van Kruyt. Het boek kan dus goed dienen bij de vergelijking van de stand van de wetenschap en de voorschriften van de farmacopee.

In § 1.4.2. van dit proefschrift zijn drie typen bereidingen gedefinieerd. Onder scheikundige bereiding wordt verstaan de bewerking waarbij twee of meer stoffen bijeen

⁵³⁴ Snelders, H.A.M., "De toepassing der fysische scheikunde in de medische wetenschappen", *Gewina* 16 (1993) 18-35

⁵³⁵ Kruyt, H.R., *Inleiding tot de fysische chemie, de colloïdchemie in het bijzonder voor biologen en medici* (Amsterdam: Paris ¹1924, ³1926)

worden gebracht om een reactie tussen de bestanddelen op gang te brengen met het doel een of meer nieuwe stoffen te laten ontstaan. In deze definitie zijn fysieke bewerkingen als isolering, zuivering, destillatie, verdunnen en oplossen inbegrepen. In de vroege uitgaven van de farmacopee stonden veel van dergelijke bereidingen beschreven, in latere ontbreken ze vrijwel geheel.

Farmaceutische bereidingen hebben niet tot doel nieuwe stoffen tot stand te brengen, maar een stabiel product samen te stellen in een vorm die geschikt is om in te nemen of toe te dienen aan de patiënt of gebruiker. Tussenproducten en halffabricaten vallen ook onder deze definitie. De term galenische bereiding wordt in navolging van Goddijn⁵³⁶ gebruikt voor en beperkt tot het maken van extracten, tincturen e.d. van voornamelijk plantaardig materiaal. Monografieën van bereidingen die niet in een van de voorgaande groepen vallen, handelen over sera, orgaanpreparaten, zoals insuline, antibiotica, en door fermentatie verkregen stoffen zoals penicilline. Ook deze worden in het kort gerefereerd, niet zozeer om de methode van bereiding weer te geven, maar om de vraagstukken die verbonden zijn aan het beschrijven van biologische substraten met een onvoldoende bekende samenstelling in kaart te brengen.

Van elk type worden hierna één of meer monografieën nader beschouwd. Het doel van die beschouwing is allereerst na te gaan welke wetenschappelijke vorderingen waar te nemen zijn, vervolgens welke factoren het bereiden van geneesmiddelen hebben beïnvloed en tenslotte welke wezenlijke veranderingen zich hebben voorgedaan bij de bereiding van geneesmiddelen.

De volgende monografieën worden als vertegenwoordiger van hun type nader beschouwd.

Chemische monografieën:

- Water
- Antimoontrisulfide en -oxide
- Basisch bismutnitraat
- Ferrolactaat
- Blauwzuuroplossing

Galenische monografieën:

- Extracten

Farmaceutische monografieën:

- Steriele geneesmiddelen
- Tabletten
- Enkele hulpstoffen

⁵³⁶ Goddijn, W.A., "Farmacognosie" in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie, zesde deel* (Amsterdam: ENSIE 1949), 606

9.2. Chemische monografieën

9.2.1. Algemeen

De twintigste-eeuwse uitgaven markeren het omslagpunt van de scheikundige bereiding in de apotheek naar inkoop van gereed product van chemische substanties. In de negentiende-eeuwse farmacopees nam het aantal dergelijke voorschriften af van ongeveer honderd tot minder dan twintig⁵³⁷. De navolgende tabel biedt nader inzicht over het verloop in de twintigste eeuw. In de Vierde uitgave stonden 14, in de Vijfde uitgave 8 scheikundige bereidingen. In de Zesde uitgave waren geen scheikundige bereidingen opgenomen.

Tabel 9.1. Anorganisch-chemische bereidingen in NP4, NP5 en NF6

Benaming	NP4-2	NP5-2	NF6-2
Aluminiumacetotartraat	B	N	N
Basisch bismutnitraat, niet uitgewassen	B	N	N
Basisch bismutnitraat, uitgewassen	B	S	S
Bruismagnesia	B	B	S
Calciumfosfaat	B	S	S
Fowler's vloeistof (arsenigzuur)	B	B	O
Ferripyrofosfaat met ammoniumcitraat	B	B	N
Ferri- en ammoniumchloride	B	B	S
Ferri- met ammoniumcitraat	N	B	S
Geel mercurioxide	B	B	S
Mercuri-ammoniumchloride	B	B	S
Mercuriodide	B	S	N
Staalpoeder (Crocus martis)	B	B	N
Uitgedroogd kaliumaluminiumsulfaat	B	S	N
Verdunningen van zuren en logen	B	O	O

(B=bereiding; S=stofbeschrijving; O=oplossing beschreven; N=niet opgenomen)

9.2.2. Water

Water is de belangrijkste stof in de natuur en naar het lijkt overvloedig voorhanden. Voor het bereiden van geneesmiddelen moet water aan een bepaalde, voldoende zuivere, kwaliteit voldoen, die juist niet zonder meer beschikbaar is. Heden ten dage wordt water voor de bereiding van geneesmiddelen verkregen door destillatie, demineralisatie of omgekeerde osmose. In 1851 schreven de samenstellers van de *Nederlandsche Apotheek* over water voor farmaceutisch gebruik:

‘Men neme: Regenwater, zoo veel als noodig is. Hale dit over, op eenen behoorlijken graad van warmte, en zette dit voort, tot dat bijna de geheele hoeveelheid in dampen

⁵³⁷ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 148

is opgeheven; men verzamele deze en verdigte ze door het aanwenden, van koude in dier voege, dat met dezelve geen vreemde lichamen kunnen worden vermengd en drage tegelijk zorg dat het eerste gedeelte van het opgevangene water, ten bedrage van het achtste gedeelte der hoeveelheid regenwater, die aangewend is geworden, worde weggeworpen. Tot artsensijbereidkundig gebruik moet het aldus gezuiverde water geheel onzijdig zijn, helder, kleurloos, reukeloos en smakeloos, en na uitdampen niets overlaten; (. . .) lichamen, die verwantschap tot het koolzuur bezitten, behoort het water over kalk te zijn overgehaald, ten einde alle koolzuur uit hetzelfde te verwijderen. Door lang voortgezette koking kan zelfs de dampkringslucht uit hetzelfde verdreven worden. Indien het regenwater ammonia bevat, hetgeen dikwijls plaats heeft, moet hetzelfde, bijaldien dit schadelijk zou kunnen zijn, door het met een weinig zwavelzuur over te halen, daarvan bevrijd worden⁵³⁸.

Water wordt in deze farmacopee als chemisch zuivere stof gedefinieerd en, consequent volgens de systematiek van de indeling van deze uitgave van de farmacopee, beschreven bij de samengestelde stoffen, namelijk bestaande uit waterstof en zuurstof, onder de paragraaf oxiden. Om het verschil met gewoon water aan te geven is de titel van deze monografie ‘gezuiverd water’, met als synoniemen ‘overgehaald water’, ‘aqua depurata’ en ‘aqua destillata’.

Het valt op dat de bewerking tot gezuiverd water begint bij regenwater. In die tijd bestond er geen waterleiding. Amsterdam was de eerste stad die een, door particuliere actie ontstane, waterleiding kreeg. Rotterdam had in 1875 de primeur van een waterleiding die door de gemeentelijke overheid werd geëxploiteerd⁵³⁹. Na 1880 nam de belangstelling van gemeenten voor een drinkwatervoorziening sterk toe, bijvoorbeeld Gouda in 1883⁵⁴⁰.

Voor die tijd werd water opgepompt uit grondwater, geschept uit oppervlaktewater, grachten en sloten, of via goten opgevangen in de regenton. Geen van deze soorten water was zonder risico voor de gezondheid. Aan het gebruik van regenwater kleefde relatief gezien de minste problemen, maar door de opvang via loden goten, loste er met koolzuurrijk water, aantoonbare sporen lood in op⁵⁴¹. Bronwater stond goed aangeschreven, denk aan het brouwen van bier, maar water uit de veelal sterk verontreinigde sloten en grachten was een bron van onheil⁵⁴².

De Tweede uitgave van de farmacopee uit 1871 beschreef twee kwaliteiten van water. De korte monografie over ‘gewoon water’ (Aqua communis) bevat de volgende tekst:

⁵³⁸ *Nederlandsche Apotheek* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 240

⁵³⁹ Lintsen, H.W. (red.), *Geschiedenis van de techniek in Nederland. De wording van moderne samenleving 1800-1890 I* (Zutphen: Walburg Pers 1992), 30

⁵⁴⁰ Timmer, H., “Drinkwater in Gouda tot 1945”, *Tidings* (2017) 114-126

⁵⁴¹ Lintsen, H.W. (red.), *Geschiedenis van de techniek in Nederland. De wording van moderne samenleving 1800-1890 III* (Zutphen: Walburg Pers 1993), 214

⁵⁴² Bruggemans, K., “Water, bron van leven en dood”, *MENS* (april 1993) 3-11

‘Regenwater- of rivierwater, dat volkomen helder, kleur-, reuk- en smakeloos is. Door zwavelwaterstof of zwavelwaterstof-zwavelammonium mag het niet troebel of gekleurd worden.’

De extra reactie was bedoeld om lood en andere schadelijke metalen uit te sluiten. Daarnaast stond ‘gedestilleerd water’ beschreven. Aan de destillatie moest een chemische bewerking van gewoon water met kaliumpermanganaat en aluinaarde voorafgaan. Het daarna door destillatie verkregen water moest met chemische reacties onderzocht worden op de afwezigheid van verontreinigingen.

In 1889 verscheen de Derde uitgave die beschreef dat gewoon water afkomstig is uit regenwater, water van openbare drinkwaterleidingen en water van andere oorsprong. Dit laatste water alleen voor zover het aan met chemische reacties vast te stellen eisen voldeed. Alle waterkwaliteiten moesten daarnaast ook nog aan een reeks eisen voldoen, die nader omschreven werden.

De redactie van het *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie*, vermoedelijk Wefers Bettink, leverde in 1890 commentaar op de nieuwe monografie van ‘Gewoon water’⁵⁴³:

Aqua communis.

‘Men had kunnen volstaan de eischen van zuiverheid op te geven; want waarom het gebruik van regenwater met een ammoniakgehalte, en leidingwater van meer dan 500 milligram vaste stof per liter wel toegelaten wordt, daarentegen zuiver bronwater (het water uit diepere aardlagen bevat dikwijls een spoor NH_3 , maar kan overigens van uitstekende hoedanigheid zijn) met eenzelfde gehalte aan vaste stoffen geweerd moet worden, is ons niet recht duidelijk.’

‘De eisch van ‘zacht water’ (regen- of rivierwater Ed. II) wordt niet meer streng vastgehouden, want ook leidingwater kan hard zijn; daarentegen is die omtrent een gehalte aan organische stoffen veel scherper, terwijl een zeer gevoelige reactie wordt opgegeven om zware metalen aan te wijzen.’

De auteur zag zich op zijn wenken bediend, want bij ‘gedestilleerd water’ was geen bereidingsmethode meer beschreven. De monografie vermeldde slechts reacties ter vaststelling van de kwaliteit. Wel is het opmerkelijk aan het einde van deze monografie het volgende voorschrift te lezen: ‘Ter bereiding van oplossingen voor subcutane injectiën, worde het Water telkens vooraf gekookt.’ De redacteur Wefers Bettink (?) gaf als commentaar op dit voorschrift:

‘Stelt men den eisch dat ter bereiding van oplossingen voor subcutane injectiën, het water telkens vooraf worde gekookt, dan zou ook voorgeschreven moeten zijn dat

⁵⁴³ Redacteur, “Aqua communis”, *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 23 (1890) 5

zulke oplossingen moeten afgeleverd worden in glazen stopflesschen, die gedurende zekeren tijd bij 100° zijn verhit.’

Deze zinsnede en het commentaar erop krijgen nadere aandacht bij de bespreking van de algemene monografie over gesteriliseerde geneesmiddelen.

Van der Burg, lid van de farmacopee-commissie, reageerde in het *Pharmaceutisch Weekblad*⁵⁴⁴ als volgt op de kritiek van zijn vakbroeder:

‘*Aqua communis*. Waarom het gebruik van regenwater met een ammoniakgehalte en waarom leidingwater met meer dan 500 mG. vaste stof per Liter wel toegelaten wordt, daarentegen zuiver bronwater met eenzelfde gehalte aan vaste stoffen geweerd moet worden, is der Redactie niet recht duidelijk. Ook het artikel „*Aqua communis*” heeft der Commissie veel zorg en moeite veroorzaakt en tot telkens gewijzigde redactiën aanleiding gegeven; met tal van overwegingen moest rekening gehouden worden en wel allereerst met de verschillende soorten van drinkwater, die in ons land gebruikt worden, daar deze toch in de voornaamste plaats voor het gebruik als gewoon water in aanmerking zouden komen. Terwijl men in Zeeland nog hoofdzakelijk van regenwater en in sommige hoofdplaatsen van leidingwater — afwisselende tusschen duin-, rivier- en meerwater — gebruik maakt, zijn het elders welputten en ook wateren van verdachten oorsprong die in de vereischte behoefte voorzien. Regenwater dat met zorg is opgevangen en met geen metalen in aanraking was, is in den regel vrij zuiver. Komt er al eenige ammonia in voor, die hoeveelheid zal toch gering en niet van dien verdachten oorsprong zijn, welke aan het water, dat met den bodem in aanraking kwam, zijn ammoniagehalte mededeelt.

Leidingwateren zijn meestal vooraf en herhaaldelijk zoowel kwalitatief als quantitatief onderzocht, alvorens er de keuze toe bepaald werd. In die onderzoeken heeft men reeds zekere waarborgen voor de deugdelijkheid vooral ook, omdat bij de beoordeeling der meerdere of mindere geschiktheid voor het beoogde doel, bepaling van vaste stof en ammonia belangrijke factoren zijn.

Gewoonlijk zal ook leidingwater, zoo al dan toch slechts sporen ammonia en minder dan 500 milligr. vaste stof p/L. bevatten. Met, de overige watersoorten, als drinkwater in gebruik, is het geheel anders gesteld; de samenstelling dezer loopt zeer uiteen, zoodat het noodzakelijk werd geoordeeld, wilde men ook deze als *Aqua communis* in de apotheek gebruiken, voor ammoniagehalte en vaste stoffen zekere grenzen te stellen, zoodat men dus niet zijn toevlucht zoude nemen tot het eerste het beste put- of welwater dat onder het bereik lag. Men had kunnen volstaan, zegt de Redactie, met alleen de eischen van zuiverheid op te geven. De Pharmacopee heeft het voorzichtiger geoordeeld dit niet te doen, inzonderheid met het oog op leidingwater, waarvan het

⁵⁴⁴ Burg, A.E. van der, “Opmerkingen omtrent de kritiek op de Nederlandsche Pharmacopee 3^e uitgave door het Nederlandsche Tijdschrift voor Pharmacie enz.,” *Pharmaceutisch Weekblad* 26 (1890), nr. 40 bijvoegsel

gehalte aan vaste stoffen door bijzondere omstandigheden, z. a. b. v. in Friesland door den verschillenden stand van het boezemwater, den gestelden grens een enkele maal zoude kunnen overschrijden, en het toch niet aangaat, in dit geval het gebruik van een ander water als „Aqua communis” te verlangen. Als regel toe te laten een water dat meer dan 500 m.G. per Liter bevat, zoude, ook met het oog op het gebruik van aqua communis ter extract-bereiding, minder wenschelijk zijn.

Aqua destillata. Nu de eisch gesteld is, dat ter bereiding van oplossingen voor subcutane injectiën, het water telkens vooraf moet gekookt worden, meent de Redactie, dat dan ook zoude moeten voorgeschreven zijn, dat zulke oplossingen moeten afgeleverd worden in glazen stopflesschen die gedurende zekeren, tijd bij 100° zijn verhit. Ook al ware dit voorgeschreven, dan nog had men geen absolute zekerheid dat zich geen lagere organismen in de oplossing zouden ontwikkelen; voor dit doel zoude men heel wat strenger eischen moeten stellen, die in de praktijk belangrijke bezwaren zouden ontmoeten. 't Is juist weder met die praktijk, dat men moet te rade gaan en bedenken de waarheid der spreuk: „Le mieux est l'ennemi du bien”. Worden ook kurk en fleschje vooraf met het kokend water in, aanraking gebracht en omgespoeld, dan zal de deugdelijkheid der oplossing stellig van véél langer duur zijn, dan z. i. die thans wordt afgeleverd⁵⁴⁵.

Met ingang van de Vierde uitgave vond een kleine maar belangrijke wijziging plaats. De titel van de monografie die eerder 'Gedestilleerd Water' werd genoemd, kreeg de naam 'Water'. De benaming van 'Aqua destillata' werd op overeenkomstige wijze omgezet in 'Aqua'⁵⁴⁶. Het te gebruiken water voor de bereiding voor geneesmiddelen werd derhalve als regel door destillatie verkregen water.

Van der Wielen gaf daarop in 1933 als toelichting in zijn leerboek Schröder-van der Wielen, dat water liefst gedestilleerd moet zijn om chemische reacties in bereidingen te vermijden⁵⁴⁷. Gewoon water bleef overigens wel beschreven in alle volgende uitgaven, met een verwijzing naar leiding- en drinkwater, aangevuld met enkele reacties om de kwaliteit te vast te stellen. Bereidingsmethoden werden niet meer vermeld. Toch werden de bereidingswijze in de jaren na de Tweede Wereldoorlog weer actueel. Naast destillatie kwamen demineralisatie en omgekeerde osmose in zwang. De Zesde uitgave beschreef de kwaliteit van water uitsluitend in chemische termen. Dat leek toepassing bij de bereiding van gesteriliseerde geneesmiddelen mogelijk te maken. Met name omgekeerde osmose, gevolgd door diepte- en membraanfiltratie, werd voor de bereiding van water in de grootfabricage, om reden van energiebesparing en ruimte, reeds toegepast. Niet-Europese farmacopees

⁵⁴⁵ Deze gedachtewisseling is om twee redenen uitvoerig weergegeven, allereerst om regionale verschillen in de watervoorziening te illustreren, daarnaast ook omdat het een van de zeldzame momenten was dat een commissielid reageerde op commentaar van buiten de commissie.

⁵⁴⁶ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 40

⁵⁴⁷ Schröder, M.J., P. van der Wielen, *Leerboek der recepteerkunde* (Groningen: Wolters ⁸1933), 494, 569

stonden het gebruik ervan wel toe, onder het stellen van officiële eisen van Good Manufacturing Practice. In hoeverre de genoemde nieuwe technieken toelaatbaar waren voor de bereiding van steriele geneesmiddelen bleef echter wel een strijdpunt. De Achtste uitgave uit 1978 definieerde een aparte kwaliteit van water voor dit doel in een aparte monografie ‘water voor injecties’, bereid door destillatie. Verbonden aan dit technische vraagstuk werd de vraag naar de wettelijke handhaafbaarheid van farmacopee-eisen, die inmiddels ook voor de industrie golden, weer actueel. Zoals in § 3.2. is beschreven had de Nederlandse wetgeving daar lange tijd niet adequaat in voorzien.

9.2.3. Antimoonsulfide en -oxide

Het belang van deze chemische, destijds in de apotheek bereide, stof is thans nihil, maar was in het verleden inzet van nauwgezette overheidsvoorschriften en toezicht van artsen bij het bereidingswerk van apothekers. Om historische redenen kan een dergelijke stof daarom niet ontbreken in een hoofdstuk over bereidingen. Het is namelijk een voorbeeld van chemische bereidingen met droge hitte, niet met water, die toentertijd in meerderheid voorkwamen. Rakhorst beschreef hoe in 1747 deze stof, onder de naam Kermes minerale op recept van enkele artsen, die in afwijking van de bestaande afspraak het voorschrift van Gaubius volgden, in Den Haag leidde tot een hooglopend conflict tussen artsen en apothekers⁵⁴⁸. Antimoonverbindingen zijn wegens hun prikkelende werking op slijmvliesen volgens Stokvis⁵⁴⁹ in gebruik geweest als braakmiddel, maar wegens giftigheid uit het geneesmiddelenarsenaal verdwenen.

De *Nederlandsche Apotheek* van 1851 beschreef de bereiding, samengevat, als volgt:

‘Zuiver antimoon en zwavel na verfijnen en mengen in een gloeiende kroes samensmelten, daarna enig droog keukenzout toevoegen en verder gaan met samensmelten. Na bekoelen wordt het gevormde antimoonsulfide afgezonderd van het restant van metallisch antimoon. Daarna wordt droog natriumcarbonaat toegevoegd, gemengd met het antimoonsulfide, gegloeid in een Hessische kroes tot smelting optreedt. De geheel gesmolten massa wordt uitgegoten in een stenen mortier en na bekoelen tot poeder verwreven. Daarna wordt een uur lang gekookt met een oplossing van soda, waardoor zich een rood poeder, de kermes, afscheidt, dat wordt afgefilterd. Deze bewerking wordt een aantal keren herhaald. Het verkregen poeder moet in glazen, zwarte flessen worden bewaard⁵⁵⁰.’

⁵⁴⁸ Rakhorst, W., *Kermes minerale, conflictstof voor apothekers en medicinae doctores in Den Haag (1747)* (Scriptie) (Amsterdam: Repositorium Vrije Universiteit 2010)

⁵⁴⁹ Stokvis, B.J., *Voordrachten over geneesmiddelen* (Haarlem: Erven Bohn ³1906), II, 103

⁵⁵⁰ *Nederlandsche Apotheek* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 268

De Tweede uitgave nam dit preparaat eveneens op met een ongeveer gelijke bereidingswijze. Daarna werd het middel kennelijk obsoleet verklaard en verdween het uit de farmacopee.

9.2.4. Basisch bismutnitraat

In tegenstelling tot de voorgaande antimoonverbinding is de bereiding van basisch bismutnitraat een goed voorbeeld van een chemische reactie in waterig milieu⁵⁵¹. Het preparaat was een veel gebruikt middel bij maagkwalen. De monografieën vertoonden een sterk verloop van inhoud met uiteenlopende bereidingswijzen. In de twintigste eeuw veranderden ze in een voorschrift voor onderzoek in plaats van bereiding. Dit geneesmiddel is in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee van een monografie voorzien, en leent zich daarom voor bespreking (zie § 10.3).

9.2.5. Ferrolactaat

De *Nederlandsche Apotheek* (1851) beschreef eveneens een bereidingsmethode die kenmerkend was voor een wat in die dagen een nieuwe aanpak genoemd mocht worden, een combinatie van gisting, een fermentatieproces, en chemische behandeling.

‘NA1: Men neme koemelk, welke zuur begint te worden, 24 delen; melksuiker één; ijzervijlsel één deel; Men trekke deze gedurende eenige dagen op eene warmte van 30o – 40o, totdat er geen waterstofgas meer ontwikkeld wordt. Men voege er dan eene nieuwe hoeveelheid melksuiker bij en zette trekking voort, zolang er nog waterstof ontwijkt. Wanneer het ijzer bijna verdwenen is, onderhoude men de trekking, en doe het mengsel koken en zijge het nog kokend en zoo spoedig mogelijk door, zoodat men de vloeistof in eene flesch opvangt, welke onmiddellijk na de doorzijging toegesloten moet worden. Na de bekoeling ontstaan er kristallen, die gedurende vele dagen gevormd worden en zich afzetten. Men verzamele deze, wassche ze met water af, en drooge ze zoo snel mogelijk, op eene warme plaats, tusschen vloeipapier. Men beware ze in goed gesloten flesschen. Het melkzuur ijzeroxydule, op deze wijze bereid, is, hoewel niet zuiver, tot geneeskundig gebruik toch volkomen geschikt⁵⁵²’

Ferrolactaat⁵⁵³ stond opgenomen in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee, in de Eerste uitgave (1851) met de bereidingswijze van het chemische preparaat. Verlaan⁵⁵⁴ ging uitvoerig op deze bereiding in. Daaruit zou afgeleid mogen worden dat apothekers eind negentiende eeuw deze stof nog steeds zelf bereidden. Schoorl schreef in 1929 over dit geneesmiddel:

⁵⁵¹ Zie ook § 10.2. voor het analytisch onderzoek.

⁵⁵² *Nederlandsche Apotheek* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 404

⁵⁵³ Zie § 8.5.2.1. voor de analyse van ferrolactaat.

⁵⁵⁴ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (’s-Gravenhage: IJkema I:1893), 479-482

‘Vroeger werd wel ferrolactaat gemaakt door wei aan melkzuurgisting te onderwerpen en de zure vloeistof met ijzerpoeder te laten reageren. Dit preparaat was verre van zuiver. Tegenwoordig verkrijgt men gemakkelijk een zuiverder preparaat door uit te gaan van technisch melkzuur en hierin ijzerpoeder op te lossen of door het met ferrocarbonaat te neutraliseren⁵⁵⁵’.

De toelichting op het onderzoeksvoorschrift van ferrolactaat is te vinden in § 8.5.2..

9.2.6. Blauwzuuroplossing

In de Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1958) stond de bereiding van blauwzuur-oplossing beschreven, in de Vierde uitgave (1905) eveneens, maar als ‘verdund blauwzuur’, zonder bereidingsvoorschrift, in beide gevallen even sterk.

‘Blauwzuuroplossing bevat 2,00 pct waterstofcyanide (HCN, Mol Gew. 27,01) in water. Bereiding: Breng in een fractioneerkolf, welke voorzien is van een scheitrechter en verbonden is aan een koeler, waarvan het uiteinde wordt geplaatst in ongeveer 50 ml Water⁵⁵⁶, 20 g, tot grof poeder gebracht, kaliumferrocyanide en 40 ml water. Voeg langzaam toe een bekoeld mengsel van 10 g Zwavelzuur en 10 ml Water. Verhit de kolf voorzichtig, totdat de inhoud nagenoeg droog is geworden. Bepaal het waterstofcyanidegehalte van het destillaat en verdun met een voldoende hoeveelheid Water^{557 558}’.

De reden om deze chemische bereiding te beschrijven is allereerst om te tonen dat dit type ook nog in de Zesde uitgave voorkwam, zij het slechts in beperkte aantallen. Een ander voorbeeld had kunnen zijn de bereiding van Burowwater uit aluin en loodacetaat. Belangrijker motief om dit preparaat te uit te kiezen was dat de bereiding van cyaan houdende oplossingen de stoot gaf tot het kwantitatief-analytische onderzoek van geneesmiddelen. Een cyaan houdende oplossingen die reeds in de achttiende eeuw in zwang was Aqua Laurocerasi, laurierkerswater. Na de ontdekking van blauwzuur werd de oplossing ervan door Magendie beschreven in zijn ‘*Formulaire*’ (zie § 4.3.1.).

Hickel⁵⁵⁹ schreef over de problemen met blauwzuur in Frankrijk in de jaren rond 1820 waar de therapie zeer populair was bij longaandoeningen. De oplossing was onwerkzaam

⁵⁵⁵ Schoorl, N., “Lactas ferrosus” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 181-183

⁵⁵⁶ Het voorschrift uit de NP6-1 schrijft water en zwavelzuur bewust met een hoofdletter. Het verwijst daarmee naar de desbetreffende monografie in de farmacopee.

⁵⁵⁷ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf, 1958), 522

⁵⁵⁸ De hoofdletters van Water, Zwavelzuur en andere stofnamen in de lopende tekst beduiden dat deze stoffen voldoen aan de beschrijving van Water, Zwavelzuur, <Stofnaam> in de farmacopee.

⁵⁵⁹ Hickel, E., *Arzneimittel-Standardisierung im 19. Jahrhundert in den Pharmakopöen Deutschlands, Frankreichs, Grossbritanniens und der Vereinigten Staaten von Nordamerika* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1973), 109-113

door onjuiste bereiding of bewaring of veroorzaakte vergiftiging door te sterk dosering. Al snel kwamen er in de Franse *Codex Medicus* van 1818 drie verschillende bereidingsvoorschriften. Sommige artsen volgden het voorschrift van Magendie met een lager gehalte aan blauwzuur. Het verschil in gehalte tussen de preparaten liep uiteen van 1 tot 5 pct. In 1828 overleden als gevolg van een misverstand tussen arts en apotheker in een Parijs ziekenhuis zeven patiënten, – na rapportage hierover bleken er veel meer slachtoffers in het land te zijn – maar het uitvoeren van gehaltebepalingen, die al in 1822 en 1826 waren gepubliceerd in de *Codex*, bleef om merkenrechtelijke redenen nog vijftig jaar achterwege. Handelspreparaten onder merknaam waren beschermd zodat de samenstelling onbekend bleef. Engeland en Pruisen reageerden daarentegen zeer snel met een officieel voorschrift door het gehalte op 2 pct vast te stellen. De Pruisische farmacopee uit 1827 nam voor de drie opgenomen blauwzuurpreparaten een gravimetrische gehaltebepaling op⁵⁶⁰. In Pruisen was de regel dat de gehalte-eis bindend was, de gehaltebepaling mocht naar professioneel inzicht van de apotheker gekozen worden, tenzij er de farmacopee een analyse-voorschrift gaf, dan was ook de methode bindend. Dat werkte in Pruisen weer remmend op de invoering van een volumetrische analyse, die pas in 1882 de verplichte gravimetrische methode verving. In Groot-Brittannië was de gravimetrische reeds in 1864 door een volumetrische vervangen. Daar bestond de gewoonte dat in plaats van het farmacopee-voorschrift, ook een andere analysemethode toegepast mocht worden⁵⁶¹.

Vanaf het moment dat de blauwzuur-casus zich had voorgedaan werd het gangbaar om kwantitatieve analytische voorschriften op bereidingen met giftige stoffen op te stellen. Daar droeg ook de opkomst van de maatanalyse of volumetrische analyse toe bij, die praktisch hanteerbaarder was dan de gravimetrische analyse.

De uitgaven van Nederlandse farmacopees uit 1851, 1871 en 1889 kenden geen monografie van blauwzuuroplossing. Door de overeenkomst van Brussel uit 1902 inzake de unificatie van de samenstelling van sterk werkzame geneesmiddelen (zie § 3.3.) diende er ook een monografie van blauwzuuroplossing in de Nederlandse farmacopee te komen. Aldus geschiedde in de vierde met een onderzoekvoorschrift en in de Zesde uitgave met een bereidingsvoorschrift, in beide gevallen een 2 pct oplossing. In de Vijfde uitgave stond slechts een verwijzing naar de Brusselse afspraken⁵⁶². Laurierskerswater met de vermelding F.I. stond wel in alle genoemde uitgaven met een kwantitatieve, argentometrische bepaling, nodig om het preparaat in te stellen op 1 promille blauwzuur.

⁵⁶⁰ Schneider, W., *Geschichte der Pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972), 225-227

⁵⁶¹ Hickel, ibidem, 136-138

⁵⁶² *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave, tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij, 1940), XXVIII

9.3. Farmaceutische en galenische bereidingen

De commissie die de *Nederlandsche Apotheek* van 1851 samenstelde, hanteerde, anders dan alle volgende commissies, niet de alfabetische volgorde volgens de officiële Latijnse naam van stoffen en bereidingen, maar een indeling in drie hoofdafdelingen: I ‘Ruwe artsenijsstoffen’, II ‘Scheikundige bereidingen’, III ‘Pharmaceutische bereidingen, gewoonlijk galenische genoemd.’ De inhoudsopgave uit de derde hoofdafdeling is hieronder ter illustratie weergegeven.

Inhoudsopgave ‘Pharmaceutische bereidingen’ in *Nederlandsche Apotheek* 1851

- | |
|---|
| <p>III. Pharmaceutische geneesmiddelen, gewoonlijk Galenische genoemd</p> <p>A. Geneesmiddelen, die door enkel werktuigelijke bewerking worden bereid</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Zamengestelde poeders b. Gezuiverde gomharsen c. Vruchten-merg d. Vette oliën <p>B. Geneesmiddelen, welke door volkomene of gedeeltelijk oplossing bereid worden</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Oplossing door water <ul style="list-style-type: none"> a1. Plantenslijm a2. Plantenmelk a3. Aftreksels en afkooksels b. Oplossingen met azijn c. Oplossingen door wijn d. Oplossingen door wijngeest e. Oplossing door aether f. Oplossing door olie <p>C. Geneesmiddelen, welke verkregen worden door gedeeltelijke oplossing en, verdamping van de daartoe gebezigde vloeistof</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Extracten <ul style="list-style-type: none"> a1. Extracten door uitpersing te bereiden a2. Extracten door weeken in koud regenwater te bereiden a3. Extracten door aftrekken in warm water te bereiden a4. Extracten door weeken in kouden wijngeest te bereiden a5. Extracten door aftrekken in warmen wijn geest te bereiden a6. Extracten door aftrekken met aether te bereiden a7. Extracten door uitkoken met regenwater te bereiden b. Harsen <p>D. Geneesmiddelen met suiker bereid</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Tabletjes b. Conserven c. Electuarium d. Geleiën e. Rob f. Stropen g. Honig en daarmede bereide geneesmiddelen h. Azijn-honig <p>E. Geneesmiddelen die door overhaling bereid worden</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Vlugge oliën b. Welriekende overgehaalde waters c. Geestrijke vochten door overhalen te bereiden <p>F. Tot uitwendig gebruik bestemde geneesmiddelen</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Gezuiverd dierlijk vet b. Zalven c. Pleisters |
|---|

(PV heeft symbolen bij rubricering enigszins bewerkt ter verduidelijking, de oorspronkelijke spelling is behouden)

Tabel 9.2. Bereidingswijzen van extracten in de *Nederlandsche Apotheek* (1851)

I	II	III	IV	V	VI	VII
Uitpersen	Weken	Warm water	Weken	Alcohol	Ether	Uitkoken
Na kneuzen tot moes	Koud regenwater		Koude alcohol			Regenwater
Bilsenkruid	Bruine kinabast	Bittere alantswortel	Bilsenkruid	Kraanogen	Mannetjes	Graswortel
Monnikskappen	Rabarber	Gele bitterwortel (gentiaan)	Monnikskappen	Struikwinde	varenwortel	Kliswortel
Gevlekte scheerling	Opium	Gezegende distel	Gevlekte scheerling	Zee-ajuin	Wormzaad	Bittere kwassia
Gemeen doodkruid	Driebladig ruigbloemkruid	Kamille moederkruid	Wilde salade			Surinaamse wormbast
Gemeen doornappelkruid	Duivenkervel	Aloe	Gemeen doodkruid			Witte wilgenbast
Wilde salade	Witte maltrove	Mirre	Doorn-appelkruid			Bruine kinabast
	Alsem					Bruine kinabast (hard)
	Gemene goudsbloemen					Rode kinabast
	Duizend guldenkruid					Rode kinabast (hard)
	Stinkende gouwe					Ratanhia
	Gemene paardenbloemen					Kaskarille
	Klimmende nachtschade					Verdikte ossegal

Hier is te zien dat farmaceutische en galenische bereidingen als synoniemen van elkaar beschouwd werden. Later werden deze groepen beter onderscheiden. Van der Wielen⁵⁶³ stelde dat het bij galenica gaat om voorschriften bedoeld voor apothekers, terwijl recepteervormen, bedoeld zijn toedieningsvormen, magistrale voorschriften zijn van artsen. In dezelfde lijn definieerde Goddijn⁵⁶⁴ galenische preparaten als uittreksels van simplicia verkregen met vloeistoffen als water en spiritus om extracten, tincturen e.d. te maken met een hoger gehalte aan therapeutisch werkzame bestanddelen en minder ballaststoffen.

9.3.1. Extracten

9.3.1.1. Inleiding

Het maken van extracten behoorde, wellicht meer nog dan het maken van chemische preparaten, eeuwenlang tot de kenmerkende bezigheden in de apotheek. De bronzen vijzel was, naast de van verre zichtbare gaper die buiten de winkel hing, binnen het hoorbaar symbool van de artsenijbereidkunst⁵⁶⁵. Daarin werden de plantaardige simplicia fijngestampt, een bewerking die voor veel geluidsoverlast zorgde. Pas nadat een bepaalde, in de farmacopee vastgelegde graad van fijnheid was bereikt, kon een begin gemaakt worden met het uittrekken van het materiaal met water of een andere vloeistof. Extracten behoren tot de categorie galenische bereidingen en zijn de meest bekende ervan. Vrijwel alle aspecten die van belang zijn bij dit type bereiding komen erbij voor. De algemene monografie is daarom geschikt om als voorbeeld van deze groep bereidingen nader besproken te worden.



Extrau BM 1 en 2.

Ketelset om bij de juiste temperatuur plantaardig materiaal te extraheren. De buitenste ketel bevat water dat op de voorgeschreven temperatuur wordt gebracht, de binnenste ketel het materiaal en de extractievloeistof. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

⁵⁶³ Wielen, P. van der, *De nieuwe Pharmacopee 1906. Algemene beschouwingen en de bereiding der galenische geneesmiddelen* (Dieren: Opwyrd's drukkerij, z.j.), 25

⁵⁶⁴ Goddijn, W.A., "Farmacognosie" in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949), 606

⁵⁶⁵ Wittop Koning, D.A., *Compendium voor de Geschiedenis van de Pharmacie van Nederland* (Lochem Gent: De Tijdstroom 1986), 26, 60

Tabel 9.3. geeft statistische informatie over de aantallen monografieën van galenica die in de opeenvolgende uitgaven van Nederlandse farmacopees staan beschreven.

Een aantal in de tabel 9.3. vermelde type bereidingen kregen in de loop van de tijd een andere benaming, zo kwam tinctuur in de plaats van alcoholische oplossing. Uit de lange lijst zijn de extracten voor nadere beschouwing uitgekozen. Waar nuttig zijn ook aftreksels (infusen), en afkooksels (decocten) in de beschouwing betrokken.

Tabel 9.3. Aantallen monografieën van galenica in Nederlandse farmacopees

Galenica	NA1	NA2	NP3	NP4-2	NP5-2	NF6-2
	1851	1871	1889	1915	1940	1966
Aftreksel afkooksel	2	5	3	3	2	2
Azijnen	3	3	2	4	1	0
Extracten	41	55	38	33	35	22
Kruiden (mengsel)	1	1	3	4	2	2
Likkepotten	3	2	2	1	1	0
Spiritus	9	10	6	4	4	8
Stropen	11	17	14	13	25	16
Tincturen	16	30	35	33	41	26
Wateren	3	13	9	7	8	4
Wijnen	8	8	5	9	8	0
<i>Totaal</i>	<i>97</i>	<i>144</i>	<i>117</i>	<i>111</i>	<i>127</i>	<i>80</i>

Monografie Extracten in de Nederlandsche Apotheek 1851

Het is een vereiste, dat de verdikte oplossingen uit gehele planten of uit enkele delen daarvan, hetzij die vers, hetzij ze gedroogd worden aangewend, welke wij gewoon zijn extracten te noemen, om behoorlijk bereid te zijn, haar geneeskrachten in zo klein mogelijke omvang bezitten. Tot dat einde worden verschillende oplossingsmiddelen en onderscheidene wijzen van bereiden gevorderd, naar de aard der planten of liever van haar uit te trekken werkzame delen. Daartoe dienen de extracten bereid te worden

1. door uitpersing *;
2. weken in koud (regen)water;
3. aftrekken in warm water;
4. weken in koude wijngeest (alcohol) *;
5. aftrekken in warme wijngeest;
6. aftrekken in ether;
7. of uitkoken.

*) [De gemarkeerde algemene voorschriften krijgen bij deze bereidingswijzen een vervolg, zie hieronder.]

Daar nu elk voor zich dikwijls een eigene behandeling behoeft, hebben wij de wijze van bereiden voor iedere afdeling afzonderlijk, of ook wel, waar het ons nodig voorkwam, voor elk extract op zich zelf, opgegeven. Niettemin dienen de volgende algemene voorschriften bijna overal gevolgd te worden.

De aan te wenden plantendelen moeten van de beste hoedanigheid zijn, van al wat vreemd of bedorven is gezuiverd en op het juiste tijdstip ingezameld zijn; de verse kruiden moeten doorgaans kort vóór het opengaan der bloemen ingezameld worden, tenzij zulks uitdrukkelijk anders worde voorgeschreven.

Men bezigt of glazen flessen, aarden schalen of vertinde koperen pannen, of waar het te pas komt, ook wel houten kuipen, doch men moet zich steeds zorgvuldig onthouden van niet vertind koperen vaatwerk.

De vochten door weken of door uittrekken verkregen, laat men enige tijd in rust, om de niet opgeloste en vreemde delen te laten bezinken, daarna giet men ze helder af en filtreert men ze door linnen of ook wel door papier.

Het verdampen geschiedt aanvankelijk op een zeer zacht vuur en op een steeds gelijkmatig onderhouden warmtegraad, het vocht moet evenwel nimmer koken, vervolgens op een water- of wel op een dampbad; daarbij wordt de extractmassa dikwijls omgeroerd, opdat zij een gelijkmatige zelfstandigheid verkrijgt.

De extracten dienen in het algemeen de dikte van honig of terpentijn te bezitten, enige echter vorderen in dit opzicht een uitzondering, hetwelk dan uitdrukkelijk is voorgeschreven. [Hierna volgen nog uitgebreide teksten over extractie door uitpersen en over extractie met wijngeest.]

De tekst in de Tweede uitgave was aanzienlijk korter en wat betreft temperatuur exacter. De bereiding door uitpersen werd niet meer vermeld, van uittrekken met alcohol of ether slechts de aanwijzing om de oplosmiddelen uit het filtraat door destillatie grotendeels te verwijderen. Extracten moesten de geur en de smaak hebben van de plant waaruit ze zijn bereid waren. De onderscheiding tussen dunne, dikke en droge extracten werd ingevoerd.

Coster en Opwyrd schreven in hun toelichting op de tekst uit de Tweede uitgave dat in extracten werkzame bestanddelen van basten, bladeren enz. in een kleine omvang zijn verzameld⁵⁶⁶. In de voorgaande uitgave van de farmacopee werd nog gesproken van geneeskrachten in plaats van werkzame bestanddelen. Tot aan het begin van de negentiende eeuw lag bij extractie de nadruk vooral op het verkleinen en concentreren van de hoeveelheid

⁵⁶⁶ Coster, D.J., R.J. Opwyrd, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters), II, 577

in te nemen medicament, in de loop van de negentiende eeuw gaandeweg meer op isoleren en bewerken van werkzame stoffen.

Het valt op dat in geen van beide uitgaven van de farmacopee staat beschreven onder welke precieze condities het uittrekken moest plaats vinden, bij welke temperatuur, lang of kortdurend? De specifieke artikelbeschrijving gaf evenmin een aanwijzing. Bij de beschrijving van extracten met de titel 'aftrekken met warm water' stond in het voorschrift 'koking'. Kennelijk werden de juiste condities aan de bereider overgelaten. De enige aanwijzing in de algemene monografie uit 1871 was dat de geur en de reuk van de oorspronkelijke planten behouden moesten blijven. Coster en Opwyrdt vermeldde in een tabel welke extracten met kokend water behandeld moesten worden⁵⁶⁷. Overigens wisten zij wel⁵⁶⁸ dat het koken in enkele buitenlandse farmacopees verlaten was. De Derde uitgave gaf op dit punt echter evenmin uitsluitsel. Wel kwam deze editie met algemene monografieën over aftreksels en afkooksels, zij het dat de beschrijving uiterst summier was.

Uit een artikel van Stoeder in 1893 blijkt dat er nogal wat verwarring over 'koking' bestond.

'Jongere farmaceuten zeiden dat de *Nederlandsche Pharmacopee* [3^e Ed van 1889] te weinig aandacht had besteed aan de bereidingswijze van galenica. Er zijn namelijk uiteenlopende bereidingswijzen in omloop. De farmacopee-commissie kwam ook niet tot overeenstemming. Ook verschillen de diverse farmacopees onderling. Alleen Duitsland schrijft verwarming⁵⁶⁹ voor. Doel moet zijn om het werkzaam bestanddeel in zo groot mogelijk hoeveelheid in de colatuur te bereiken en zo min mogelijk om te zetten. Alleen de colatuur is van belang, niet wat achter blijft. Voorts doet koken of overgieten met kokend water eiwitten stollen, hetgeen het oplossen en vrijzetten van bestanddelen verhindert. Tenslotte zal een allengs stijgende temperatuur vanuit kamertemperatuur de oplosbaarheid bevorderen. Afhankelijk van de aard van de grondstof is meer tijd of temperatuur verhoging gewenst. Uittrekken in gesloten vaten met temperatuurverhoging bevordert behoud van vluchtige stoffen en hun kenmerkende reuk'⁵⁷⁰.

De algemene monografie in de Vierde uitgave voerde 90 °C als hoogste temperatuur in en de mogelijkheid om het verkregen filtraat van het extract onder luchtverdunning in te dampen. Voorts werden er eisen aan het watergehalte opgenomen: 20 pct voor dikke en 6 pct voor droge extracten. Ook werden begrippen ingevoerd als macereren (uittrekken bij 15–25 °C), infunderen (uittrekken bij 90–98 °C) en percoleren (herhaald uittrekken)⁵⁷¹.

⁵⁶⁷ Coster, Opwyrdt, *ibidem*, I, 557

⁵⁶⁸ Coster, Opwyrdt, *ibidem*, II, 577

⁵⁶⁹ Bedoeld is een temperatuur niet hoger dan 85 °C.

⁵⁷⁰ Stoeder, W., "De bereiding van infusen en decocta", *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 26 (1893) 37-42

⁵⁷¹ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 132-133

Intussen hadden nog lang niet alle bereidende apothekers zich aan de nieuwe inzichten van Stoeder geconformeerd. Zo fulmineerde Van der Wielen⁵⁷² tegen de collegae die hun extracten nog steeds kookten. De grootste bijdrage die deze auteur in datzelfde jaar leverde was een beschouwing van en toelichting op de bereiding van de galenische bereidingen in de zojuist in 1905 nieuw verschenen farmacopee. Met de tekst *Algemene beschouwingen en de bereiding der galenische geneesmiddelen*, een boekwerk van 150 bladzijden, werd Van der Wielen de ‘galenicus’ van de vaderlandse farmacie. Van der Wielen (1872–1947), geboren te Leeuwarden, was een veelzijdig mens, die praktijk, wetenschap, kunst en geschiedenis van de farmacie prima wist te combineren en met name bekend was om zijn deskundigheid op het terrein van de galenische bereidingen en de receptuur⁵⁷³. Een karakteristiek citaat uit zijn voornoemde boek is:

‘Het streven is om bij al onze bereidingen de werkzame bestanddelen zoo onveranderd en zoo volledig mogelijk in onze preparaten terug te vinden, de zorg welke o.a. besteed moet worden aan onze extracten, wijst hierop. Het groot aantal extracten der eerste uitgave der Nederlandsche Pharmacopee, welke door uitkoking der grondstoffen met water werden gemaakt, zijn in de tweede uitgave tot een viertal gereduceerd, welk, dankzij de critici dier dagen en op juiste wetenschappelijke gronden, de derde uitgave der Pharmacopee niet meer beleefden (zie o.a. Coster en Opwyrdra)⁵⁷⁴

Van der Wielen noemde hier terecht het ontbreken van wetenschappelijk bewijs voor ingeroeste bereidingsmethoden en met kracht ingenomen standpunten. Hij verwees naar de ruime ervaring die in Duitsland was opgedaan met nieuwe, mildere extractiemethoden⁵⁷⁵. Hij nam de proef op de som met thee-infuus⁵⁷⁶:

‘1^{ste} proef. 20 g thee werd overgoten met 500 g kokend water in een echt chineesch potje, zodanig dat de thee zich bevond in een zeefje dat in het water hing. Nadat volgens opgave van een ervaren theehandelaar de theepot met thee en water gedurende 5 minuten op een ketel met kokend water gestaan had, werd het zeefje verwijderd, nadat eerst gecontroleerd was of er water verdampt was en het verdampde water was aangevuld. Dus gezette thee = Infusum Theae, oude methode.

2^{de} proef. Zelfde hoeveelheid geïnfundeerd volgens de Pharmacopee, het spoor water, dat verdampt was, aangevuld. Infusum Theae, methode Ed. IV.

3^{de} proef. Zelfde hoeveelheden en verwerkt volgens de kookmethode der Pharmacopee, water aangevuld, dat was verdampt. Decoctum Theae, methode Ed. IV (officieel als tegengift tegen alkaloiden, dus een Pharmacopee-preparaat).

⁵⁷² Wielen, ibidem, 44

⁵⁷³ Arkel, C.G. van, “In memoriam P. van der Wielen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 82 (1947) 25-40

⁵⁷⁴ Wielen, ibidem, 45

⁵⁷⁵ Wielen, ibidem, 46

⁵⁷⁶ Wielen, ibidem, 47

Thee zetten; proefneming P. van der Wielen

THEE ZETTEN	Smaak	Droogrest	Coffeïne	Looistof
		in 150 ml	in 150 ml	in 150 ml
Oude Chinese methode	Aangenaam	775,0 mg	112,0 mg	0,5050 mg
	Aromatisch	19,38%	1,87%	0,84%
Infusum Theae	Samentrekkend	1242,0 mg	159,9 mg	1,0327 mg
	Aromatisch	31,50%	2,67%	1,72%
Decoctum Theae	Samentrekkend	1266,3 mg	165,5 mg	1,0432 mg
		31,89%	2,76%	1,74%

Conclusies: 1. De oude Chinese methode van thee zetten zoals deze sedert eeuwen door de Chinezen is aangegeven en door de Nederlanders het eerst en daarna door andere Europeanen gevolgd werd, levert een drank met een hoog coffeïne- en laag looistofgehalte.

2. De conclusie over infusa en dococta laat ik aan de lezer over.

De Vierde uitgave kende een aanzienlijk aantal kleinere en grotere verbeteringen in de voorschriften. Zo werd gedestilleerd water als water voor bereidingen van decocten (afkooksels) en infusen (aftreksels) voorgeschreven en verlangde de farmacopee het gebruik van porseleinen of stenen vaten in plaats van metalen vaten⁵⁷⁷. De bereidingswijze werd beschreven of waar dit al was gedaan specifiek. Er vond standaardisatie plaats: 10 delen grondstof moesten leiden tot 100 delen colatuur. De kookmethode, die in de Duitse farmacopee reeds in 1860 was afgezworen, bleef helaas nog bestaan, zoals ook blijkt ook de bovenstaande casus. De conclusie mocht de lezer in 1906 zelf trekken: koken heeft geen toegevoegde waarde, het looistofgehalte neemt toe, de smaak dus af en het coffeïnegehalte is ruim voldoende.

Ook de algemene beschrijving van tincturen werd grondig aangepast⁵⁷⁸, de termijn van maceratie werd bekort van acht naar vijf dagen, ook werd percoleren beschreven. Niet alleen de bewaring moest buiten invloed van licht plaats vinden, ook de bereiding. Standaard werd de bepaling van de droogrest ingevoerd. Bij de bespreking van extracten⁵⁷⁹ merkte Van der Wielen op dat het verwarmen van een waterig aftreksel tot 90 °C in een open schaal niet mogelijk is, er verdampst te veel water en verdamping onttrekt warmte aan het wateroppervlak. Standaardisatie van extracten werd bereikt door steeds de verhouding van grondstof en water als volgt vast te stellen: x delen simplex met y delen water worden gemengd en na bewerking gecoleerd, het vocht wordt ingedampt, bij voorkeur onder luchtverdunding, het indampen gaat voort tot de uitgangswaarde x van het simplex is bereikt, het te extraheren

⁵⁷⁷ Wielen, ibidem, 44

⁵⁷⁸ Wielen, ibidem, 55

⁵⁷⁹ Wielen, ibidem, 81

simplex wordt opnieuw bewerkt, gecoleerd, gevoegd bij het reeds verkregen vocht en weer verder ingedampt tot de waarde x. Het resultaat is dat de hoeveelheid extract gelijk is aan de hoeveelheid stof waar van uit gegaan werd.

De monografieën in de Vijfde en Zesde uitgaven verschilden niet wezenlijk van het bovenstaande.

Aftreksels (infusen) en afkooksels (decocten) kregen in 1926 één gezamenlijk hoofdstuk, de temperatuur werd ook voor afkooksels begrensd tot 90 °C, met als verschil de tijdsduur van beide bereidingen, 15 minuten voor aftreksels en 30 minuten voor afkooksels. De farmacopee van 1958 nam geen monografie afkooksels op. De monografie van aftreksels bleef bestaan, met twee varianten van tijdsduur, 15 en 30 minuten. In beide uitgaven werd afdampen onder luchtverdunding als eis ingevoerd.

Percoleren werd met ingang van de Vierde uitgave de benaming voor de procedure van het extraheren en percolator de naam van het te gebruiken apparaat. Aan de percolatie diende enkele uren macereren vooraf te gaan⁵⁸⁰. Het proces werd in achtereenvolgende uitgaven steeds nauwkeuriger omschreven. De Vijfde uitgave voerde voor alcoholische extracten de methode repercolatie in zo veel mogelijk zonder de toepassing van warmte. De Zesde uitgave stelde dat de percolatie pas mag worden beëindigd als '500 mg van het aflopende vocht, na verdampen, geen rest achterlaat'⁵⁸¹. Deze aanwijzing is te beschouwen als een van de eerste in-procescontroles die in een Nederlandse farmacopee werden opgenomen. Overigens werd deze zinsnede niet opgenomen in de Achtste uitgave.

Tot besluit: In het licht van de vraagstelling van dit proefschrift in hoeverre de invloed van de wetenschap zichtbaar wordt in de voorschriften voor bereidingen in de farmacopee, kan de conclusie zijn dat de toepassing van kwantitatieve methoden op bereidingsmethodieken nieuwe inzichten opleverde. De bepaling van het gehalte van werkzame stoffen, maar ook de bepaling van het aandeel van als ballast te beschouwen stoffen, heeft bijgedragen aan de verbetering van de bereidingswijzen.

9.4. Algemene monografieën

Naast galenische bestaan er ook farmaceutische bereidingen. Een geneeskrachtige stof kan zelden als zodanig aan de patiënt worden gegeven, het moet eerst in een vorm gebracht worden, een tablet, capsule of poeder om door de mond in te nemen, een zalf om op de huid te smeren, of een injectie om te laten geven door een arts of verpleegkundige. Toedieningsvorm is de verzamelnaam voor al deze gedaanten waarin een geneesmiddel kan worden

⁵⁸⁰ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 132-133

⁵⁸¹ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf 1958), 261

gebracht. De werkzaamheden die daarvoor nodig zijn heten farmaceutische bereidingen. De farmacopee beschrijft, uitzonderingen daargelaten, geen geneesmiddelen in hun toedieningsvorm, wel soms tussenproducten, ook halffabricaten genoemd. Het werd rond 1900 gangbaar om algemene monografieën voor de belangrijkste toedieningsvormen op te stellen. Onderstaande tabel toont welke toedieningsvormen op die manier beschreven werden en in welke uitgave die zijn terug te vinden. Het geeft ook inzicht in de opkomst van nieuwe toedieningsvormen, zoals die van injecties en tabletten.

Het ontbreken van een algemene monografie voor een toedieningsvorm betekende overigens niet dat zo'n toedieningsvorm niet werd gebruikt. Weliswaar ontbrak in de Vijfde uitgave de algemene beschrijving van pillen, maar er waren wel een aantal specifieke beschrijvingen van pillen, bijvoorbeeld staalpillen, opgenomen. Pillen, in de oorspronkelijke betekenis als kneedbare massa met een mengsel van geneesmiddel en droppoeder, werden buitengewoon veel bereid in apotheken, maar vrijwel uitsluitend op voorschrift van de arts met diens opgave van de bestanddelen.

Tabel 9.4. Algemene monografieën van toedieningsvormen

	NA1	NA2	NP3	NP4-2	NP5-2	NF6-2
Toedieningsvormen	1851	1871	1889	1915	1940	1966
Emulsies (van oliën)			✓	✓	✓	
Gesteriliseerde geneesmiddelen					✓	✓
Granulen			✓	✓	✓	
Pillen						✓
Poeders			✓	✓	✓	✓
Staaftjes				✓	✓	
Tabletten					✓	✓
Zalven	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zetpillen (zetkaarsjes)			✓	✓	✓	✓

9.4.1. Gesteriliseerde geneesmiddelen

Compleet nieuw waren rond 1900 de gesteriliseerde geneesmiddelen. Onder de farmaceutische bereidingen die in de farmacopee staan beschreven, nemen gesteriliseerde geneesmiddelen een aparte plaats in. Tot aan de twintigste eeuw waren er geen monografieën voor deze categorie geneesmiddelen in de farmacopee, pas laat in de negentiende eeuw verschenen injecties als eerste telg in de reeks van geneesmiddelen die gesteriliseerd moesten worden. Bij de uitgave van de Achtste uitgave in 1978 omvatte deze categorie geneesmiddelen een groot aantal toedieningsvormen⁵⁸²: injectievloeistoffen, intraveneuze infusen, poeders voor

⁵⁸² *Nederlandse Farmacopee, Achtste uitgave I, II* ('s-Gravenhage; Staatsuitgeverij 1978), 348

injectiepreparaten, oogdruppels, oogzalven. Ook behoorden preparaten voor toepassing op- of in wonden gesteriliseerd te zijn: zalven, spoelvloeistoffen voor de blaas en andere lichaamsholten.

In de voorgaande eeuw kende men voornamelijk recepteervormen om door de mond in te nemen, dranken, poeders, koekjes, pillen, toen nog in de oorspronkelijke betekenis van mengsels van dropextract en geneeskrachtige stoffen. Aan het einde van deze eeuw kwamen capsules, gelatine omhulsels voor stoffen met een onaangename smaak en geur, in zwang. Zetpillen waren voor rectaal gebruik.

In 1853 had Pravaz de injectiespuit ontworpen⁵⁸³ om daarmee stoffen snel in het lichaam te kunnen brengen. Het idee om stoffen door de huid in het lichaam te spuiten bestond al langer, anatomen verfraaiden er hun preparaten mee door kleurstoffen in de aderen te spuiten⁵⁸⁴. Aanvankelijk werden slechts onderhuidse injecties gegeven. Kennis van ziekteverwekkende kiemen, zoals bacteriën, kwam pas later in de negentiende eeuw (zie § 6.4.). Voor het bereiden van geneesmiddelen betekende dit inzicht dat deze kiemen niet in een te injecteren vloeistof aanwezig mogen zijn. De eerste keer dat een farmacopee, een overigens uiterst beknopt, voorschrift hierover opnam was in de Derde uitgave uit 1889. In de monografie van gedestilleerd water stond in de laatste regel ‘Ter bereiding van oplossingen voor subcutane injectiën, worde het water telkens vooraf gekookt’ (zie § 9.2.2.). In de Vierde uitgave uit 1905 werd het voorschrift uitgebreid met de toevoeging ‘minstens 10 minuten’. De uiterst beperkte aandacht die de farmacopee-commissie had geschonken aan gesteriliseerde geneesmiddelen leidde tot geprikkelde reacties. Van der Wielen, die in 1898 reeds een uitgebreide serie waardevolle artikelen had gepubliceerd over ‘Het steriliseren in de Receptuur’⁵⁸⁵ reageerde in 1909 met een nieuwe serie referaten over dit onderwerp. Hij begon met de opmerking dat in vergelijking met vele andere nieuwere farmacopees in de vierde Nederlandse uitgave slechts zeer weinig aanwijzingen waren opgenomen, zo miste hij vooral algemene regels voor sterilisatie. Aan het einde van zijn serie van totaal 36 bladzijden, besloot hij:

‘Maar, waar naast verplichte zaken, de *Nederlandsche Pharmacopee* in voorbericht, algemeene regelen en zelfs in den tekst tal van goede wenken bevat, daar had ook, hetzij door een algemeene regel, hetzij door enkele voorschriften op te nemen de sterilisatie niet geheel vergeten mogen zijn’⁵⁸⁶.

⁵⁸³ Vogelenzang, E.H., “Farmacie”, in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949), 603

⁵⁸⁴ Algra-van der Schaaf, M.A.W., *Mens en Medicijn. Geschiedenis van het geneesmiddel* (Amsterdam: Meulenhoff 2000), 293

⁵⁸⁵ Wielen, P. van der, “Het steriliseren in de receptuur” *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 10 (1898) 171, 196, 227, 261

⁵⁸⁶ Wielen, P. van der, “Sterilisatie in de receptuur aan de hand van voorschriften in eenige nieuwere Pharmacopeën” (referaten) *Pharmaceutisch Weekblad* (1909) 591, 611, 645, 669, 721, 753, 946

Het is niet duidelijk waarom de farmacopee-commissie dit belangrijke onderwerp niet van enkele voorschriften of een algemene monografie voorzag. Wellicht speelde een rol, dat rekening houdend met een voorbereidingstijd van vier à vijf jaar, er onvoldoende tijd was geweest om zich voldoende in de nieuwe materie te verdiepen. Een andere factor was wellicht dat de commissie zich afvroeg welke handelingen wel en welke niet van een officieel voorschrift voorzien moesten worden. De voornaamste aandacht zou uit moeten gaan naar het samenstellen van onderzoekvoorschriften en in die opvatting diende het 'handwerk' overgelaten te worden aan de praktiserende apothekers en apotheekhoudende artsen. Indien een onderwerp als 'gesteriliseerde geneesmiddelen' toch beschreven zou worden, moest de deskundigheid binnen de commissie zelf worden gevonden.

De tweede druk van de Vierde uitgave in 1915 voorzag evenmin in de door Van der Wielen zo verlangde monografieën. Men was niet gewoon tijdens de looptijd van een uitgave wezenlijke veranderingen door te voeren, elke uitgave kende haar eigen stelsel van redactionele regels en algemene uitgangspunten. Monografieën voor nieuwe stoffen werden wel opgenomen, maar steeds binnen het kader van het redactionele beleid van de betreffende uitgave.

In 1926 verscheen de Vijfde uitgave met de lang verbeide algemene monografie 'Medicamenta sterilisata'⁵⁸⁷. Daarin werden drie geheel verschillende onderwerpen behandeld. Allereerst de verschillende methoden van sterilisatie die mogelijk zijn. Daarna welke behandeling grondstoffen, voorwerpen, hulpmiddelen en direct omsluitende verpakkingen dienden te ondergaan. De monografie bevatte een lijst met 84 stoffen met de voor elke stof, met het oog op het vermijden van ontleding, geschikte sterilisatiemethode. Wat betreft de methoden van sterilisatie gaf de farmacopee in totaal tien verschillende methoden, aangeduid

Tabel 9.5. Sterilisatiemethoden in NP5

Sterilisatiemethoden in NP5-1 (1926)	Idem in NP5-2 (1940)
a Gloeiing	Idem
b Droge verhitting 1 u 150°	½ u 170°
c Droge verhitting 2 u 120°	2 u 120°
d In stromende waterdamp 1 u bij 100°	Idem
e In waterdamp onder druk ½ u bij 107–110°	Idem
f Uitkoking onder water ½ u	Methode niet meer opgenomen
g Kokking gedurende ½ u	Idem, met steriel water aanvullen
h 5 dagen verwarmen op 60–65 ° 1 u, of 3 dagen verwarmen op 70–80 ° 1 u	Idem
i Door bacteriedodende stoffen	Idem
k Aseptische voorzorgen	Idem

⁵⁸⁷ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 288-293

met een letter, die helaas in opeenvolgende drukken en uitgaven niet steeds dezelfde bleef. De aseptische werkwijze werd eveneens genoemd, in dat geval moesten uitgangsmaterialen, voor zover mogelijk, gesteriliseerd worden, maar aanwijzingen voor mensen en ruimten waren niet opgenomen.

Metalen voorwerpen en hulpmiddelen die daartegen bestand zijn dienden door gloeiing te worden gesteriliseerd. Droge verhitting van vaste stoffen en vetten, in 1926 op 1 uur 150° gesteld, werd in latere uitgaven 170°. De temperatuurverhoging was ingegeven door de waarneming dat sporen van bacteriën nogal bestand waren tegen hitte en na afkoelen weer konden uitgroeien⁵⁸⁸. De Graaff becommentarieerde uitvoerig de verschillen in warmteoverdracht van de onderscheiden methoden⁵⁸⁹. Natte sterilisatie verdiende volgens hem steeds de voorkeur. Daarvoor was een reeks van methoden beschikbaar, die in temperatuur en duur, dus ook in effectiviteit verschilden, maar waaruit gekozen mocht worden indien de werkzame stof niet voldoende bestand was tegen verwarming. De regels voor een verantwoorde werkwijze die Van der Wielen in 1898 had geformuleerd⁵⁹⁰ en die merendeels ongewijzigd terug te vinden zijn in zijn *Leerboek der receptuurkunde* uit 1933⁵⁹¹ waren niet opgenomen in de officiële monografie, die volstond met de term ‘aseptische voorzorgen’. De methode om oplossingen te filtreren als behandeling om het aantal kiemen te reduceren werd in de monografie niet vermeld. Onder de vele apparaten die daarvoor beschikbaar waren had Van der Wielen⁵⁹² een werktekening van het Seitz-filter opgenomen. Minder professioneel was dat het onderschrift aangaf dat met een fietspomp de nodige persdruk kon worden geleverd. De Graaff had overigens ook al, nogal optimistisch, gewezen op mogelijkheden van bacterie-filtratie: ‘Indien men over de nodige ervaring beschikt, kan in vele gevallen waarin de farmacopee de aseptische werkwijze laat toepassen, de filtratie door de bacterie-kaars worden gekozen, welke oordeelkundig uitgevoerd een volkomen steriele oplossing waarborgt’⁵⁹³.

De voornoemde opmerking van De Graaff maakte deel uit van een zeer uitgebreid en op onderdelen nogal kritisch commentaar op de gehele monografie in kwestie⁵⁹⁴. Hij verwelkomde dat er regels waren gekomen, maar betreurde de bonte schakering van methoden. Er waren naar zijn mening concessies gedaan aan een gebrekkige praktijk. Hij onderscheidde de begrippen steriel en gesteriliseerd. ‘Steriel is volkomen kiemvrij’, een opvatting die naar

⁵⁸⁸ Schröder, M.J., P. van der Wielen, *Leerboek der recepteerkunde* (Groningen: Wolters 1933), 486-582

⁵⁸⁹ Graaff, W.C. de, “Medicamenta Sterilisata” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929) 230

⁵⁹⁰ Wielen, P. van der, “Het steriliseren in de receptuur”, *ibidem*, 171 e.v.

⁵⁹¹ Schröder, van der Wielen, *Leerboek der recepteerkunde*, *ibidem*, 493-520

⁵⁹² Schröder, van der Wielen, *Leerboek der recepteerkunde*, *ibidem*, 490

⁵⁹³ Graaff, W.C. de, “Medicamenta Sterilisata”, *ibidem*, 230

⁵⁹⁴ Graaff, W.C. de, “Medicamenta Sterilisata”, *ibidem*, 221-236

zijn mening niet te verenigen viel met de inzichten over de logaritmische afsterving van micro-organismen. Daarnaast maakte hij onderscheid tussen steriliseren en desinfecteren. Hij stelde dat mechanische methoden zoals filtreren leiden tot kiemvrije filtraten. Behandeling met warmte en licht rekende hij tot de effectieve fysische methoden. Fysische methoden waren volkomen betrouwbaar gebleken. Behandeling met verzadigde waterdamp is effectiever dan droge verhitting. Chemische behandeling met giftige zelfstandigheden noemde hij wel, maar zonder een uitspraak te doen over werkzaamheid. Wel gaf hij aan dat een chemisch middel alleen met toestemming van de geneeskundige mocht worden toegepast. Hij beval het gebruik van een conserveermiddel aan bij een flacon met injectie-oplossing voor meermalig gebruik. De Graaff ging uitvoerig in op de microbiologische inzichten die de achtergrond vormen van de twee methoden van gefractioneerde sterilisatie die onder letter h. beschreven waren, pasteurisatie: 'door verwarming op 60–65 °C gedurende 1 uur op 5 achtereenvolgende dagen' en tyndallisatie: 'door verwarmen op 70–80 °C gedurende 1 uur op 3 achtereenvolgende dagen'. Pasteurisatie noemde hij een conservering, tyndallisatie een sterilisatie. Uit de dissertatie van Hillen⁵⁹⁵ in 1925, geciteerd door De Graaff, bleek dat de sterilisatiemethode bij 100° voor alkaloïde-oplossingen de voorkeur verdiende boven tyndallisatie, mits de bereiding onder aseptische voorzorgen met vooraf gesteriliseerd glaswerk had plaatsgevonden⁵⁹⁶.

De kritiek van De Graaff op de farmacopeemethoden richtte zich ook op de betrekkelijk lage temperatuur, 120° respectievelijk 150°, van de droge sterilisatie en de vochtige methode van 'uitkoking onder water', die hij 'toegeven aan sleur en gemakzucht noemde'⁵⁹⁷. Zijn benoeming in 1935 tot lid van de farmacopee-commissie zal ervoor gezorgd hebben dat de tekst in de tweede druk van de Vijfde uitgave in 1940 in de door hem voorgestelde richting werd bijgesteld. Hij uitte zijn twijfel aan de effectiviteit van de sterilisatie in stromende waterdamp, immers microbiologen hadden waargenomen dat voedingsbodems die op die wijze waren behandeld toch nog besmet bleken. Daarom bepleitte hij het gebruik van het toestel van Lentz, een soort hoge drukpan, in plaats van stromende waterdamp, of liever nog een autoclaaf, waarmee men een temperatuur van 120° kon bereiken. Er waren toentertijd reeds apotheken die over het toestel van Lentz beschikten. De Graaff vermeldde daarbij dat de farmacopee terecht een traject van 107–110° toestond, 'daar het toestel van Lentz op den duur minder nauwkeurig sluit'.

Wat De Graaff ook miste was controle op het sterilisatieproces en steriliteit, of in hedendaagse termen in-procescontrole en eindcontrole. Hij gaf daarvoor in zijn commentaar

⁵⁹⁵ Hillen was apotheker van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam.

⁵⁹⁶ Hillen, M.J.W., *Over de bereiding van eenige steriele geneesmiddelen met inachtneming van hun Pharmacologische werking* (Dissertatie) (mededeling in *Pharmaceutisch Weekblad* 62 (1925) 730)

⁵⁹⁷ Graaff, W.C. de, "Medicamenta Sterilisata", ibidem, 226

nogal wat praktische aanwijzingen, en beval het gebruik van smeltstoffen in een ampul en maximaalthermometers aan.

Over koortsverwekkende stoffen, pyrogenen, waren geen bepalingen opgenomen. Dat wekt wellicht enige verbazing, want Billroth had reeds in 1865 over pyrogenen in gesteriliseerde oplossingen gerapporteerd⁵⁹⁸, want in de Duitse literatuur werd geregeld geschreven over ‘Kochsalzfeber, Salvarsanfehler of Wasserfehler’⁵⁹⁹. De ware aard van het koortsverwekkende agens was in 1929 nog niet bekend. Wel was in 1923 de konijnenproef gepubliceerd en korte tijd later in enkele buitenlandse farmacopees opgenomen. In Nederlandse uitgave verscheen de eis van ‘afwezigheid van pyrogenen’ in 1958 in de tekst van ‘Medicamenta Sterilisatie’, met een bepalingsmethode⁶⁰⁰.

In de tweede druk van de Vijfde uitgave uit 1940 werden geen wezenlijk andere veranderingen aangebracht dan de hiervoor reeds genoemde verwijdering van de methode ‘uitkoken onder water’ en de verhoging van de temperatuur van de droge sterilisatie tot 170°.

De Zesde uitgave uit 1958 schrapte de methoden die berustten op gefractioneerde sterilisatie en de toevoeging van bacteriedodende stoffen. Conserveermiddelen mochten, onder voorwaarden beschreven in de monografie, wel worden toegepast, maar niet gerekend worden tot de sterilisatiemethode. De term ‘aseptische voorzorgen’ uit de vorige uitgave was vervangen door de zinsnede ‘bij het bereiden van steriele geneesmiddelen moet er voor worden gezorgd, dat besmetting met micro-organismen zo veel mogelijk wordt vermeden. Onder dit *voorbehoud* kan de sterilisatie van geneesmiddelen en voorwerpen, aflevering en bewaring daarvan nodig zijn geschieden’, geldend voor alle (!) sterilisatiemethoden.

Tabel 9.6. Sterilisatiemethoden in de zesde uitgave

Sterilisatiemethoden in NP6-1 (1958)	Idem in NF6-2 (1966)
a Gloeiing	Idem
b Droge verhitting 30 min. 170°	1 u 170°
c Droge verhitting 2 u 120°	2 u 150°
d Verhitten in waterdamp 30 min. bij 115°	Idem+evacuatie lucht+verzadigde waterdamp
e Verwarmen 30 min. stromende waterdamp	Idem
f Koken, 15 min. in of onder water (aanvullen + sw)	Idem (aanvullen met steriel water)
g Filtreren	Idem

Aantekening: de methoden e, f en g zijn slechts bruikbaar voor een beperkte duur en onder de juiste bewaringscondities. Koortsverwekkende stoffen dienen afwezig te zijn.

⁵⁹⁸ Böhme, H., H. Wohjahn, *Kommentar Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, 3. Nachtrag 1959* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft / Frankfurt/M: Govi-Verlag 1964), 51

⁵⁹⁹ Vogelenzang, E.H., *Over de beteekenis van den vorm van het geneesmiddel* (Rede) (Amsterdam: Centen 1946), 11

⁶⁰⁰ *Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1958), 360

Volledig nieuw in de monografie was de bepaling dat waterige oplossingen zo mogelijk isotonisch met weefselvocht moeten zijn, met formules om uit te rekenen wat de bijdrage van elke stof in de oplossing voor injectie is aan de isotonie. De monografie bevatte voorts paragrafen over het onderzoek op steriliteit en de controle op de afwezigheid van pyrogenen met behulp van dierproeven bij konijnen. Tot besluit van de monografie stond een lange lijst met enkelvoudige stoffen onder vermelding van de letter met verwijzing naar de te kiezen sterilisatiemethode. De nieuwe letter h duidde op de onmogelijkheid om met warmte te steriliseren en dat in de plaats daarvan aseptische voorzorgen in acht genomen dienden te worden.

De tweede druk van de Zesde uitgave uit 1966 was, behoudens wijzigingen in temperaturen van droge sterilisatiemethoden, nagenoeg gelijk aan de eerste druk. Grote wijzigingen onderging de monografie pas weer met de Achtste uitgave in 1978, geschoeid op Europese leest, maar met aanzienlijke inbreng vanuit Nederland^{601 602}.

In de Vijfde uitgave werd in de monografie “Medicamenta Sterilisata” bij preparaten voor parenterale toediening geen aandacht besteed aan isotonie, fysiologische zuurgraad en beperkte buffercapaciteit. In het meergenoemde leerboek voor de receptuur Schröder-Van der Wielen stonden wel duidelijke aanwijzingen voor het bereiken van isotonie in oplossingen in een aantekening op één van de laatste bladzijden⁶⁰³.

Samenvattend kan gesteld worden dat de nieuwe inzichten die de microbiologie opleverde grote invloed kregen voor de beschrijving van gesteriliseerde geneesmiddelen in de farmacopee. Wat betreft de effectiviteit van sterilisatiemethoden was nieuw inzicht ontstaan, mede door de ervaring opgedaan in microbiologische laboratoria bij het steriliseren van voedingsbodems. De toepassing van inzichten uit de thermodynamica en de faseleer in de beschrijving van sterilisatieprocessen kwam onder meer tot uiting in het voorschrift om verzadigde stoom te gebruiken. Er bestond verschil tussen de dagelijks praktijk in de apotheek en de inzichten van microbiologen en farmaceutische hoogleraren, zodat verouderde methoden nog in gebruik bleven en in de farmacopee werden beschreven. De farmacopee gaf geen voorschriften voor de bewaringsduur van de volgens methode f tot en met k gesteriliseerde geneesmiddelen. De vraag is of apotheken alleen voor direct gebruik gesteriliseerde geneesmiddelen afleverden of deze ook op voorraad bereidden. Grote apotheken van gemeenten en ziekenhuizen bereidden reeds in de twintiger jaren gesteriliseerde geneesmiddelen, niet alleen op recept, ook op voorraad⁶⁰⁴.

⁶⁰¹ Teijgeler, C.A., “Mededelingen van de Farmacopee-commissie (sterilisatie van geneesmiddelen)”, *Pharmaceutisch Weekblad* (1976) 241-243

⁶⁰² Polderman, J., “Toelichting (sterilisatie van geneesmiddelen)” *Pharmaceutisch Weekblad* 111 (1976) 244-252

⁶⁰³ Schröder, van der Wielen, *ibidem*, 578

⁶⁰⁴ Schulte, M.J., “Vijf en twintig jaar georganiseerde ziekenhuisfarmacie. Een terugblik”, *Pharmaceutisch Weekblad* (1954) 808-816

De eisen te stellen aan gesteriliseerde geneesmiddelen heeft er, evenals eerder het geval was met chemische bereidingen, toe geleid dat slechts grote apotheken en gespecialiseerde fabrikanten de productie op voorraad gingen verzorgen.

9.4.2. Tabletten

‘De bereiding van Gecomprimeerde Tabletten geschiedt door de, zoo nodig tot poeder gebrachte, geneesmiddelen als zoodanig of na toevoeging van daarvoor in aanmerking komende hulpstoffen, al dan niet na granulatie, tot den gewenschten vorm samen te persen’⁶⁰⁵. Aldus opende de tekst van de allereerste algemene monografie over tabletten in de Vijfde uitgave van 1926. Tabletten zijn in de loop van de twintigste eeuw de meest voorkomende toedieningsvorm van geneesmiddelen geworden en hebben daarmee pillen en poeders van de eerste plaats verdrongen. De oude naam ‘pillen’ was zo populair dat die in het dagelijks spraakgebruik synoniem is geworden met het slikken van geneesmiddelen.

De naam tabletten was overigens ook niet direct gemeengoed. Zoals in de titel van de monografie te zien valt, sprak men van gecomprimeerde tabletten. Voor deze toedieningsvorm werd lange tijd ook de aan de Franse taal ontleende term ‘comprimés’ gebruikt. De eerste artikelen over tabletten in het *Pharmaceutisch Weekblad* verschenen kort na 1900. Hofman⁶⁰⁶ vatte deze samen in een overzichtsartikel, waarin hij ook enige historische informatie gaf. De tablet als toedieningsvorm zou ontstaan zijn in Amerika. Quakers hadden het gebruik gedroogde geneeskrachtige kruiden samen te persen. In Engeland werd in 1843 een patent verleend om door persing pillen en tabletten te fabriceren. Een dertigtal jaren later werd in Duitsland een apparaat beschreven om volumineuze massa’s te comprimeren. Een uitvoerige studie van de Fransman Bruère uit 1908 gaf Hofman aanleiding om zijn artikel te schrijven. Daarin ging het over veel meer producten dan alleen farmaceutica, ook stoffen voor de chemische analyse, middelen om water te ontsmetten, reagentia voor het ontwikkelen van foto’s, zelfs voedingsmiddelen voor onderweg kwamen aan bod. Binnen de groep van farmaceutische artikelen werd onderscheid gemaakt in soorten tabletten, zuigtabletten voor de mondholte, om door te slikken, om op te lossen in water, om er een drankje van te maken of een spoelvloeistof voor de huid. Er werden zelfs tabletten ontwikkeld om daaruit een onderhuidse inspuiting te maken. Wat het fabriceren betreft was het belangrijkste voordeel dat groot- zowel als kleinschalige productie mogelijk was. Standaardisatie en gelijkmatigheid lagen binnen handbereik.

⁶⁰⁵ “Gecomprimeerde tabletten”, *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 493

⁶⁰⁶ Hofman, J.J., “Gecomprimeerde tabletten”, *Pharmaceutisch Weekblad* 48 (1911) 968-976

E.I. van Itallie⁶⁰⁷ ⁶⁰⁸ die als militair-apotheker verbonden was aan het Rijksmagazijn van Geneesmiddelen (RMG) had veel ervaring opgedaan met het slaan van tabletten. Hij gaf hier lezingen over, onder meer tijdens de wetenschappelijke dag van de Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Hij vertelde dat tabletten op grote schaal met succes meegegeven waren aan het Britse expeditieleger tijdens de Boerenoorlog die van 1899 tot 1902 in Zuid-Afrika woedde. Prompt was er ook in Nederland een militair onderzoek gestart naar de bruikbaarheid van tabletten, het resulteerde in grootschalige productie. Het RMG produceerde gemiddeld 800.000 tabletten per jaar, in het mobilisatiejaar 1914 liep dit aantal op tot vier miljoen stuks. De populariteit van de tablet illustreerde hij met het soldatenliedje ‘aspirientje’ van de cabaretier Dirk Witte, die gemobiliseerd was als soldaat-ziekendrager.

Ook de farmaceutische industrie die in het laatste kwartaal van de negentiende eeuw sterk was opgekomen, ontdekte de bruikbaarheid van de tablet. Hoechst produceerde in 1902 het populaire middel tegen hoofdpijn Migränin in tabletvorm, volgens Rinsema⁶⁰⁹ betrekkelijk laat vergeleken met andere fabrikanten. Hofman had reeds geschetst welke mogelijkheden voor de apotheker in zijn officina open stonden. De eenvoudigste vorm van tabletteren was een hoeveelheid van een mengsel afwegen en per stuk samenpersen in een daartoe ontwikkeld apparaat. Maar er waren ook toestellen waarmee kleine series konden worden gemaakt. Hofman vertelde dat hij bij zijn reis door Duitsland had gezien dat apothekers aldaar in de eigen zaak gemaakte tabletten onder huismerk verkochten. De eerste monografie over de toedieningsvorm tabletten verscheen in 1926. Eerder, in de uitgave van 1889, was al eens incidenteel een algemene monografie over capsules opgesteld, maar die droeg meer het karakter van een bereidingsvoorschrift.

De monografie gaf uitgangspunten en aanwijzingen voor de bereiding van tabletten. De methode van granuleren, dat is het maken van korrels met alle bestanddelen van het mengsel, voorafgaande aan het samenpersen, langs de droge en vochtige weg werd beschreven. Ook maakten lijsten van direct te tabletteren substanties en die welke slechts tezamen met hulpstoffen bereid konden worden, deel uit van de beschrijving. Tot slot werd een test voorgeschreven op de uiteenvaltijd van tabletten voor orale inname, de tablet moest binnen 5 minuten uiteenvallen in kunstmatig maagsap. Uit de tekst blijkt dat slechts tabletten werden bedoeld om op te zuigen of in te nemen.

⁶⁰⁷ Itallie, E.A. van, “Gecomprimeerde geneesmiddelen”, (Voordracht) *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 1205-1215

⁶⁰⁸ Itallie, E.A. van, “Gecomprimeerde geneesmiddelen”, (Voordracht) *Pharmaceutisch Weekblad* 56 (1919) 1717-1720

⁶⁰⁹ Rinsema, T.J., *De natuur voorbij. Het begin van de productie van synthetische geneesmiddelen* (Meppel 2000), 111

De belangrijkste vooruitgang die in de monografie in Zesde uitgave zichtbaar werd, was de opgave van de benodigde hulpstoffen en de reden waarom ze toegepast werden. Allereerst werd voorgeschreven dat ze onschadelijk moesten zijn: 'therapeutisch indifferent'. Daarop volgde de indeling in vier groepen: vulmiddelen, zwelmiddelen, bindmiddelen en glijmiddelen, waaruit de betekenis van deze hulpmiddelen is af te leiden.

Nieuw waren de eisen dat tabletten onderling niet meer in gewicht mochten verschillen dan in de tabel was aangegeven met een statistische benadering en dat het gehalte aan werkzame stoffen binnen 90 en 110 pct van de opgegeven hoeveelheid moest liggen. De eis voor het uiteenvallen werd verruimd van 5 naar 15 minuten. De uitzondering op deze eis, reeds in de Vijfde uitgave vermeld voor zuigtabletten, werd verruimd bij implantatietabletten. De vooruitgang in de beide besproken monografieën had in de eerste plaats te maken met technologische vernieuwingen, die vooral in de farmaceutische industrie hadden plaatsgevonden. De grootschalige productie van gesteriliseerde geneesmiddelen en tabletten in allerlei gedaanten kreeg een flinke voorsprong op de officinale bereidingen. Het leidde tot afname van bereidingsfaciliteiten in apotheken. Enkele grote openbare apotheken en apotheken van samenwerkende ziekenhuizen legden zich juist toe op grootschalige fabricage, vooral van preparaten voor instellingen die in hun eigen verzorgingsgebied lagen.

9.4.3. Hulpstoffen

In de farmacopees stonden in de Eerste tot en met de Zesde uitgaven steeds ook stoffen beschreven die een ondersteunende werking bij de bereiding van geneesmiddelen hebben. Ze hebben geen therapeutische werkzaamheid, maar zijn onmisbaar voor de bereiding van een toedieningsvorm. Tabel 9.7. biedt een overzicht van hulpstoffen.

Anders dan het geval is bij het onderzoek van geneesmiddelen valt de wetenschappelijke vooruitgang in de artseni**j**bereidkunde minder duidelijk te markeren. Toch zijn er zeker vorderingen aan te wijzen, zij het dat deze merendeels later in de twintigste eeuw plaats vonden. Ze zijn vooral terug te vinden in de groep van hulpstoffen, nodig voor de vervaardiging van toedieningsvormen van geneesmiddelen. De bij het tabletteren genoemde vulmiddelen, zwelmiddelen, bindmiddelen en glijmiddelen en de hulpmiddelen voor de bereiding van halfvaste bereidingen, zoals zalven en emulsies, staan voor even zovele fysisch-chemische principes: adhesie, adsorptie, resorptie, grensvlakverschijnselen, hydrofiel-lipofielbalans, om slechts enkele te noemen. Deze begrippen komen in de commentaar op de Vijfde uitgave⁶¹⁰ en in het leerboek voor de receptuur⁶¹¹ niet of slechts terloops aanbod.

⁶¹⁰ Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek, I:1927, II:1928, III:1929, IV:1931)

⁶¹¹ Schröder, M.J., P. van der Wielen, *Leerboek der recepteerkunde* (Groningen: Wolters 81933)

Tabel 9.7. Hulpstoffen voor farmaceutische bereidingen in farmacopees

	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6-1	NF6-2
Hulpstoffen	1851	1871	1889	1905	1926	1958	1966
Bentoniet						✓	✓
Bolus, wit		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cacaoboter	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Calciumfosfaat		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Calciumhypofosfiet		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Carboxymethylcellulose							✓
Carrageen (incl. Iers Mos, IJslands mos)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Drop(poeder)		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gelatine			✓	✓	✓	✓	✓
Glycerine		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gom, arabische	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Honing	✓	✓	✓				
Kweepittenslijm	✓	✓					
Lanoline				✓		✓	✓
Lecithine					✓		
Lijnmeel			✓	✓	✓	✓	✓
Lycopodium		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Magnesiumstearaat							✓
Manna	✓	✓					
Mannitol			✓	✓	✓	✓	✓
Marmer, wit		✓			✓	✓	✓
Melksuiker	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Methylcellulose							✓
Monostearine						✓	✓
Oliën, vette		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Paraffine			✓	✓	✓	✓	✓
Petroleumether				✓	✓	✓	✓
Polyethyleenglycolen							✓
Polysorbaten							✓
Propyleenglycol							✓
Reuzel	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ricinusolie	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Suiker		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Talk				✓	✓	✓	✓
Terpentijn (-olie)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tragacanth (-slijm)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vaseline, gele			✓	✓	✓	✓	✓
Vaseline, witte			✓	✓	✓	✓	✓
Water	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wolvet			✓	✓	✓	✓	✓
Zetmeel, aardappel-			✓	✓	✓	✓	✓
Zetmeel, cassave-				✓	✓		
Zetmeel, maranta-		✓		✓	✓		
Zetmeel, rijst-				✓	✓	✓	✓
Zetmeel, tarwe-		✓		✓	✓	✓	✓

De algemene monografie over emulsies biedt daarvan een goed voorbeeld. Bij vergelijking van de teksten die Van der Wielen leverde in de commentaar⁶¹² en in zijn leerboek receptuur⁶¹³, met het leerboek van Kruyt⁶¹⁴ uit 1926, blijkt dat bij Van der Wielen de begrippen colloïd, suspensie en emulsie vaag bleven, terwijl Kruyt juist zeer bruikbare definities had gegeven. Van der Wielen noemde de suspensie van oliedruppels in water ‘gelijkend op een colloïdale oplossing’⁶¹⁵. In zijn leerboek⁶¹⁶ besprak hij een groot aantal recepten met de bereidingswijze van eenzelfde emulsie uit binnenlandse en buitenlandse farmacopees en handboeken en de wisselende resultaten, zonder daarvoor een verklaring te kunnen geven. Hij kwam in zijn leerboek bij zijn commentaar op een bepaald recept tot de conclusie dat de emulsie een suspensie is van olie in water, waarbij de kleine druppels door de lijvige slijm van de Arabische gom het samenvloeien van de olie belemmerde⁶¹⁷. De rol van oppervlakte-actieve stoffen was nog niet in beeld. Tabel 9.8. geeft de hulpstoffen met dergelijke eigenschappen die in de tweede druk van de Zesde uitgave van de *Nederlandse Farmacopee* uit 1966.

Tabel 9.8. Hulpstoffen in de NF6-2 (1966)⁶¹⁸

Naam	Fysisch-chemisch principe
Bentoniet	Viscositeit; stabiliseren disperse systemen
Carboxymethylcellulosenatrium	Viscositeit; stabiliseren disperse systemen
Monostearine	Water in olie emulgator
Magnesiumstearaat	Grensvlakactiviteit
Methylcellulose	Viscositeit; stabiliseren disperse systemen
Natriumlaurylsulfaat	Anionactieve grensvlakactiviteit
Polyethyleenglycol 400	Hydrofiele basis, vloeibaar
Polyethyleenglycol 1000	Hydrofiele basis halfvast
Polyethyleenglycol 1540	Hydrofiele basis vast
Polyethyleenglycol 4000	Hydrofiele basis vast
Polyethyleenglycol 6000	Hydrofiele basis vast
Polysorbaat 20	Olie in water emulgator
Polysorbaat 80	Olie in water emulgator
Propyleenglycol	Weekmaker, solubilisator

⁶¹² Wielen, P. van der, “Emulsa”, in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek II:1928), 442

⁶¹³ Schröder, van der Wielen, *ibidem*, 190

⁶¹⁴ Kruyt, H.R., *Inleiding tot de fysische chemie, de kolloïdchemie in het bijzonder voor biologen en medici* (Amsterdam: Paris³ 1926)

⁶¹⁵ Wielen, “Emulsa”, *ibidem*, 442

⁶¹⁶ Schröder, van der Wielen, *ibidem*, 194-217

⁶¹⁷ Schröder, van der Wielen, *ibidem*, 214

⁶¹⁸ Bolhuis G.K., H.L.M. Cox, J. Zuidema, *Recepteerkunde* (’s-Gravenhage: KNMP 1992), 135

De kern van het nieuwe inzicht is dat de substantie die als een onwerkzame of ‘therapeutisch indifferente’ stof werd geduid de therapeutische werking van het toegediende geneesmiddel kon bevorderen of integendeel, in het ergste geval, kon belemmeren.

9.5. Vooruitblik

In de periode na de Tweede Wereldoorlog was E. H. Vogelenzang (Meppel 1899 – Leiden 1982) de toonaangevende hoogleraar, ‘jarenlang het farmaceutisch gezag in Nederland’. Hij studeerde farmacie te Utrecht, werd apotheker te Veendam, was daar consulente van de aardappelindustrie, promoveerde op een sterrenkundig onderwerp en was van 1934–1946 apotheker van het Stads- en Academisch Ziekenhuis te Utrecht. In 1946 werd hij benoemd tot hoogleraar in Leiden. Hij was lid en later voorzitter van de farmacopee-commissie en in 1964 de eerste vicevoorzitter van de Europese Farmacopee Commissie. ‘Hij was zijn tijd ver vooruit’ aldus stelde het *Pharmaceutisch Weekblad* na zijn overlijden⁶¹⁹.

Vogelenzang stelde in 1946 bij de aanvaarding van het hoogleraarschap in de farmaceutische chemie twee thema’s aan de orde die van grote invloed zouden worden op zowel de opleiding tot apotheker als op het farmaceutisch-wetenschappelijke onderzoek⁶²⁰. Het eerste thema was de noodzaak van diepgaande farmacotherapeutische kennis van de apotheker en het tweede de vorm van het geneesmiddel. Met wat we nu terugblikkend weten over de vakgebieden farmaceutische technologie, biofarmacie en farmacokinetiek, had hij een voorspellende geest. Dergelijke vragen waren niet eerder met deze nadruk aan de orde gesteld. Vogelenzang stelde dat talrijke problemen van technologische aard bij de vervaardiging van tabletten en injectievloeistoffen wetenschappelijke vorming en onderzoek vergen. Hij illustreerde zijn pleidooi met een scala aan voorbeelden. Stoffen met een snel voorbijgaande werking kunnen door chemische modificatie of door farmaceutische vormgeving in een depotpreparaat langer werken. De keuze van de juiste zalfbasis is van belang voor het bevorderen van de resorptie van de werkzame stof in de huid. Eveneens signaleerde hij de grote vlucht van parenterale geneesmiddelen, waarbij niet alleen bleek dat de werking sneller intrad, maar ook in veel sterkere mate. Kennelijk was het geneesmiddel bij toediening langs orale weg niet voldoende geresorbeerd of voortijdig ontleed.

Mede door deze nieuwe inzichten aan de ene kant en de groei van grootschalige farmaceutische bereidingen aan de andere kant, om slechts enkele factoren te noemen, ontstonden er nieuwe vakgebieden als farmaceutische technologie, biofarmacie en farmacokinetiek. Deze

⁶¹⁹ Sloot, H.A., “In memoriam E.H. Vogelenzang”, *Pharmaceutisch Weekblad* 117 (1982) XXVIII

⁶²⁰ Vogelenzang, E.H., *Over de betekenis van den vorm van het geneesmiddel* (Rede) (Amsterdam: Centen 1946)

hadden weer grote invloed op de samenstelling van de farmacopee en de daarin te stellen kwaliteitseisen. Na een periode van ongeveer zestig jaar (1890–1950), waarin de aandacht van het bereiden naar het onderzoek van geneesmiddelen was verschoven, kwamen de eisen te stellen aan toedieningsvormen en daarmee ook de bereidingstechnieken, weer in beeld. De realisatie hiervan in de farmacopee begon in de zestiger jaren en in versterkte mate daarna in de Europese farmacopee.

9.6. Samenvatting en conclusie

De conclusie luidt dat men in de twintiger en dertiger jaren van de twintigste eeuw kennisnam van nieuwe inzichten uit de fysische chemie, maar aanvankelijk nog slechts in beperkte mate kon toepassen in de artsensijbereidkunde. In de vijftiger jaren kwam er meer aandacht voor het belang van de toedieningsvorm en het proces van het ter beschikking komen van het werkzame bestanddeel. Nieuwe toedieningsvormen als tabletten en injecties vereisten bereidingsfaciliteiten, die voor veel apotheken buiten bereik lagen. De ontwikkelingen komen ook tot uiting bij de ingebruikname van nieuwe hulpstoffen, met name beschreven in de tweede druk van de Zesde uitgave. De oude en de nieuwe hulpstoffen en de principes van het gebruik, ontleend aan de fysische chemie, leidden tot een nieuw vakgebied met de Engelse term ‘physical pharmacy’. De kleinschalige bereiding in apotheken bleef treffend gekarakteriseerd met de termen recepteerkunde en voorraadreceptuur⁶²¹. De hiervoor genoemde ontwikkelingen leidden ook tot het nieuwe vakgebied van de biofarmacie. De vruchten daarvan voor de farmacopee werden pas ver na 1966 geoogst.

⁶²¹ Bolhuis G.K., H.L.M. Cox, J. Zuidema, *Recepteerkunde* (’s-Gravenhage: KNMP 1992)

10. Vergelijking van monografieën

10.1. Inleiding

Vergelijking van enkele monografieën die in alle uitgaven van Nederlandse farmacopees zijn verschenen, leent zich voor een andere benadering van de gestelde onderzoeksvragen (zie § 1.2.2.): Welke wetenschappen waren van betekenis voor de geneesmiddelentherapie en de artsennijbereidkunde en welke wetenschappelijke vorderingen bleken van betekenis te zijn voor het opstellen van voorschriften voor de er in opgenomen geneesmiddelen?

De keuze valt allereerst op de monografieën van Natriumchloride, keukenzout, een mineraal dat in de natuur wordt gevonden en van steeds grotere betekenis werd nadat het als stof voor de bereiding van steriele, parenterale geneesmiddelen toepassing vond.

De volgende keuze is Bismutsubnitraat, een chemische bereiding waarvan reeds in de zeventiende eeuw melding werd gemaakt⁶²² en waarnaar steeds opnieuw farmaceutisch-chemisch onderzoek werd verricht. De monografie markeert ook de omslag van de eigen chemisch bereiding in de apotheek naar het kwaliteitsonderzoek van het ingekochte product.

Voor de vergelijking van monografieën van plantaardige simplicia in de achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee zijn Digitalis en Opium uitgekozen. Deze zelfstandigheden (simplicia) zijn in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee te vinden. De papaververucht (slaapbol), waaruit opium wordt gewonnen, werd niet meer beschreven in de Zesde uitgave, opium wel. De vergelijking van opium-monografieën geeft ook de mogelijkheid om de opiumalkaloïden, met name morfine, in de vergelijking te betrekken. Morfinezouten zijn in alle uitgaven van Nederlandse farmacopees te vinden.

10.2. Natriumchloride

10.2.1. Inleiding

Keukenzout is een van de bekendste stoffen uit de natuur. Het wordt gebruikt in voeding en heeft ook bij de bereiding van geneesmiddelen een belangrijke plaats. Natriumchloride heeft

⁶²² Coster, D.J., R.J. Opwyrd, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters III:1886), 452

in de twintigste eeuw aan betekenis gewonnen als onmisbaar bestanddeel van injectie- en infusievloeistoffen. De chemische naam is natriumchloride, het maakt deel uit van het rijk van de mineralen, de anorganische stoffen. Het staat in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee beschreven en leent zich daarom voor vergelijking van de beschrijvingen in opeenvolgende uitgaven. Er zijn twee punten van vergelijking, als eerste de redactionele stijl van de monografie en als tweede de natuurwetenschappelijke kennis.

10.2.2. Tekst van drie monografieën in de *Nederlandsche Apotheek* 1851

De *Nederlandsche Apotheek* van 1851 bevat drie beschrijvingen van natriumchloride^{623 624 625}, de eerste tekst als mineraal, gewonnen uit de natuurlijke omgeving, de tweede tekst als gezuiverd product en de derde tekst als gedroogd product.

1. CHLOR NATRIUM, CHLORETUM NATRICUM, CHLOORWATERSTOFZURE SODA, ZOUTZURE SODA, GEWOON ZOUT, ZEE ZOUT, KEUKENZOUT, CHLORETUM NATRII, HYDRO-CHLORAS SODAE, MURIAS SODAE, SAL COMMUNIS MARINUS, SAL CULINARIS

Het is bekend, dat dit zout in verschillende zoutlagen en in vele wateren, vooral zeewater, opgelost gevonden wordt. Fabrieksmatig wordt het bereid door uitdamping van zeewater of zout-bronwater op eene bijzondere wijze sterker gemaakt, of van de oplossing van klip-zout, of in water, of in zee-water. De kristallen zijn of klein, onregelmatig, of grooter, hol, vierkant, trechtervormig, wit, doorschijnend, zonder reuk, doch van eenen zouten smaak. De waterdampen trekken zij uit de lucht tot zich, en zij worden vochtig. In de lucht wordt het voor het overige niet veranderd. Door water wordt het gemakkelijk opgelost, door zwavelzuur ontleed, en het ontwikkelt nevelachtige dampen uit chlorwaterstofzuur en water van de lucht gevormd. Zoodra het verwarmd wordt knapt het.

De oplossing wordt na de toevoeging eener oplossing van chlor-barium, of koolzure kali, of zuringzure ammonia troebel, dewijl de sporen van zwavelzure natron of magnesia, chlor-magnesium, zwavelzure kalk of chlor-calcium bevat. In water moet het geheel oplossen en de heldere oplossing moet door zwavelwaterstofzuur noch gekleurd noch troebel gemaakt worden noch door de toevoeging van eenige druppels chlor-water en gekookte stijfsel blaauw gekleurd worden en alzoo geen iodium toonen te bevatten. Door wijnsteen zuur of chlor-platina moet het niet worden nedergeslagen.

⁶²³ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 34

⁶²⁴ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 275

⁶²⁵ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 277

2. CHLOR-METALEN, HALOÏDE ZOUTEN, CHLOR-METALEN, GEZUIVERD CHLOR-NATRIUM, CHLORETUM NATRICUM DEPURATUM, NaCl^2 , CHLORWATERSTOFZURE SODA, ZOUTZURE SODA, GEZUIVERD KEUKENZOUT, CHLORETUM NATRII, NATRIUM CHLORATUM, HYDROCHLORAS SODAE, NATRUM MURIATICUM, *MURIAS SODAE DEPURATUM*, *SAL MARINUM AUT CULINARE DEPURATUM*

Men neme: Gewoon chlor natrium zoo veel men verkiest. Losse het op in Kokend Water drie deelen. Men droppele in de oplossing: Eene oplossing van zuivere koolzure natron tot dat er geene troebelwording meer wordt opgemerkt. Het vocht worde door papier gezegen en verdampt zoo dat gedurende de zachte verdamping de kristallen gevormd worden die in eenen trechter worden geplaatst en zoo lang met eene kleine hoeveelheid zuiver water worden afgewasschen, als het aflopend water door eene oplossing van chlor-baryum troebel wordt. Zij worden op papier gedroogd en in eene flesch voor het gebruik bewaard.

Het zijn cubische, zelden octaëdrische, of tetraëdrische, uitgeholde kristallen, naarmate de indamping langzaam of snel, en van eene grootere of kleinere hoeveelheid oplossing heeft plaats gehad, ongekleurd, in de lucht onveranderlijk, zout van smaak, in drie deelen water volkomen oplosbaar. In het vuur knappen de kristallen, en door zeer sterke verhitting smelt het zout. In kleine hoeveelheid wordt het in het met water verdunden alcohol opgelost.

De oplossing in water levert, na de toevoeging eener oplossing van salpeterzuur zilveroxyde, een wit nederplofse, dat niet door salpeterzuur, maar wel door ammonia wordt opgelost.

De oplossing van dit zout in water moet, na de toevoeging van die van koolzure natron, of chlor-baryum niet troebel worden, noch gekleurd worden na toevoeging eener versche oplossing van zwavelwaterstofzuur, of na de indropping eener oplossing van cyan-kalium-ijzer. Met wijnsteen zuur moet zij geen zure wijnsteen zure kali afzetten. Ofschoon er in het gewoon zout, in ons vaderland, meestal geen iodium wordt gevonden, zoo moet men toch weten, dat het iodium in het poeder van dit zout ontdekt kan ontdekt worden door de toevoeging van gekookte stijfsel en voorzigtige indropping van weinige droppels versch breid chlor-water. Indien het zout eenige iodium-verbinding bevat, dan wordt er eene heldere blaauwe kleur opgemerkt, die na de toevoeging van meer chlore wordt vernietigd.

3. GEDROOGD CHLOR-NATRIUM, NATRIUM CHLORETUM NATRICUM EXSICCATUM, NaCl^2 , AFGEKNAPT KEUKENZOUT, CHLORETUM NATRICUM DECREPITATUM, *SAL COMMUNE*, *AUT CULINARE DECREPITATUM*

Men neme: Gewoon chlor-natrium zoo veel men verkiest. Men brenge het in eenen met een deksel gesloten kroes dien men gloeije in een kolen-vuur, tot dat het knappen op Houdt en het zout poederachtig ondoorschijnend en wit van kleur geworden is. In eene gesloten flesch worde het voor het gebruik bewaard. Het bezit de beschrevene eigenschappen van dit zout doch in onzuiveren toestand; in het vuur evenwel knapt het niet meer, en eene doorgezogene oplossing daarvan wordt door die van koolzure natron en chlor-baryum troebel.

10.2.3. Bespreking

In de *Bataafsche Apotheek* (1807) staat van natriumchloride nog slechts weinig vermeld. De artikelnaam is zoutzure soda, als synoniemen zijn de gangbare benamingen ‘gemeen zout, zeezout en keukenzout’ opgenomen. Een korte beschrijving ‘Een middelzout, bestaande uit zoutzuur en soda, van eene witte kleur, zouten smaak, met taarlingsche kristallen, en in de opene lucht noch uiteenvallend noch smeltend’ volstaat.

De *Nederlandsche Apotheek* (Belgica) 1826 hanteert als artikelnaam ‘Soda’ met de toevoeging ‘(zoutzure)’ en vermeldt, kennelijk uit praktische overwegingen, een groter aantal synoniemen, de stofbeschrijving wijkt niet wezenlijk af van de tekst uit 1807. In plaats van het begrip ‘smeltend’ staat de passender term ‘vervloeïend’.

De *Nederlandsche Apotheek* 1851 is in de Nederlandse taal geschreven, met de Latijnse naam in de titel te beginnen met een hoofdletter. Dit wijst op de regel die in alle latere uitgaven van de Nederlandse farmacopees is gevolgd: het gebruik van de Latijnse titel in teksten, op etiketten, op flessen, potten en vaten houdt in dat stof met deze benaming aan de eisen van de vigerende farmacopee voldoet. Natriumchloride had in 1851 de Latijnse naam *Chloretum natricum*. Er volgen als tegemoetkoming aan de praktijk nog twaalf synoniemen. Er bestond toentertijd nog geen eenheid van opvatting over de naamgeving van chemische stoffen. Bierman⁶²⁶ gaat in haar boek *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* dieper in op het vraagstuk van de nomenclatuur. Het was toentertijd namelijk voor de samenstellers van de farmacopee de vraag of de gebruikers van de farmacopee voldoende op de hoogte waren van de chemische inzichten die tot de, als regel modernere, naamgeving hadden geleid. De stofbeschrijving omvat naast de uiterlijke kenmerken ook de fabrieksmatige bereiding uit zee- of bronwater, gevolgd door enige identiteits- en zuiverheidsreacties, zie tweede alinea eerste tekst beginnend met ‘De oplossing wordt ... [en verder]’. Naast deze stofbeschrijving kende deze editie ook nog een bereidingsmethode voor gezuiverde natriumchloride (zie tweede tekst). De derde tekst gaat over gedroogd, niet gezuiverd keukenzout.

De Tweede uitgave van de *Nederlandsche Apotheek* in 1871 stelde zich op het standpunt dat veel kennis reeds in hand- en leerboeken voorhanden was en beperkte de tekst van de stofbeschrijving. Onder de titel ‘*Chloretum natricum*’⁶²⁷ staat ‘Gezuiverd natriumchloride volgens de eerste uitgave’. Het ongezuiverde, in de natuur voorkomende product, is dus niet meer opgenomen in deze uitgave. De beschrijving gaat verder: ‘Kubische, kleine, witte kristallen, die in warmte knappen, bij eene sterke hitte smelten, en gemakkelijk en volledig in water oplossen.’

⁶²⁶ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 136

⁶²⁷ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 86

De zuiverheidsreacties zijn beknopt geformuleerd: 'Deze oplossing [van het zout] in water mag niet troebel worden door chloorbaryum of koolzure natron, en niet gekleurd door zwavelwaterstof, ferrocyankali, of chlooroplossing, hetzij met of zonder toevoeging van stijfselpap.' Meer staat er niet in. Merk op dat er geen enkele getalsmatige aanduiding is van hoeveelheden uitgangsmateriaal en reagentia. In deze *Nederlandsche Apotheek* bevat tabel IV een opgave van toe te passen reagentia, niet meer dan een lijst met namen, zonder vereisten over de samenstelling ervan.

Dat veranderde met ingang van de Derde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*. In deze uitgave is al iets te herkennen van de in § 2.3.1. beschreven systematische indeling die in de twintigste eeuw werd toegepast. De beknopte stijl van de Tweede uitgave is gehandhaafd maar wel aangevuld met kwantitatieve aanduidingen. De tekst luidt, hier ook voorzien van een duidelijk markering in alinea's, overigens zonder aan te geven dat het respectievelijk om beschrijving, identiteit en zuiverheid gaat:

'Een wit, kristallijn poeder, dat een niet lichtend vlam terstond en blijvend geel kleurt. 'Natriumchloride geeft met 3 deelen water een heldere oplossing, die neutraal reageert en met zilvernitraat een wit vlokkig neerslag geeft, dat in ammonia gemakkelijk oplost'. 'De oplossing in water (1=20) worde niet troebel door baryumchloride of door natriumcarbonaat, en niet gekleurd noch door Nessler's reagens, noch door zwavelwaterstof, noch door zwavelammonium'⁶²⁸.

De 'Lijst van Reagentia' in deze uitgave geeft de samenstelling van de reagentia aan, bijvoorbeeld: 'Baryumchloride: Een oplossing in water (1=10)'.

De Vierde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* 1905 bouwt voort op deze semi-kwantitatieve aanpak van de reacties op identiteit en zuiverheid. De titel van de monografie is: 'Chloretum natricum, Natriumchloride'. Nieuw is de toevoeging van de gebruikelijke naam 'Keukenzout' en de bruto formule 'NaCl'. Ook bij andere enkelvoudige en goed gedefinieerde chemische stoffen zijn bruto formules opgegeven en gebruikelijke namen vermeld. Bij de beschrijving van natriumchloride valt op dat de kristallijne structuur nu, anders dan in de derde, maar net als in Tweede uitgave, nader wordt aangeduid: in de tweede nog als 'kubische kristallen', in de Vierde uitgave als 'kleine hexaëders'. In de Vierde uitgave wordt voor het eerst voor het onderzoek van vooral plantaardige substanties het gebruik van de microscoop voorgeschreven en nu kennelijk ook toegepast op de kristalvorm van chemische stoffen. De oplosbaarheid van natriumchloride in water behoort ook bij de beschrijving van de stof en wordt nauwkeuriger, te weten '1 in 2,8 deelen', in de vorige uitgave nog '1 in 3 deelen' opgegeven. Uit de 'Algemene regelen' die aan de monografieën vooraf gaan, blijkt dat deze waarde van de oplosbaarheid geldt bij de temperatuur van de omgeving (kamertemperatuur)

⁶²⁸ *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage Algemeene Landsdrukkerij 1889), 51

van 15 °C. Ook deze conditie is nieuw vergeleken met de Derde uitgave. De tekst van de gehele monografie is als volgt:

‘Witte kleine hexaëders. Natriumchloride is in 2,8 deelen water oplosbaar, doch in spiritus bijna onoplosbaar. [Identiteit] ‘Natriumchloride kleurt een niet oplichtende vlam terstond geel. De oplossing in water (1=20) geeft met zilvernitraat een wit neerslag, dat in ammonia gemakkelijk oplost. [Zuiverheid] ‘1 G. Natriumchloride moet met 1 G. wijnsteenzuur en 5 cm³ water een heldere oplossing geven. De oplossing in water (1=20) moet helder, kleurloos en neutraal zijn en mag door zwavelwaterstof, door natriumcarbonaat, door Nessler’s reagens, door baryumnitraat en door zwavelzuur niet van uiterlijk veranderen. Natriumchloride mag, bij 100 °C gedroogd, niet meer dan 1 pct aan gewicht verliezen’⁶²⁹.

Opmerkelijk is dat in deze editie voor het eerst stelselmatig de hoeveelheid water wordt genoemd, namelijk ‘niet meer dan 1 pct’. ‘Water is de meest voorkomende verontreiniging’, zo stelde Vogelenzang in zijn colleges farmaceutische chemie.

In 1926 verscheen de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*, die tot 1958 van kracht bleef. De meest opvallende wijzigingen in de opzet van monografieën (zie § 2.3.1.) zijn ook terug te vinden bij die van natriumchloride. Aan de bruto formule van NaCl wordt het molecuulgewicht toegevoegd: ‘NaCl = 58,4’. De gegevens over de oplosbaarheid zijn uit de beschrijving gehaald en ondergebracht in een aparte alinea. Voor zuiverheidsreacties wordt een nieuw aanpak ingevoerd: ‘geen reactie op ...’, hetgeen verwijst naar de inleiding tot de monografieën met de titel ‘Algemeene reacties ter vaststelling van de identiteit en zuiverheid’ waarin alle gestandaardiseerde reacties worden beschreven. De eis dat de oplossing van Natriumchloride in water (1=10) ‘Neutraal ten opzichte van methyloord’ moet zijn, betekent derhalve dat ‘10 cm³ der vloeistof met 1 druppel methyloord een tint aanneemt die niet rooder dan eigen is aan 10 cm³ eener oplossing die, in 100 cm³ 10 cm³ verdund azijnzuur en 10 cm³ natriumacetaat (2 N.) bevat, met 1 druppel methyloord en niet geler dan eigen is aan 10 cm³ eener oplossing die, in 100 cm³ 1 cm³ verdund azijnzuur en 10 cm³ natriumacetaat (2 N.) bevat, met 1 druppel methyloord (pH 5–6).’ Nieuw is ook dat het begrip pH voor zuurgraad wordt gebruikt en dat buffer-oplossingen zijn beschreven die nodig zijn om de grenzen van de zuurgraad van de oplossing van natriumchloride in water te bepalen. ‘Geen reactie op baryum’ betekent ‘dat de oplossing met verdund zwavelzuur, ook na 5 minuten, helder moet blijven.’ Op gelijke wijze worden zware metalen, ijzer, aardalkaliën, kalium, ammonium en sulfaat uitgesloten. Nieuw in deze stofbeschrijving is ook dat op natriumchloride een gehaltebepaling wordt voorgeschreven: ‘Wordt de oplossing van 233,6 mg Natriumchloride in water, na toevoeging van 1 druppel kaliumchromaat, met 1/10 N

⁶²⁹ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 95

zilvernitraat getitreerd, dan moeten daarvan 39,5–40,0 cm³ vereischt worden.’ Eveneens is de vermelding dat natriumchloride water aantrekt bij een relatieve waterdampspanning der lucht van 0,75 een nieuw opgenomen gegeven.

Schoorl schrijft in zijn bijdrage aan het *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee Vijfde uitgave*⁶³⁰ dat natriumchloride op drie manieren wordt gewonnen, als steenzout, met een gehalte van 98–99 pct, door indamping van zeewater, met een duidelijk lager gehalte en vooral met calciumsulfaat (gips) verontreinigd en door uitlogen van ononderaardse beddingen zoals in Boekelo, inkoken bij 110 °C en drogen, met een gehalte boven 99 pct. Het is duidelijk dat het zuiverheidsonderzoek gericht is op de verontreinigingen die samenhangen met de herkomst en de bereidingsmethode. De farmacopee eist fijne kristallen want grote kristallen bevatten tot 1 pct vacuolewater. Zuiver natriumchloride trekt water aan bij een luchtvochtigheid hoger dan 75, maar reeds bij een lagere waarde als het met calciumchloride en magnesiumchloride verontreinigd is. Hij attendeert erop dat de ogenschijnlijk droge zoutkristallen toch nog 3–4 pct water kunnen bevatten in de vorm van pekkel aan het kristaloppervlak. Het zuiverheidsonderzoek laat calcium, magnesium, kalium en sulfaat in beperkte hoeveelheid toe – Schoorl rekent de hoeveelheden ervan uit – en vereist de afwezigheid van zware metalen en ijzer. Hij laat zich kritisch uit over de eis dat de afwezigheid van ammonium moet worden vastgesteld, maar wil juist een scherpere eis op de afwezigheid van barium, vooral bij afwezigheid van sulfaat als verontreiniging. Hij mist een reactie op fosfaat.

Schoorl had in 1907 reeds aangegeven dat het onderzoek naar de aanwezigheid van sulfaat in een drietal zouten met een grensreactie sterk uiteenlopende uitkomsten gaf⁶³¹. In een oplossing van 30 pct natriumchloride in water was de aantoonbaarheidsgrens 10 mg/l, in een oplossing van 30 pct natriumacetaat 30 mg/l, en in 5 pct borax-oplossing 10 mg/l. In water was deze waarde 2 mg/l. Het bracht hem tot de conclusie dat het moeilijk is met gestandaardiseerde oplossingen voor de uitvoering van grensreacties te besluiten tot de hoeveelheid aanwezige verontreinigingen. Hoeke heeft in 1970, refererend aan dit onderzoek van Schoorl, gerapporteerd over de grensreactie op sulfaat met bariumreagens in een zevental nationale farmacopees. Zij stelt dat het onjuist is aan een grensreactie een kwantitatieve waarde toe te kennen. Het is beter de grensreactie te beschouwen als een kwalitatieve uitdrukking van de zuiverheid van de stof⁶³².

De Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1958) scherpert de beschrijving van natriumchloride nog verder aan⁶³³, onder andere in verband het gebruik van deze stof in

⁶³⁰ Schoorl, N., “Chloretum natricum” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek II:1928), 327

⁶³¹ Schoorl, N., “De zuiverheidsreacties der Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 44 (1907) 121

⁶³² Hoeke, M., “Over de betekenis van grensreacties op onzuiverheden”, *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 630-640

⁶³³ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf 1958), 395

injectie- en infusievloeistoffen en steriele oplossingen in betrekkelijke grote hoeveelheden tot meer dan 10 gram per dag. 'Natrii Chloridum bevat natriumchloride en niet meer dan 0,5 pct water. Het, door drogen watervrij gemaakte, zout bevat niet minder dan 99,5 pct natriumchloride.' De monografie Natrii Chloridum bevat, vergeleken met die uit de Vijfde uitgave, een aantal verfijningen, Mol. Gew. 58,43 (was: 58,4). Aanvullingen zijn de vereiste grensreacties op de verontreiniging met bromide, jodide en arseen.

10.2.4. Samenvatting en conclusie

De beschrijving van natriumchloride wordt steeds nauwkeuriger en specifiek. De nieuwe toepassing in vloeistoffen voor intraveneuze toediening maakt dat de eisen van zuiverheid en gehalte aangescherpt worden. De strakke redactionele opzet van monografieën is duidelijk te zien.

10.3. Basisch Bismutnitraat

10.3.1. Inleiding

Bismut is een zwaar metaal dat, vergeleken met andere zware metalen, een betrekkelijke geringe toxiciteit heeft. Deels is dat ook te danken aan de beperkte oplosbaarheid van de toegepaste verbindingen. In de loop van voorgaande eeuwen zijn vele bismutpreparaten in gebruik geweest voor allerlei aandoeningen. Bismutsubnitraat vond toepassing bij de behandeling van maagzweren en stond beschreven in alle Nederlandse farmacopees. Het geneesmiddel leent zich dus voor vergelijking van de teksten in de onderscheiden edities.

10.3.2. Teksten in de Tweede, Derde en Vierde uitgave

Het voorschrift uit de *Nederlandsche Apotheek* 1871 luidde als volgt:

'Nitrās bismuthicus basicus; Basisch Salpeterzuur Bismuthoxyde; Magisterium Bismuthi⁶³⁴

Men neme: Salpeterzuur vijf deelen en Gedestilleerd water twee deelen. Doe ze in eene kolf, en voeg er bij gedeelten bij bismuth tot een grof poeder gebracht, zoveel daarvan opgelost kan worden, ongeveer twee deelen. Voeg bij de oplossing zoo veel gedestilleerd water, totdat er een weinig van een blijvenden witten neerslag gevormd is. Laat haar eenige uren staan. Filtreer, en giet het vocht onder sterk roeren, uit in Heet Gedestilleerd water, honderd deelen. Giet het bovenstaande vocht, nadat het bekoeld is, helder af, wasch den neerslag nog tweemaal met een weinig gedestilleerd water uit,

⁶³⁴ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 202

breng hem op een linnen doek, pers hem zacht uit, en laat hem bij eene zeer zachte warmte, buiten het licht, drogen.’

Bierman⁶³⁵ gaf de bereidingsvoorschriften uit de negentiende eeuw volledig weer. Zij stelde dat de beschrijvingen van de bereidingen in de Batava en de Belgica onvolledig waren en ongeschikt voor het leveren van een gestandaardiseerd preparaat. Volgende edities gaven meer gespecificeerde, zeer uitvoerige, bereidingsvoorschriften. In al deze situaties ontbrak de opgave van de samenstelling. De Nederlandse benaming van het bismutzout was in de Tweede uitgave nog geschreven in de dualistische nomenclatuur die Berzelius aan het begin van de eeuw had ontworpen: zuuranhydride + base-anhydride, in plaats van het zout, zoals in de Vierde uitgave het geval was. Coster en Opwyrdra gaven een uitgebreide toelichting op de bereiding⁶³⁶. Zij missen in het voorschrift uit 1871 de aanwijzing om zoveel mogelijk bismut onder verwarmen tot 100 °C op te lossen tot geen nitreuze dampen meer verschijnen – het oplossen van bismut moest in de zuurkast plaats vinden –. De uitvoering van de procedure moet zorgvuldig volgens het voorschrift plaats vinden om aldus eventuele verontreinigingen met arseen te verwijderen. De bereidingswijze in de Vierde uitgave volgde in hoofdzaak de Duitse en Franse farmacopees, waarbij eerst bismutnitraat kristallijn wordt verkregen. Van daaruit wordt ‘hydrobismutnitraat’ gevormd. Coster en Opwyrdra gingen uitgebreid in op alle mogelijke verontreinigingen die vanuit het ruwe bismuterts mee konden komen in het bereide preparaat. Ze citeerden ook een aantal aanbevolen bereidingswijze uit de buitenlandse literatuur. De auteurs gaven een uitgebreide toelichting op het zuiverheidsonderzoek, uit te voeren op carbonaten van bismut, magnesium en calcium, op chloriden en sulfaten, op lood en arseen. Ook verontreiniging met seleen en telluur kwam soms voor.

Het witte neerslag van het bismutzout dat ontstond had een moeilijk te karakteriseren samenstelling. Bismutverbindingen waren therapeutisch zeer in trek. De Derde uitgave was overigens de eerste van de reeks uitgaven die geen bereidingswijze opnam. Men ging er kennelijk van uit dat de grondstof kant en klaar werd ingekocht. De monografie werd derhalve uitsluitend een onderzoekvoorschrift in plaats van een bereidingsvoorschrift. De Vierde uitgave gaf een voorschrift voor bereiding en voor onderzoek, de vijfde en zesde alleen voor onderzoek.

Uit dit commentaar wordt niet duidelijk of er ook een therapeutische noodzaak schuilging achter de discussie over de juiste bereidingswijze. Basisch bismutnitraat werd, volgens Coster en Opwyrdra, wegens een adstringerende werking aanbevolen bij maagklachten en -zweren in doseringen van 200 tot 1000 mg per keer in poeders of pillen, meermalen daags.

⁶³⁵ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 149-150

⁶³⁶ Coster, D.J., R.J. Opwyrdra, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters III:1886), 451-458

Het voorschrift uit de *Nederlandsche Pharmacopee* 1889 luidde als volgt:

‘Nitras bismuthicus basicus; Basisch Bismuthnitraat; Magisterium Bismuthi⁶³⁷

Een wit, kristallijn poeder, dat bevochtigd lakmoespapier rood kleurt en bij verhitting bruine dampen uitstoot. Basisch Bismuthnitraat geeft met chloorwaterstofzuur, met verdund zwavelzuur en met salpeterzuur, zonder op te bruisen, kleurloze oplossingen. De vloeistof, verkregen door 500 mG Basisch Bismuthnitraat op te lossen in 2 cM³ verwarmd salpeterzuur en deze met 25 cM³ water te verdunnen, zij helder en worde noch door baryumnitraat, noch door zilvernitraat troebel; zij geve, na door ammonia van bismuth bevrijd te zijn, een kleurloos vocht, dat, na verdampt te zijn, en nadat het overgeblevene zacht gegloeid is, niets weegbaars achterlaat. Een oplossing van 400 mG Basisch Bismuthnitraat in 4 cM³ verwarmd chloorwaterstofzuur mag, na met haar eigen volumen stannochloride verwarmd te zijn, niet troebel of gekleurd worden. Basisch Bismuthnitraat mag, als er natronloog aan wordt toegevoegd, geen reuk van ammoniak doen ontstaan. Na verhit te zijn, late Basisch Bismuthnitraat 78–82 pct geel Bismuthoxyde achter.

Verlaan⁶³⁸ besprak deze monografie, de eerste keer dat niet de bereiding maar het onderzoek van de substantie, stond beschreven.

‘Het normale, neutrale bismuthzout van salpeterzuur is $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$. (...) Op verschillende wijzen, kunnen onder verlies van salpeterzuur uit dit zout, basische zouten ontstaan van verschillende samenstelling, waarom derhalve voor de bereiding van een zout van bepaalde samenstelling ook steeds een bepaald voorschrift moet worden gevolgd. Een dier basische zouten is het Basisch Bismuthnitraat der Pharmacopee, waarvan de samenstelling (...) kan worden uitgedrukt door de formule $\text{Bi}^3(\text{NO}_3)^2(\text{OH})^7$, waarschijnlijk een mengsel van $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2\text{OH}$ en $\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{OH})^2$ met enig bismuthhydroxyde $\text{Bi}(\text{OH})^3$, bovendien nog ongeveer 5 pct kristalwater bevattend.’ (Daarna volgt een zeer uitgebreide beschrijving van de bereiding, met de opmerking:) ‘Alhoewel de Pharmacopee geene bereiding opgeeft, zal het wel de bedoeling zijn, dat een der laatstgenoemde preparaten, en wel waarschijnlijk het door de vorige Pharmacopee bedoelde tweede, bij ons gebruikt moet worden.’

Het voorschrift uit de *Nederlandsche Pharmacopee* 1905 luidde als volgt:

‘Nitras bismuthicus basicus; Basisch Bismuthnitraat; Magisterium Bismuthi⁶³⁹

Breng tien deelen Bismuth, tot grof poeder gebracht, bij kleine hoeveelheden in een vooraf op 75°–90° verwarmd mengsel van zeven en twintig deelen Salpeterzuur en drie en twintig deelen Water en ondersteun de, in het begin heftige, reactie tegen het

⁶³⁷ *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1889), 143

⁶³⁸ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (’s-Gravenhage: IJkema I:1893), 531

⁶³⁹ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 267

einde door verwarmen. Laat de verkregen oplossing bezinken; giet haar na eenige dagen helder af, en damp haar uit tot kristallisatie. Verzamel de kristallen, en spoel ze af met een kleine hoeveelheid, met salpeterzuur zuur gemaakt, water. Meng een deel der aldus verkregen Kristallen met vier deelen Water tot een gelijkmatige brij, en giet deze, al roerende, uit in een en twintig deelen kokend Water. Verwijder, terstond nadat het neerslag bezonken is, de bovenstaande warme vloeistof; bevrijd het neerslag door snel afzuigen zooveel mogelijk van het aanhangende vocht, en droog het zonder verder afwassen bij 30°.

De Vijfde uitgave gaf als eerste een getalsmatige benadering 'ongeveer $6 \text{ Bi}_2\text{O}_3, 5 \text{ N}_2\text{O}_5, 8 \text{ H}_2\text{O}$ ', de zesde editie definieerde de stof als volgt 'Bismuthi Subnitras is een bismutoxidenitraat; het bevat niet minder dan 71,1 pct en niet meer dan 72,9 pct bismut. Het zuurrestgehalte, berekend als distikstofpentoxide bedraagt niet minder dan 14,0 pct en niet meer dan 16,2 pct'.

In de Derde, Vijfde en Zesde uitgave⁶⁴⁰ waarin niet de bereiding, maar wel de stof stond beschreven werd een gehaltebepaling vereist, die berust op gravimetrische analyse. De derde editie vereiste een bismutgehalte van 78–82 pct, de vijfde editie 79–81 pct, de zesde editie, nogal lager, 71,1–72,9 pct.

Schoorl schonk eveneens uitgebreid aandacht aan dit preparaat⁶⁴¹. Om de beschrijving van het preparaat niet te gecompliceerd te maken, schreef hij $6 \text{ Bi}_2\text{O}_3, 5 \text{ N}_2\text{O}_5, 8 \text{ H}_2\text{O}$ op als (B=base) B 6-5-8 en gaf hij aan dat tijdens de diverse fasen van de bereiding achtereenvolgens met toenemende basiditeit ontstaan: B 1-1-2, B 10-9-7, B 6-5-8 en B 2-1-1. Het door de Vijfde uitgave van de farmacopee vereiste preparaat is dan B 6-5-8, vermengd met kleine hoeveelheden B 2-1-1. Het komt overeen met het in de Vierde uitgave beschreven 'uitgewasschen' preparaat. 'Nitras Bismuthicus Basicus non elutus Ed. IV' komt volgens Schoorl overeen met B 10-9-7.

Hij noemde gelet op de herkomst van bismut uit ertsen als te verwachten onzuiverheden koper, lood en arseen en beval aan te reageren op de afwezigheid van carbonaat en ammonium, als indicatie voor een goed verlopen bereidingsproces.

10.3.3. Samenvatting en conclusie

Bismutsubnitraat is een preparaat waar relatief veel chemisch onderzoek naar is gedaan, zonder dat duidelijk werd wat de therapeutische of toxicologische relevantie ervan was. Alle auteurs zijn het er over eens dat de bereiding nauwkeurig volgens het voorschrift moest plaats vinden, niettemin lopen de gehalten aan bismut, het bestanddeel met de aangeprezen werking, nogal uiteen in de onderscheiden uitgaven. Wellicht was de oplosbaarheid van

⁶⁴⁰ In de Vierde uitgave staat de bereiding beschreven, zonder gehaltebepaling.

⁶⁴¹ Schoorl, N., "Nitras bismuthicus basicus" in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek, III:1929), 267-271

bismutsubnitraat in de maag mede bepalend voor de werking en de werkingsduur, een veronderstelling die overigens niet in de literatuur terug gevonden kon worden.

10.4. Digitalis

10.4.1. Teksten

Het voorschrift uit de *Nederlandsche Apotheek* 1871 luidde als volgt:

Digitalis purpurea L.; Gewoon Vingerhoedskruid⁶⁴²

Eene tweejarige plant, die vooral in de bergstreken van Midden-Europa, maar ook op enkele plaatsen in Nederland voorkomt. Scrophularineeën.

De bladen. Vingerhoedsbladen (Folia Digitalis; Herba Digitalis purpureae Ed.I), zijn langwerpig, eirond of veelal eirond-langwerpig, gekarteld, aan hun voet meer of minder getand, netsgewijs geaderd, rimpelig van oppervlakte, van onder zachtharig, laag aan den stengel lang-, hooger op ongesteeld. Zij smaken onaangenaam, bitter.

Men behoort ze van de bloeiende plant te verzamelen, in de schaduw te drogen, en in vaten te bewaren, die van het licht zijn afgesloten.

10.4.2. Vergelijking van de teksten

Batava (1807): In navolging van de *Amsterdamsche Apotheek* van 1792 nam ook de *Batava* dit simplex op. De beschrijving verlangt de in het wild groeiende plant en noemt enkele niet al te specifieke uiterlijke kenmerken, ook geur en smaak. De bladeren worden wel apart beschreven maar niet uitdrukkelijk geëist in plaats van de gehele plant. In de *Belgica* (1826) werd de beschrijving enigszins uitgebreid. De *Nederlandsche Apotheek* 1851 schreef dat de naam het kruid van paars vingerhoed aanduidt, dus de gehele plant⁶⁴³. De beschrijving wordt specifieker en geeft ook richtlijnen voor de oogsttijd. Vooral de bladeren worden beschreven, maar de naamgeving van het simplex is kruid en nog geen blad. Wel wordt aangegeven welk delen van de bladeren moet worden verwijderd. De slotregel luidt 'Omtrent de scheikundige bestanddeelen, aan welke de geneeskracht moet worden toegeschreven, zijn de scheikundigen het tot dusverre nog niet eens.'

De monografie in de *Nederlandsche Apotheek* 1871 is hierboven volledig weergegeven. De titel is kortweg Digitalis, daarmee doelend op het kruid, ofwel zoals gedefinieerd in de toelichting vooraf⁶⁴⁴, als blad met stengel. Een goed advies is het voorschrift – in het licht van latere kennis – om het kruid in de bloeitijd te verzamelen, in de schaduw te drogen en in

⁶⁴² *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 109

⁶⁴³ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 141

⁶⁴⁴ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), XXII

van licht afgesloten vaten te bewaren. In de *Nederlandsche Pharmacopee* 1889 wordt de titel van de monografie *Digitalisbladen*. De beschrijving is nauwkeuriger, zowel wat betreft het onderscheid tussen de bovenkant als de onderkant van het blad, het voorschrift is *gekweekte* exemplaren te benutten, een chemische reactie ter bevestiging van de botanische kenmerken is gegeven en de hoogste keerdosis en de maximale dagdosis staan vermeld.

Verdere verfijning volgt in de *Nederlandsche Pharmacopee* 1905. De botanische beschrijving is vanaf deze uitgave zoveel mogelijk ontleend aan de Kew Index (Index Kewensis), een Brits initiatief, met internationale uitstraling, om planten eenduidig te benoemen en te beschrijven. Een tweede vernieuwing is dat de microscopische beschrijving van het poeder van de plant is opgenomen, niet zozeer om daarmee de identiteit vast te stellen, maar om vervalsingen en verwisselingen uit te sluiten en verontreinigingen op te sporen. De algemene regels in deze Vierde uitgave geven op pagina XII–XIII hiervoor nadere aanwijzingen. Chemische reacties zijn niet opgenomen.

Een grote stap voorwaarts is te vinden in de *Nederlandsche Pharmacopee* 1926: ‘de biologische waardebeoordeling van de sterkte van het simplex en de daaruit bereide preparaten wordt ingevoerd. De sterkte wordt opgegeven in Internationale Eenheden. Bladeren kunnen worden gemengd om de gewenste sterkte te bereiken’ (zie ook § 6.7.1. over biologische waardebeoordelingen).

De Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* in 1958 gaf een voorschrift dat niet wezenlijk verschilde van de Vijfde uitgave. Nieuw was dat de as niet meer mag zijn dan 13 pct en de in zoutzuur onoplosbare rest niet groter dan 5 pct (mangaan). De chemische inhoudsstoffen staan in geen van deze monografieën vermeld. De biologische waardebeoordeling⁶⁴⁵ staat daarentegen uitvoerig beschreven.

10.4.3. Commentaren

Oudemans wijdt in zijn boek ‘*Aanteekeningen*’ uit 1854–1856 uitgebreid aandacht aan *Digitalis*. Hij beschrijft als eerste de botanische kenmerken van de plant *Digitalis purpurea* L., daarna de uiterlijke kenmerken van het simplex Vingerhoedskruid en vervolgt⁶⁴⁶:

Versch, verspreiden zij, tusschen de vingers gewreven, een walgelijken reuk, hoewel zij in droogen toestand reukeloos zijn. Zij smaken zeer bitter en scherp, en moeten, gedurende den bloeitijd, van tweejarige, liefst wilde, planten gezameld en van de bladstelen der onderste bladen en de hoofdnerf ontdaan worden. Men drooge hen voorzigtig en beware hen in goed gesloten vaatwerk. (. . .) Omtrent de scheikundige bestanddeelen, waaraan de geneeskracht moet worden toegeschreven, zijn de geleerden het nog niet eens.

⁶⁴⁵ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf 1958), 245

⁶⁴⁶ Oudemans, C.A.J.A., *Aanteekeningen op het systematisch- en pharmacognostisch-botanische gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica* (Rotterdam: Petri 1854-1856), 335

Verderop vermeldt hij 'dat onder sommige omstandigheden gekweekte planten even goed kunnen wezen.' Wat de inhoudsstoffen betreft verwijst hij naar de omvangrijke verhandeling van Homolle en Quevenne, die tot de conclusie komen dat digitaline de enige stof is waaraan de geneeskrachtige werking van *Digitalis* moet worden toegeschreven⁶⁴⁷.

Verlaan⁶⁴⁸ geeft in 1893 het volgende commentaar op de monografie⁶⁴⁹ in de *Nederlandsche Pharmacopee* van 1889:

'De bladen moeten in het tweede levensjaar van de plant verzameld worden, wijl het gehalte aan werkzame stoffen alsdan grooter is dan in het eerste. Bovendien bevatten de bladen in het eerste jaar veel pectinestoffen, waardoor het daaruit bereide aftreksel troebel is en spoedig bederft.

Men gebruikt uitsluitend de bladen van gekweekte planten, omdat, afgezien van een verschil in werkzaamheid, wat niet met zekerheid is geconstateerd, de wilde plant niet veelvuldig genoeg bij ons voorkomt en het gehalte aan werkzame stoffen bij wilde planten zeker meer kan afwisselen dan bij gekweekte exemplaren, terwijl bovendien mogelijke verwisseling met andere planten is buitengesloten. De bladen van in 't wild groeiende planten zijn daaraan te herkennen, dat zij aan beide zijden zacht en kort behaard zijn, terwijl die der gekweekte plant vooral aan de bovenzijde, soms ook aan beide zijden onbehaard of tenminste veel minder behaard zijn.

Zij worden in den bloeitijd verzameld, als de plant aan hare bloemen duidelijk te herkennen is, als wanneer zij tevens het rijkst aan werkzame bestanddeelen zijn. Men verzamelt alleen de hooger geplaatste, kort- of niet-gesteelde, gave en niet onderste, groote en lang-gesteelde stengel- of de wortelstandige bladen, droogt ze bij eene zachte temperatuur (5=1) en bewaart ze verder buiten invloed van licht en vocht, zoodat zij niet verkleurden aan de bovenzijde licht- en aan de ondervlakte grijsgroen verkleurd zijn. Zij moeten elk jaar ververscht en vóór 't gebruik van de bladstelen ontdaan worden, daar deze slechts zeer weinig of geene werkzame bestanddeelen bevatten. Wordt het poeder der bladen in voorraad gehouden, dan moet eveneens buiten het licht en in kalkstopflesschen bewaard en dikwerf vernieuwd worden. Als kenmerk van deugdzaamheid geldt, dat in 10 Grm. der waterige infusie van 1 Grm. der bladen of van het poeder daarvan zich met tannine terstond een sterk neêrslag van werkzame bestanddeelen afscheidt.'

De bespreking in het *Pharmaceutisch Weekblad* van de monografie over *Digitalis* in de Vierde uitgave was voornamelijk een toelichting op de internationale afspraken van de Conferentie van Brussel uit 1902. Van Italië bekritiseerde de gehaltebepaling van digitoxine via de methode met looizuur, opgenomen in de Duitse farmacopee, want die is slechts gericht op

⁶⁴⁷ Oudemans, *ibidem*, 336

⁶⁴⁸ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage: IJkema I:1893), 334

⁶⁴⁹ *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage Algemeene Landsdrukkerij 1889), 98

één glycoside. Hij pleitte voor de biologische waardebeoordeling⁶⁵⁰. Issekutz vermeldde dat de eerste biologische waardebeoordeling in 1898 plaats vond op kikkers, later op kikkerharten. In 1910 ontwikkelden Hatcher en Brody de intraveneuze infusiemethode bij katten, in 1926 bij cavia's (Knafl-Lenz). In 1928 kwam een internationale afspraak tot stand over de waardebeoordeling van en de internationale standaard voor digitalispreparaten⁶⁵¹. Baljet citeerde deze bevindingen eveneens en veronderstelde daarnaast dat stoffen met een gelijke werking op het hart ook een chemische verwantschap zouden hebben. Hij maakte gebruik van een door Keller in 1897 beschreven en door Kiliani gemodificeerde kleurreactie. Overigens werd de chemische structuur van hartglycosiden pas veel later opgehelderd. In het autoreferaat van zijn dissertatie⁶⁵² gaf hij aan dat de actieve hartglycosiden vooral te vinden zijn in de epidermis met haren en de endodermis van het blad. Verse en vers-gedroogde bladeren bleken minder actieve glycosiden te bevatten dan gedroogde exemplaren. Dat gold voor alle twaalf onderzochte digitalissoorten.

10.4.4. RIPTO-monografie (1922)

Het Rijksinstituut voor Pharmacotherapeutisch onderzoek (RIPTO), opgericht in 1920, waarvoor L. van Itallie zich zeer had ingespannen, publiceerde monografieën en gaf mededelingen uit. De monografie over hartglycosiden verscheen in 1922 met de titel *De Digitalis en hare therapeutische toepassing*⁶⁵³, een boekwerk met ruim 100 bladzijden. Het was een gelukkige poging alle aspecten van een groep van geneesmiddelen vanuit zo veel mogelijk gezichtshoeken te behandelen. In deze integrale aanpak werden alle aspecten van dit type geneesmiddel behandeld: farmaceutische chemie, biologische waardebeoordeling, klinische ijking, farmacologische werking en klinische gegevens. Meulenhoff, de persoon die secretaris van de farmacopee-commissie was, verzorgde in deze RIPTO-publicatie het hoofdstuk over de farmaceutisch chemie.

⁶⁵⁰ Itallie, L. van, "De redactie van het artikel Folia Digitalis" (referaat) *Pharmaceutisch Weekblad* 43 (1906) 948

⁶⁵¹ Issekutz, B., *Die Geschichte der Arzneimittelforschung* (Budapest Akademiai Kiado 1971), 253

⁶⁵² Baljet, H., "Glucosiden met digitaliswerking. Een nieuwe identiteitsreactie", *Pharmaceutisch Weekblad* 55 (1918) 457-467; 602-608

⁶⁵³ Bijlsma, U.G., e.a., *De digitalis en hare therapeutische toepassing* (RIPTO) ('s-Gravenhage: Algemeene landsdrukkerij 1922, ²1938), 22-51

10.4.5. Commentaar (1928)

De Graaff besprak in de *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee Folia Digitalis*⁶⁵⁴ uitvoerig, en citeerde uit de voornoemde RIPTO-monografie:

‘de werkzame bestanddelen zijn bekend, een in water uiterst moeilijk oplosbaar glycoside, het digitoxine, waarvan niet met zekerheid kan worden gezegd, of het gepraeformeerd in de bladeren aanwezig is; het lichaam is in waterige, zoowel als in alcoholische aftreksels van de bladen te vinden. Of digitoxine, of de stof, waaruit het bij de afscheiding mogelijk ontstaat, het uitsluitend werkzame bestanddeel is, is evenmin bekend’.

Hij begon met een uitvoerige beschrijving van de plant, noemde cultuur en inzameling: zowel wild als gekweekt; vindplaatsen, verspreidingsgebied. Hij stelde: ‘De bepaling de bladeren uitsluitend van bloeiende planten te verzamelen, is niet langer gehandhaafd (. . .) bladeren van het tweede jaar zijn niet werkzamer dan die in het eerste levensjaar (. . .) voornamelijk de culturen leveren de grondstof zodat bloemen niet nodig zijn om vergissing en verwisseling uit te sluiten’, zulks in tegenstelling tot het verzamelen van plant uit het wild. Daarna volgde een opsomming van planten waarmee *Digitalis* verwisseld kan worden, zowel andere *digitalis*-soorten als niet-*digitalis*-soorten. De bladeren van de laatste groep lijken erg veel op *digitalis*, de bloemen lijken er echter in het geheel niet op. De Graaff waarschuwde dat de bladeren zowel uit ’t wild als uit de cultuur zeer uiteenlopend kunnen zijn met betrekking tot hun werkzaamheid. Waaraan die verschillen waren te wijten, was niet duidelijk, maar wel dat klimaat en bodem invloed hebben. ‘Dit geneeskruid behoort tot de voornaamste in ons land gekweekte geneeskrachtige gewassen’. Over kweektuinen merkte De Graaff op:

‘Bij een zoo belangrijk artikel, als *Folia Digitalis* zijn, valt het op, hoe weinig wetenschappelijk de cultuur van de geneeskruiden nog ontwikkeld is. Nergens is van eenige selectie sprake, of wordt door middel van bastaardeering naar een beter type gezocht, noch vinden onder deskundige leiding kweek- en bemestingsproeven plaats, waardoor men mogelijk tot een verbetering van het gewas zou kunnen komen. (. . .) De vraag is zelfs gerechtvaardigd, of men in de culturen wel een zuivere soort heeft aangeplant, voor zoover ons bekend, heeft een onderzoek in die richting nimmer plaats gevonden. (. . .) Men zal hebben te trachten door oordeelkundige cultuur niet alleen tot een krachtig werkzaam product te geraken, maar bovendien tot een grondstof van meer constante samenstelling en werkzaamheid. De moeilijkheid is dat zoo weinige eenvoudige en doeltreffende hulpmiddelen ter beschikking staan, om de waarde van het blad snel en juist te beoordelen’⁶⁵⁵.

⁶⁵⁴ Graaff, W.C. de, “*Folia Digitalis*” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek II:1928), 546-556

⁶⁵⁵ Graaff, W.C. de, “*Folia Digitalis*”, *ibidem*, 549

De Graaff vermeldde met enige trots dat Van der Wielen en Ruitinga, ten behoeve van het Departement Amsterdam van de N.M.P., uit de cultuur in Noordwijk met succes een goede kwaliteit Folia Digitalis hadden weten te betrekken. De controlemethodiek berustte op de fysiologische waardebeoordeling, die ook in de Vijfde uitgave was opgenomen. Hij ging in op de cultivering van andere digitalissoorten en andere planten die hartglycosiden bevatten zoals Semen Strophanti, Herba Adonis vernalis en Bulbus Scillae. Alle digitalis soorten laten na branden as achter, niet van calciumoxalaat maar van mangaan verbindingen, in percentage van 7,5–12,8. De farmacopeemonografie staat ten hoogste 10 pct as toe.

10.4.6. RIPTO-monografie 1938

In 1938 verscheen de tweede druk ervan, met een ongewijzigde heropname van de bijdrage van de inmiddels overleden Meulenhoff, aangevuld met de nieuwste bevindingen over de bestanddelen van digitalis door een van de redacteurs, gegevens voor een groot deel ontleend aan het boek van Stoll over *The cardiac glycosides*⁶⁵⁶ uit 1937⁶⁵⁷. Op het hart werkende glycosiden zijn te vinden in planten die tot verschillende families behoren, maar hebben niettemin een nauwe chemische verwantschap, zoals vooral blijkt uit de bouw van het aglucon, het suikervrije bestanddeel van het glycoside. De afsplitsing van de suikerdelen vindt plaats onder invloed van zuur of enzymen. Digitoxine ontstaat door afsplitsing van glucose, het aglucon digitoxigenine door afsplitsing van digitoxose. Deze suiker is de oorzaak van de reactie van Keller-Kiliani, waarbij een blauwe grenslaag ontstaat indien geconcentreerd zwavelzuur gebracht wordt onder de, een weinig ferrichloride bevattende, oplossing van het glycoside in ijsazijn. Het vermoeden van De Graaff dat er nog meer werkzame glycosiden in *D. purpurea* zijn te vinden was inmiddels bevestigd, ook het geïsoleerde gitoxine bleek werkzaam. Na ingegaan te zijn op de scheikundige samenstelling van de diverse suikers, volgde een overzicht van alle agluconen die inmiddels waren onderzocht. Bijna alle bevatten ze 23 koolstofatomen en hebben ze een analoge structuur, die terug te voeren is op een sterolskelet, zoals ook te vinden is galzuren, enkele hormonen en het paddengif bufotonine. De monografie gaf een structuurformule van digitoxigenine. Door de opheldering van de structuur kwam ook het verband tussen de hartglycosiden van *D. lanata* en *D. purpurea* aan het licht, waarmee naast digitoxine ook digoxine als werkzaam bestanddeel bekend werd. De RIPTO-monografie gaf een tabel met daarin de toxiciteit van de gevonden hartglycosiden. Bij kikkers is digitoxine giftiger dan digoxine en bij katten juist andersom.

⁶⁵⁶ Stoll, A., *The cardiac glycosides* (London: The Pharmaceutical Press 1937)

⁶⁵⁷ In de RIPTO-monografie staan uitgebreide citaten uit William Withering's klassieke werk (1785) over *Digitalis: An Account of the Foxglove and Some of its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy, and Other Diseases*.

10.4.7. Digitoxine en digoxine

Digitoxine en digoxine werden niet als zuivere chemische entiteiten beschreven in de Zesde uitgave, wel stond digitonine vermeld in de reagentialijst. *Digitalis Folium*, afkomstig van *Digitalis purpurea* L., stond wel in deze uitgave. Digitoxine was wel opgenomen in 3. *Nachtrag* uit 1959 van het *Deutsches Arzneibuch* 6. *Ausgabe*, digoxine niet. Aldaar was vastgelegd dat digitoxine geen zuiver preparaat is en aan hartglycosiden, berekend als digitoxine, 95,0–100,0 pct bevat, met ten hoogste 5 pct gitoxine.

Het Duitse commentaar schreef daarbij⁶⁵⁸:

‘Digitoxine wordt gewonnen uit bladeren van onderscheiden digitalissoorten, bij voorkeur *D. purpurea*. De in de handel verkrijgbare bladeren bevatten, afhankelijk van ras, groei- en oogstcondities, na enzymatische ontleding tot 0,06% digitoxine en tot 0,07% gitoxine. Digitoxine is een samengesteld volproduct dat na fermentatieve afsplitsing van een eindstandige glucose uit een mengsel van werkzame hartglycosiden, gevolgd door scheidingsprocedures, waaronder adsorptiechromatografie, wordt verkregen.’

Steinegger en Hänsel beschreven de stand van zaken in de zestiger jaren van de twintigste eeuw als volgt⁶⁵⁹. Er zijn vele soorten digitalis die hartglycosiden bevatten. Naast *D. purpurea* won na 1928 vooral *D. lanata* aan betekenis. Deze soort is gemakkelijker te kweken en bevat driemaal meer werkzame stof die eenvoudiger in kristallijne vorm gewonnen kan worden. Naast plantaardige kenmerken kunnen Digitaliskruiden goed onderscheiden worden wat betreft hun verhouding van het cumulerende digitoxine en het snelwerkende gitoxin. (zie het DAB 6 Kommentar hierboven). *D. lanata* werd ontdekt via systematisch wetenschappelijk onderzoek van gekweekte digitalissoorten. Cultivering van *D. lanata* lag voor de hand wegens een eenvoudig opwerkingsprocedure en een hogere opbrengst. De oogstcondities zijn een factor drie minder bij uitgebloeide planten vergeleken met die met bladrozetten. Ook de verhouding tussen de onderscheiden werkzame hartglycosiden verandert in loop van de bloeiperiode en blijkt ook afhankelijk van de hoeveelheid zonuren. Voor de houdbaarheid is het van groot belang de fermentatie na plukken te reguleren. Afsplitsing van glucose van het in de plant aanwezige glycoside verhoogt, maar die van digitoxose vermindert de werkzaamheid. Ontleding door fermentatie wordt voorkomen door de enzymen onwerkzaam te maken en water te onttrekken. De beste condities daarvoor zijn drogen bij ten hoogste 60 °C, bij hogere temperatuur neemt de ontleding van de hartglycosiden toe.

De chemie van de op het hart werkzame stoffen laat zich als volgt beschrijven. Het aglycon heeft een steröide structuur, ook wel cardenolide genoemd en is verbonden met een aantal van 1 tot 5 suikers tot een digitalisglycoside. Er zijn bijna 40 werkzame hartglycosiden geïsoleerd.

⁶⁵⁸ Böhme, H., H. Wojahn, *Kommentar zum Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, 3. Nachtrag 1959* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1964), 199

⁶⁵⁹ Steinegger, E., R. Hänsel, *Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie* (Berlin: Springer-Verlag 1963), 211

De voornaamste aglyconen (cardenoliden) zijn digitoxigenine, gitoxigenine en digoxigenine. Digitoxine bestaat uit digitoxigenine met een keten van drie digitoxose (C_6 -suikers); gitoxine bestaat uit gitoxigenine met drie digitoxose, en digoxine uit digoxigenine met drie digitoxose. Digitoxose is een C_6 -suiker die lijkt op glucose maar een hydroxyl-groep minder heeft. Deze suiker is verantwoordelijk voor de blauwe kleur in de reactie van Keller-Kiliani. De aglyconen hebben op een enkele uitzondering na 23 koolstofatomen waardoor het vermoeden ontstond dat de structuur analogieën vertoont, inderdaad de zogenaamde stereoïde structuur, die ook gevonden wordt bij sterolen, galzuren, sommige hormonen en paddengif. De structuur werd in 1946 definitief opgehelderd.

10.4.8. Samenvatting en conclusie

In de genoemde uitgaven van de farmacopee zijn de volgende wetenschappelijke inzichten aan te wijzen. In de farmacopees tot 1851 was verbetering van de beschrijving van de wilde plant de voornaamste vooruitgang. Rond 1900 ontstond het inzicht dat gekweekte soorten meer bestendige kwaliteit konden bieden. De koppeling aan de Kew Index en microscopisch onderzoek bracht verbetering van de kwaliteitscontrole. Ook nam de moeizame zoektocht naar de werkzame bestanddelen en de chemische structuur ervan een aanvang, onderzoek dat pas een halve eeuw later werd afgerond. Een grote stap voorwaarts was de introductie van de biologische waardebeoordeling en de Internationale Harmonisatie. Daarmee werd de vooruitgang in de fysiologie en de farmacologie ook vanaf 1926 geïntroduceerd in de farmacopee. In de dertiger en veertiger jaren werd de structuur gaandeweg duidelijker en kwamen zuivere stoffen, met name digoxine, beschikbaar. Het duurde echter geruime tijd voordat de werkzame stoffen digitoxine en digoxine in de farmacopee opgenomen werden. Opmerkelijk is dat het onderzoek naar deze natuurstoffen zich in de bestudeerde periode vrijwel geheel in de universitaire wereld en overheidslaboratoria heeft afgespeeld (zie ook § 6.2.2.). Natuurstoffen zijn immers niet te patenteren, bij de daaruit door chemische synthese afgeleide derivaten is dat wel mogelijk.

10

10.5. Opium en morfine

10.5.1. Teksten over papaver, opium en morfine

De voorschriften uit de *Bataafsche Apotheek* (1807) en de *Nederlandsche Apotheek* (1826) melden over de plant *Papaver* slechts: 'Eene plant die veelvuldig bij ons gekweekt wordt; het heulsap wordt echter alleen uit den maankop verzameld, die in het Oosten en in Perzië gekweekt wordt'. De zaden werden wel nader beschreven evenals een aantal extracten en bereidingen.

Aangezien de beschrijvingen van de plant *Papaver somniferum* L. in de Eerste tot en met de Vijfde uitgaven van Nederlandse farmacopees niet wezenlijk van elkaar verschillen, worden de monografieën van de plant niet vergeleken.

De voorschriften uit de *Nederlandsche Apotheek* 1851 luiden als volgt ^{660 661 662}:

SLAAPVERWEKKENDE MAANKOP PAPAVER SOMNIFERUM L. OPIUM.
HEULSAP. OPIUM

Opium is het uitgedroogd, zeer samengesteld en in de verhouding van zijn bestanddeelen zeer afwisselend, melkachtig sap, vloeiende uit de gewonde, onrijpe zaaddoozen van deze plant.

Smyrnaasch, Turksch, Levantisch, door sommigen ook Konstantinopolitaansch genoemd, opium. Het komt voor in den vorm van ballen of rondachtige koeken, van verschillende omvang, van de grootte eener vuist tot die van een kinderhoofd, wier oppervlakte gewikkeld is in de maankopbladen en bestrooid met de vruchtjes van eene zuringsoort (*Rumex orientalis* Koch), waarmede zij in de kisten aan alle kanten omgeven zijn. De oppervlakte is bijna glad, zoo al niet hard, ten minste digt; de inwendige zelfstandigheid is min of meer zacht, zoodat zij zich laat snijden en van één breken. Daarenboven moeten de ballen van binnen gelijkvormig, niet met holten en zoo veerkrachtig zijn, dat de indruk van een vinger gedeeltelijk weder verdwijnt; zij zijn ondoorschijnend, gewreven zijnde eenigszins glinsterend, als 't ware den glans van was vertoonende. De kleur verschilt van bruinachtig tot zwartachtig; de beste ballen hebben de kleur van chocolade, hoewel deze doorgaans meer van de opperhuid van de zaaddoozen bevatten, dan de zwarte. De geur is sterk, walgelijk, als van slaapbollen, hetwelk men voornamelijk gewaar wordt in den verschen staaten als het opium verwarmd of tusschen de vingers gewreven wordt. De smaak is walgelijk, scherp, bitter, die ook voortduurt, indien de geur door ouderdom is verloren gegaan. Het speeksel wordt groenachtig en schuimt sterk, als men opium kaauid. In den drooieren toestand is het soort. gew. = 1,336 tot 1,363. Het poeder is bruineel; het pakt gemakkelijk zamen tot kleine hoopjes of korrels. In het algemeen bevatten 100 deelen opium 45 in water oplosbare deelen, zeer zelden minder dan 40, somtijds echter 52, voorts 32 in water onoplosbare deelen, en 23 deelen water. De oplossing is bruin en vrij helder, indien terstond eene grootere hoeveelheid waters wordt aangewend.

Wijngeest laat bijna dezelfde stoffen en in dezelfde evenredigheid na als water; hetgeen echter geenszins geldt van den alcohol.

De geconcentreerde waterige oplossing moet door oplossingen van alcalien zeer troebel worden. Het voornaamste kenmerk echter is in de aanwezigheid van *meconium-zuur*

⁶⁶⁰ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 159

⁶⁶¹ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 159

⁶⁶² *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 472

en *morphine*. De oplossing moet namelijk neêrgeslagen worden door azzijnzuur-lood en dan het neêrplofsel worden ontleed door verdund zwavelzuur; daarna veronzijdige men het met ammonia en eindelijk behoort, na bijmenging van opgelost chloretum ferricum, eene roode kleur tevoorschijn te komen, welke eigen is aan meconiumzuur ijzerverzuursel. Ten anderen worde het vocht geconcentreerd en de nederploffing bewerkstelligd met eene kleine hoeveelheid ammonia; na afwasschen met water, worde het gemengd met stijfsel-pap en iodium-zuur bijgevoegd. De aanwezigheid van morphine blijkt dan door de violette kleur van het stijfsel.

Men moet zich onthouden van alle opium van mindere hoedanigheid, onder welken naam het ook moge voorkomen. Men behoort de zachtere, samengepakte ballen, wier tuschenruimten dikwerf met schimmel bedekt zijn, te verwerpen. Zij schijnen soms met olie besmet te zijn, in welk geval zij vet zijn op het gevoel, terwijl de waterige oplossing als het ware melkig is. Men wachte zich verder voor opium, hetwelk tuschen de tanden knerst en het speeksel met eene donker-bruine kleur verwt. De geur mag niet brandig wezen. Men zorge eindelijk, geen gebruik te maken van opium, waaruit de morphine reeds getrokken is, hetwelk men door de boven opgegeven kenmerken moet opsporen.

EXTRACT VAN OPIUM EXTRACTUM OPII

Men neeme: Opium, zooveel mogelijk verkleinde, zoo veel men wil.

Men kneede het bij gedeelten met deszelfs twaalf dubbele hoeveelheid koud water, en late het dan eenigen tijd weken, om zodoende alle in water oplosbare deelen er af te scheiden. Men late al het ondereen gemengde vocht zorgvuldig bezinken, giete het door linnen en verdampt het tot de vereischte dikte.

Dit extract dient genoegzaam dezelfde dikte als het oorspronkelijke opium te bezitten, het moet donkerbruin en enigszins doorschijnend wezen. In koud zoo wel als warm water wordt het gemakkelijk opgenomen, echter niet volkomen opgelost, daar eene vlokachtige zelfstandigheid terug blijft. Sterke wijngeest lost er slechts een zeer gering gedeelte van op, slappere echtere, vooral van 0,09 soort gew. geeft een volkomen heldere oplossing. Het bevat bijna geen narcotine, doch aanmerkelijk meer morphine, dan het oorspronkelijke opium.

Oudemans leverde vele bladzijden ‘*Aanteekeningen*’ bij Opium⁶⁶³. Hij vermeldde dat opium wat betreft samenstelling zeer onstandvastig is. Ongeveer de helft is oplosbaar in water en brandewijn, meer in alcohol. Het voornaamste kenmerk van opium is de aanwezigheid van meconiumzuur en morfine. Opium kleurt rood met ferrichloride hetgeen wijst op meconiumzuur. Hij uit kritiek op de farmacopeetekst wat de beschrijving van de inzameling

⁶⁶³ Oudemans, C.A.J.A., *Aanteekeningen op het systematisch- en pharmacognostisch-botanische gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica* (Rotterdam: Petri 1854-1856), 406-422

van de vruchten en het tijdstip van inzameling betreft. Hem vallen de verschillen op tussen enerzijds de farmacopees van Londen en Dublin die rijpe vruchten en Edinburgh en Pruisen die onrijpe vruchten voorschrijven. In de literatuur is veel tegenstrijdige informatie te vinden op welk moment slaapbollen de meeste morfine bevatten. Hij komt tot de conclusie dat grotere bollen verhoudingsgewijs meer morfine bevatten dan kleine en dat het grootste gehalte aan morfine te vinden is op moment dat de zaaddozen van blauwgroen veranderen in bleek groen en de zaden rammelen bij het schudden van de bollen. Voorts vermeldt Oudemans dat *Papaver somniferum* wordt gekweekt in Noordwijk en bericht dat de Fransman Aubergier een Europese variëteit heeft gekweekt die constant tien procent morfine bevat. Op de wereldtentoonstelling in Parijs van 1853 verwierf hij hiermee een gouden medaille. De in Oudemans' boek genoemde bestanddelen van opium zijn de plantenbasen: morfine, codeïne, narcotine, pseudomorfine, thebaine, papaverine, (opianine) en indifferente stoffen. Wat betreft de kwantitatieve bepaling van morfine noemt hij de gravimetrische bepaling van Guillermond, gewijzigd door De Vrij⁶⁶⁴. Oudemans betreurt dat farmacopee geen bepaling van het morfinegehalte en vaststelling ervan op 10 pct voorschrijft. Wel is er een kwalitatieve reactie op morfine opgenomen. Blijkens een artikel van Haaxman wisselden de gehalten aan morfine in diverse monsters opium sterk, ook binnen die afkomstig uit één streek, bijvoorbeeld Smyrna (het huidige Izmir, Turkije), en waren er ook nogal wat vervalsingen van opium in omloop. Er was zelfs opium gevonden waaruit de morfine reeds verwijderd was⁶⁶⁵. Het onderzoek naar de deugdzaamheid⁶⁶⁶ van morfine was derhalve meer dan ooit noodzakelijk.

De voorschriften uit de *Nederlandsche Apotheek* 1871 luiden als volgt ^{667 668}:

+ Opium. Heulsap.

Papaver somniferum L. Maankop. Eene éénjarige plant, die in het Oosten in het wil groeit en dáár vooral gekweekt wordt. *Papaveraceeën*.

Het melksap, dat uit de nog niet volkomen rijpe ingesneden zaaddoozen naar buiten gevloeid en in de lucht hard geworden is, Heulsap (Opium), komt meestal voor in platachtige of bijna kogelronde koeken, die in bladen van den Maankop gewikkeld en soms met de vruchtjes eener soort van Zuring bestrooid zijn.

⁶⁶⁴ Vrij, J.E. de, "Onderzoek naar Opium", *Haaxman's tijdschrift voor wetenschappelijk pharmacie*, 2 (1850) 138

⁶⁶⁵ Haaxman, P.J., "Opzettelijke vervalsingen van scheikundige geneesmiddelen en droogerijen, en verwisselingen van geneeskrachtige plantendeelen met andere, uit bedrog of onkunde, XII, Opium, *Haaxman's tijdschrift voor wetenschappelijk pharmacie*, 2 (1850) 296

⁶⁶⁶ Het woord deugdzaamheid is in de vigerende *Nederlandsche Apotheek* van 1826 de gebruikelijke term voor deugdelijkheid.

⁶⁶⁷ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 223

⁶⁶⁸ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), XXIX

Versch, zijn die koeken week, inwendig bleekbruin, en, zooals bij het doorsnijden blijken kan, uit kleine korrels of tranen samengesteld; gedroogd daarentegen donkerder, glanzig op de breuk, roodbruin. In spiritus en in water lossen zij gedeeltelijk op. Zij rieken walgelijk narcotisch en smaken bitter.

Uit voorwoord:

Ten opzichte van de bepaling van het gehalte aan alcaloïden van Opium en Kina, dienen het volgende:

Opium. Daar het Opium des handels in zijn gehalte aan morphine aanmerkelijk verschillen kan, en aan den eisch, dat genoemd alcaloïde daarin binnen nauwer bepaalde grenzen vervat zij, moeilijk voldaan kan worden, is Pulvis Opii van een gehalte aan morphine van 9–12 procent, voorgeschreven. Dit laatste kan uit stukken Opium van verschillend gehalte door vermenging bereid worden.

De *Nederlandsche Apotheek* 1871 bevatte negen voorschriften voor de bereiding van geneesmiddelen met opium. De tekst van opiumpoeder wordt hier weergegeven aangezien een voorschrift van de gravimetrische bepaling van het gehalte was opgenomen. Oudemans was inmiddels lid van de farmacopee-commissie geworden. Het voorschrift van opiumstroop vermeldde, toen het medicinale gewicht in de IJkwet van 1869 met ingang van 1872 was afgeschaft⁶⁶⁹, naast 'gram', uit het oogpunt van veiligheid, ook nog 'ons' en 'grein'.

Pulvis Opii. Poeder van Opium⁶⁷⁰

Snijd Opium in dunne stukjes, droog deze bij 30° en stamp ze tot poeder. Dit poeder moet, volgens onderstaande handelwijze onderzocht, negen tot twaalf (9–12) procent Morphine bevatten.

Meng, tot het omschreven doel, zes en een half (6,5) gram Poeder van Opium nauwkeurig met drie (3) grammen Kalkhydraat en tien (10) grammen water. Doe het mengsel in een gewogen glazen kolfje, en voeg er zoveel Water bij, dat het geheele mengsel vier en zeventig en een half (74½) gram bedrage. Laat het één uur op een waterbad bij 90°–92° trekken, vul het verdampte water door ander aan, schud alles dooreen, en giet het door een klein filtrum. Voeg bij vijftig (50) kubiek centimeters van het filtraat drie (3) kubiek centimeters Aether en acht (8) druppels Benzol. Schud alles krachtig dooreen, en voeg er bij: vier en een half (4½) gram Chloorammonium. Schud nogmaals dooreen, en zet het vocht vier tot twaalf uren in een gesloten vat weg. Verzamel den neerslag op een gewogen filtrum, wasch hem zoolang met water af totdat dit kleurloos afvloeit, droog hem met het filtrum bij 50°, wasch den gedroogden neerslag met twee (2), en daarna nog tweemaal met één (1) kubiek centimeter Chloroform af, droog hem weder bij 50° en weeg hem. Het gevonden gewicht geeft het Morphinegehalte aan van vijf (5) grammen Poeder van Opium.

⁶⁶⁹ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 155

⁶⁷⁰ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 242

Syrupus Opiatus Stroop van Opium⁶⁷¹

Neem: Opiumwijn 1 deel, meng dit met Eenvoudige Stroop 47 deelen.

Een en dertig grammen (één ons) van deze Stroop bevatten de oplosbare deelen van dertien centigrammen (twee grein) Opiumpoeder.

Coster en Opwyrd a becommentariëren in hun *Handleiding*⁶⁷² uitgebreid de zeven locaties waar opium gewonnen en de markten waar het in de handel gebracht werd. Zij concludeerden dat in feite alleen de Klein-Aziatische soort voor Europa betekenis heeft, de andere soorten hebben een te wisselend en meestal laag gehalte, of zijn aangelengd met niet werkzame bruine vulmiddelen. Zij merkten dat waar het morfine-gehalte relatief laag en het narcotine-gehalte op de verwachte waarde ligt, er sprake is van onoordeelkundige bewaring⁶⁷³. Narcotine werd al in 1803 ontdekt en de naam herinnert er aan dat hieraan de verdovende eigenschappen werden toegeschreven, ten onrechte zoals later bleek toen morfine was gevonden. In opium werden meer dan twintig alkaloiden, en meconzuur en indifferente stoffen ontdekt. Coster e.a. gaven gedetailleerd de samenstelling op van het in de farmacopee beschreven Opium.

De verhouding der bestanddeelen in het officinale Opium zijn: 10–14 pct morphine; 0,2–0,5 pct codeïne; 4–8 pct narcotine; 0,5–1 pct papaverine; 0,1–0,4 pct narceïne; 0,001–0,2 pct paramorphine, rhoeadine, mekonine, enz.; 5–8 pct mekonzuur; benevens thebolactinezuur; 1–3 pct vetsubstantie; 3–8 pct kaoutchoukachtige stof; 2–6 pct hars; 25–35 pct in water oplosbaar plantenextract; 10–20 pct slijmachtige zelfstandigheid; 10–20 pct vochtigheid. (. . .) alkaloiden voor een deel met zwavelzuur verbonden. Gedroogd opium bevat ongeveer 50–60 pct in water oplosbare deelen (* Hager's Commentar zur Pharm. germ., Ed.alter., II, 441-445).

Het voorschrift voor Opium uit de *Nederlandsche Pharmacopee* 1889 luidt als volgt:

Opium Opium⁶⁷⁴

Het melksap, aan onrijpe Zaaddoozen van *Papaver somniferum* L. in Klein-Azië gekweekt, onttrokken, in de lucht dik geworden en gedroogd (Smyrna'sch Opium). Een bruine, uitwendig vaste, inwendig weekere en niet homogene, in volkomen drogen staat broze massa, die enigszins glanzend is op de breuk. Zij komt voor in min of meer onregelmatig afgeplatte bollen, die meestal in Papaverbladen gewikkeld en doorgaans met de vruchten eener soort van *Rumex* bestrooid zijn. Reuk: verdoovend; smaak bitter-scherp.

Het poeder, verkregen uit Opium, dat bij niet meer dan 50° gedroogd is, moet 10 pct Morphine bevatten en ten minste 50 pct droog Extract opleveren. Zijn Morphinegehalte

⁶⁷¹ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 325

⁶⁷² Coster, D.J., R.J. Opwyrd a, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters III:1886), 606-620

⁶⁷³ Coster, Opwyrd a, *Handleiding*, ibidem, III, 615

⁶⁷⁴ *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1889), 158

worde op de volgende wijze bepaald:

Meng 1 Grm. calciumhydroxyde met 10 Grm. water en 3 Grm. Opiumpoeder; voeg aan dit mengsel zoo veel water toe, dat het gewicht 32,5 Grm. bedrage; macereer het, onder herhaald schudden, onder herhaald schudden, ten minste 12 uur en filtreer. Schud 20 Grm. van het filtraat met 10 cM³. aether en 5 droppels benzol, en los er, zacht schuddend. 250 mG. Ammoniumchloride in op. Schud het mengsel nogmaals herhaaldelijk; neem na 24 uur de aetherlaag weg; herhaal de uitschudding met 5 cM³. aether; neem ook dezen weg en verzamel de afgescheiden kristallen. Wasch het eerst met water zoo lang af totdat dit kleurloos afloopt, daarna met 5 cM³. spiritus van 40 pct en droog ze bij 100°.

De afgescheiden Morphine wege 200 mG., hetgeen overeenkomt met het vereischte gehalte. Een Opiumpoeder, dat minder bevat, mag niet gebruikt worden. Is het gehalte hooger, dan worde dit, door vermenging van het Poeder met Aardappelzetmeel, tot de juiste verhouding gebracht.

De afgescheiden Morphine zij in haar honderdvoudig gewicht kalkwater geheel oplosbaar, en late, na verbrand te zijn, bijna niets achter.

De Derde uitgave kende, anders dan de vorige uitgave, niet twee monografieën Opium en Opiumpoeder, maar verenigde deze tot één artikelbeschrijving. Het eerdere morfinegehalte van 9–12 pct in Opiumpoeder werd in de Derde uitgave vastgezet op 10 pct. De laatste regel van het voorschrift is een zuiverheidseis, de methode berust op de specifieke eigenschap van morfine, met het bezit van een fenolgroep, oplosbaar te zijn in een zwak-alkalische oplossing. De galenische bereidingen van Opium werden eveneens gestandaardiseerd.

Galenische bereidingen van opium in de NP3 (1889)

Opiumextract (bevat 18 pct Morphine)

Opiumpoeder (Samengesteld) (bevat 0,9–1,0 pct Morphine)

Opiumstroop (bevat 0,5 deel opiumpoeder per 100 cM³ stroop)

Opiumtinctuur (bevat 0,9–1,0 pct Morphine)

Opiumwijn (Aromatische) (bevat 0,9–1,0 pct Morphine)

Van der Wielen hield in 1913 een pleidooi voor ‘Normaal Opium’, gestandaardiseerd op 10 pct morfine⁶⁷⁵, en stelde voor om rekening te houden met het gehalte van drie andere werkzame bestanddelen: narcotine, codeïne en meconzuur. Hij meende dat het niet mogelijk was opium te titreren langs fysiologische weg zoals digitalis, want het veroorzaakt geen specifieke reactie op enig orgaan, zodat men zich tevreden moet stellen met een chemische methode. Het voorschrift voor Opium uit de *Nederlandsche Pharmacopee* 1905 voerde

⁶⁷⁵ Wielen, P. van der, *Pharmaceutisch Weekblad* 50 (1913) 817-824

microscopisch onderzoek van Opium in⁶⁷⁶. De bepaling van morfine veranderde, na de extractie van morfine, van een gravimetrische in een volumetrische methode. De analyse in de Vijfde uitgave uit 1926 was vrijwel gelijk⁶⁷⁷. Wel werd de relatief ongevoelige indicator hematoxyline vervangen door methylrood. Het gehalte aan morfine in opium werd vastgezet op 9,8–10,2 pct.

10.5.2. Commentaren

L. van Itallie beschreef in de RIPTO-monografie *Opium en Morphine*⁶⁷⁸ uit 1925 beknopt de vroege geschiedenis van opium. Papaverzaad bevat geen- of weinig alkaloiden, daarentegen het melksap dat door insnijding van de zaaddoos uitstroomt een hele reeks, in wisselende samenstelling en gehalten al naar gelang van de variëteit van de papaversoort en de herkomst. Voor geneeskrachtige doeleinden wordt voornamelijk het uit Klein-Azië afkomstige opium gebruikt. 'Als kostbare drogerij is opium natuurlijk aan grove vervalsching onderhevig⁶⁷⁹'.

Net als Coster e.a. hiervoor geciteerd, vermeldde hij dat een 23-tal alkaloiden hoofdbestanddelen van opium zijn. Deze zijn voor een deel aan zwavelzuur, melkzuur en meconzuur gebonden. Daarnaast bevat het melksap meconine, was, caoutchouc, vet, eiwit, glucose, slijm en water. Het gehalte aan alkaloiden is verschillend. De genoemde waarden van de belangrijkste zijn gemiddelden: morfine 9 pct, narcotine 5 pct, papaverine 0,8 pct, thebaïne 0,4 pct, codeïne 0,3 pct, en narceïne 0,2 pct. Zij dragen alle bij aan de werking van opium, met morfine in de hoofdrol. De meeste farmacopees verlangen een gehalte van morfine van 10–10,5 pct en laten het gehalte aan andere alkaloiden buiten beschouwing.

Van Itallie wees erop dat niet van alle bereidingen van opiumpreparaten eenzelfde werking verwacht mag worden⁶⁸⁰. Slechts in preparaten waarin opiumpoeder is verwerkt kan de totale werkzaamheid van opium verwacht worden. De preparaten die door en na extractie zijn bereid zal een deel van de bestanddelen niet bevatten. Hij citeerde onderzoek uit 1909 dat in het extract 90 pct van de morfine terugvond, maar minder dan de helft van narcotine en codeïne. Andere onderzoekers vonden weer andere getallen. Deze leidden tot een gestandaardiseerde combinatie van opiumalkaloiden in de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*: Opial, bestaande uit zoutzure zouten van 2 delen narceïne, 4 delen thebaïne, 5 delen codeïne, 8 delen papaverine, 60 delen narcotine en 100 delen morfine, alsmede van 21 delen natriumchloride.

⁶⁷⁶ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 303

⁶⁷⁷ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 335

⁶⁷⁸ Bijlsma, *Opium en Morphine* (RIPTO) (Leiden: Sijthoff 1925), 1-3

⁶⁷⁹ Bijlsma, *Opium en Morphine*, ibidem, 4

⁶⁸⁰ Bijlsma, U.G., e.a., *Opium en Morphine*, ibidem, 7

In 1929 becommentarieerde De Graaff de monografieën over opium en opiumpoeder⁶⁸¹. Opium wordt zowel op uiterlijke als microscopische kenmerken onderzocht. Dat laatste onderzoek maakt gebruik van een chloralhydraat-preparaat, waardoor weefsel-elementen goed zichtbaar worden. Dit onderzoek is gericht op de aanwezigheid van zetmeel, steencellen, bastvezels, vaatbundels, haren en kristallen, die slechts in zeer beperkte hoeveelheid mogen voorkomen. Meconzuur is een kenmerkend bestanddeel van opium, de hoeveelheid ervan bedraagt rond 5 pct. Het kleurt met waterige oplossingen van ferri-zouten bloedrood. De auteur ging, net als Oudemans en Haaxman⁶⁸², ook in op vervalsingen: 10 pct van het in Smyrna aangevoerde opium zou vervalst zijn, met bijvoorbeeld aarde, stenen, aardappelen, metalen voorwerpen (om het gewicht te verhogen), of ook wel: pruimen, dadels, rozijnen, salep, talk, meel, dextrine, gebrande suiker, eigeel, gepoederde papavervruchten en zaden; ook middelen om de kleur te verbeteren, zoals oker. De vervalsingen met tragacanth en kersegom zijn niet gemakkelijk op te sporen.

Van der Wielen vervolgde het commentaar op de artikelbeschrijving “Opium” van De Graaff met drie waardebepalingen⁶⁸³. Deze bestonden uit een kwantitatieve bepaling van het gehalte aan in water oplosbare bestanddelen, de as na verbranden en de morfine als enige alkaloiden. Hij had aanzienlijke kritiek op de bepaling van het gehalte aan in water oplosbare bestanddelen. Allereerst wees hij erop dat de te volgen extractiemethode, namelijk die van de bereiding van opiumextract, met twee achtereenvolgende extractiegangen, niet leidt tot voldoende uitputting van opium, voorts dat het gehalte van morfine in gedroogd opiumpoeder wordt bepaald, terwijl het niet gedroogde poeder tot 15 pct water mag bevatten.

De bepaling van morfine in opium bleef echter, ondanks alle inspanningen, problemen geven. Teijgeler constateerde in de inleiding tot zijn dissertatie ‘dat een zo groot aantal analysemethoden zijn gepubliceerd, wijst erop dat een methode, die volkomen betrouwbare uitkomsten oplevert, nog niet bestaat’. Hij vervolgde met op te merken: ‘De internationale opiumhandel maakte derhalve tot voor kort gebruik van één Engels laboratorium, dat zijn werkwijze lange tijd geheim heeft gehouden. Op deze wijze was men verzekerd van vergelijkbare analyseresultaten’⁶⁸⁴. De Zesde uitgave publiceerde een volstrekt nieuwe analysemethode waarbij, beknopt omschreven, de extractie plaats vond door elutie in een kolom gevuld met aluminiumoxide, waarna men het aldus opgevangen morfine laat

⁶⁸¹ Graaff, W.C. de, “Opium” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 413

⁶⁸² Haaxman, P.J., “Opzettelijke vervalsingen van scheikundige geneesmiddelen en droogerijen, en verwisselingen van geneeskrachtige plantendeelen met andere, uit bedrog of onkunde, XII, Opium, *Haaxman's tijdschrift voor wetenschappelijk pharmacie*, 2 (1850) 296-300

⁶⁸³ Wielen, P. van der, “Opium” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 422

⁶⁸⁴ Teijgeler, C.A., *De bepaling van morfine in opium* (Dissertatie) (Rotterdam: Bronder-offset 1961), 11

neerslaan met dinitrochlorobenzeen, waarna het neerslag werd gewogen. De extractie bleek onvolledig en de neerslagreactie vergde meer tijd dan was voorgeschreven. Ook bleek de kwaliteit van het aluminiumoxide onjuist, waardoor verontreiniging van het neerslag met het kolommateriaal optrad. Teijgeler realiseerde verbetering van de methode⁶⁸⁵, die werd opgenomen in de tweede druk van de Zesde uitgave van de *Nederlandse Farmacopee*.

Intussen was het jarenlang de vraag gebleven welke structuur morfine had. Hoewel morfine als zuiver alkaloid reeds in 1805 was geïsoleerd, kwam het onderzoek naar de structuur ervan pas eind negentiende eeuw op gang. Men kende de somformule nog niet, laat staan de moleculaire en ruimtelijke opbouw. In 1880 kwamen de eerste voorstellen voor de rangschikking van de atomen in het molecuul. Schoorl gaf de lezer in zijn commentaar uit 1929 nog twee opties, de formule van Freund uit 1900 en die van Von Knorren Hörlein uit 1907, maar noemde wel het – toen recente – voorstel dat Robinson in 1925 had gepresenteerd en dat naderhand de juiste bleek te zijn. Maar daarmee was de ruimtelijke structuur nog niet bekend. Het duurde tot 1952 voordat door complete synthese ook deze kon worden vastgesteld⁶⁸⁶. Ongeveer tegelijkertijd bevestigde röntgendiffractie de ruimtelijke configuratie van het morfinemolecuul. Het structuuronderzoek van Robinson langs puur chemische weg werd langs farmacologische weg begeleid door het onderzoek naar synthetische afgeleiden van morfine. Indien werkzaam, zou vastgesteld kunnen worden welke chemische functionele groep en configuratie verantwoordelijk was voor de morfine-achtige werking. Aldus werd pethidine gesynthetiseerd en werkzaam bevonden. Het werd als geneesmiddel in de Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1958) beschreven.

In de twintigste eeuw werd een verwoede discussie gevoerd over de vraag of morfine in de plaats van opium voorgeschreven kon worden. Velen stelden dat de andere alkaloiden een wezenlijke bijdrage leverden aan het effect.

*Opgave van alkaloiden in opium*⁶⁸⁷

Morfine	3–23 pct	gemiddeld 12 pct
Narcotine	2–10 pct	gemiddeld 5 pct
Papaverine	0,5–1,3 pct	gemiddeld 1 pct
Codeïne	0,2–3 pct	gemiddeld 1 pct
Thebaine	0,2–1 pct	gemiddeld 0,5 pct
Narceïne	0,1–0,7 pct	gemiddeld 0,5 pct

⁶⁸⁵ Teijgeler, C.A., “De bepaling van morfine in opium”, *Pharmaceutisch Weekblad* 94 (1959) 201–240; 97 (1962) 80

⁶⁸⁶ Schneider, W., *Geschichte der Pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972), 270

⁶⁸⁷ Steinegger, E., R. Hänsel, *Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie* (Berlin: Springer-Verlag 1963), 310

Tabel 10.1. Opiumalkaloïden beschreven in Nederlandse farmacopees

	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
	1851	1871	1889	1905	1926	1958
<i>Enkelvoudige stoffen</i>						
Apomorfinehydrochloride			✓	✓	✓	✓
Codeïne (base)			✓	✓	✓	✓
Codeïnehydrochloride				✓	✓	
Codeïnefosfaat						✓
Ethylmorphinehydrochloride				✓	✓	✓
Morfine (base)	✓	✓				
Morfineacetaat	✓	✓	✓			
Morfinehydrochloride			✓	✓	✓	✓
Morfinesulfaat	✓	✓				
Narceïnehydrochloride					✓	
Narcotinehydrochloride					✓	
Papaverinehydrochloride					✓	
Thebaïnehydrochloride					✓	
<i>Samengesteld product</i>						
Opial					✓	✓

Dat leidde ook tot preparaten waarin de zuivere alkaloïden bijeengebracht werden. De Vijfde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1926) beschreef Opial⁶⁸⁸, samengesteld uit zes opiumalkaloïden in een vaste verhouding tot elkaar.

OPIAL	pct
Morfinehydrochloride	50
Narcotinehydrochloride	30
Papaverinehydrochloride	4
Codeïnehydrochloride	2,5
Thebaïnehydrochloride	2
Narceïnehydrochloride	1
Natriumchloride	10,5

10.5.3. Teksten over morfine

Teksten over morfinebasen en -zouten in Nederlandse farmacopees:

Bataafsche Apotheek 1807: Niet beschreven, morfine was net ontdekt.

⁶⁸⁸ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij ¹1926), 263

Het voorwoord van de *Nederlandsche Apotheek* 1826 vermeldde: ‘morfine, een bestanddeel uit de heulsap, is net als strychnine wel in gebruik maar niet opgenomen, in tegenstelling tot kinine en cinchonine’.

De voorschriften uit de *Nederlandsche Apotheek* 1851 luiden als volgt:

+ ACETAS MORPHINI; AZIJNZURE MORPHINE⁶⁸⁹

Een witachtig poeder, dat zwak naar azijnzuur riekt, zeer bitter smaakt, en in water gemakkelijk en volledig, doch minder gemakkelijk oplosbaar is in zeer sterken spiritus. Op platinablik verhit, moet het verbranden zonder iets achter te laten.

De oplossing mag niet troebel worden door eene oplossing van dubbel koolzure kali, en de neërslog, daarin door toevoeging van een weinig natronhydraat ontstaan, moet door wat meer daarvan geheel worden opgelost.

Omtrent de kenmerken van Morphine, raadplege men het artikel van dien naam.

Bewaar het in eene goed gesloten flesch.

SULPHAS MORPHINI; ZWAVELZURE MORPHINE⁶⁹⁰

Men neme: zuivere morphine, zoo veel men wil (. . .) en giete er langzaam zoo veel behoorlijk verdund en een weinig verwarmd zwavelzuur op (. . .)

De voorschriften uit de *Nederlandsche Apotheek* 1871 luiden als volgt:

HYDROCHLORAS MORPHINI; CHLOORWATERSTOFZURE MORPHINE;⁶⁹¹

Hydrochloras Morphinicus Ed. I; Chloorwaterstofzure Morphine Uitg. I

Dunne, naaldvormige, in bundels verenigde, witte kristallen, die in heeten zeer sterke spiritus, en zelfs in gelijke deelen kokend water, gemakkelijk oplosbaar zijn. Op platinablik verhit, moeten zij volledig verbranden.

De oplossing mag niet troebel worden door chloorbaryum of dubbelkoolzuren kali, doch geve met natronhydraat een neërslog, die reeds door eene geringe overmaat van dezelfde stof gemakkelijk en volledig wordt opgelost.

Omtrent de kenmerken van Morphin, raadplege men het artikel van dien naam.

+ MORPHINUM; MORPHINE⁶⁹²

Fijne, prismatische, glinsterende, witte kristallen, die bitter smaken, zeer weinig oplosbaar zijn in water, aether en chloroform, gemakkelijker in heeten zeer sterken spiritus, en zeer gemakkelijk in verdunde zuren en in oplossingen van kali- en natronhydraat.

⁶⁸⁹ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 3

⁶⁹⁰ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 412

⁶⁹¹ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 164

⁶⁹² *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 197

De oplossing van Morphine in uiterst verdund zwavelzuur mag niet troebel worden door dubbelkoolzuren kali: eene oplossing van natronhydraat echter moet in dergelijke oplossing een neêrslag doen ontstaan, die terstond en volledig in eene grootere hoeveelheid dezelfde vloeistof opgelost wordt. Met salpeterzuur overgoten, moeten de kristallen donkerrood worden; met eene kleine hoeveelheid oplossing van ijzerchloride bevochtigd en fijn gewreven, eene blauwe of vuil-blauwachtig groene kleur aannemen. Eene oplossing van ioodzuur moet ze bruin kleuren.

+ SULPHAS MORPHINI; ZWAVELZURE MORPHINE; Sulphas Morphicus Ed. I⁶⁹³

Naaldvormige, tot bundels vereenigde, witte kristallen, die in water en zeer sterken spiritus gemakkelijk oplossen.

Op platinablik verhit, mogen zij, na volledig verbrand te zijn, niets achterlaten.

De oplossing mag niet troebel worden door salpeterzuur zilveroxyde of dubbelkoolzuren kali; ook moet de neêrslag, die daarin door een weinig oplossing van natronhydraat ontstaat, reeds door eene geringe overmaat daarvan weder opgelost worden.

Omtrent de kenmerken van Morphine raadplege men het artikel van dien naam.

De Tweede uitgave beschreef vier versies van morfine, de morfine-base, morfine-acetaat, morfinehydrochloride en morfinesulfaat en gaf één identiteitsreactie: met natronloog ontstaat een wit neerslag dat in overmaat natronloog weer oplost, aldus gebruik makend van de fenolgroepgroep in morfine. De Derde uitgave van 1889 nam slechts het zoutzure zout van morfine op en voegde nog een identiteitsreactie toe: de blauwkleuring die ontstaat na toevoeging van ferrichloride, eveneens wijzend op de fenolgroep in morfine. Een belangrijke zuiverheidseis, mede met het oog op de dosering, was de begrenzing van het watergehalte op 15 pct. In de Vierde uitgave werd het zuiverheidsonderzoek uitgebreid met de reactie op de afwezigheid van andere opiumalkaloïden, de vijfde nam een reactie op om de afwezigheid van apomorfine, een omzettingsproduct van morfine, vast te stellen. De Zesde uitgave vermeldde de specifieke rotatie en liet eveneens reageren op de afwezigheid van narcotine.

10.5.4. Commentaren

Coster en Opwyrdra gaven als commentaar dat de bereidingswijze van morfine in de Eerste uitgave weliswaar door Mohr was verbeterd, maar terecht niet was opgenomen in de Tweede uitgave 'dewijl het praeparaat altijd fabrieksmatig verkregen wordt'⁶⁹⁴. Belangwekkend waren hun bijdragen over de omzettingsproducten van morfine: oxymorfine en apomorfine, beide zonder narcotische werking, maar apomorfine wel braakverwekkend.

⁶⁹³ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 306

⁶⁹⁴ Coster, D.J., R.J. Opwyrdra, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (4 delen, Groningen: Wolters III:1886), 416-423

Verlaan⁶⁹⁵ vermeldde dat apomorfine uit morfine ontstaat door chemische onttrekking van $1 \text{ H}_2\text{O} \gg \text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Schoorl zocht de verklaring van de gewijzigde fysiologische eigenschappen in wijzigingen in de structuur van het molecuul, de alifatische hydroxylgroep veranderde in een gesloten benzolring. Hij ging uitgebreid in op de zuiverheidsreacties. Het smeltpunt is niet te bepalen, wegens ontleding. Wel gaf hij nadere informatie over de rotatie, niet opgenomen in de tekst van de Vijfde uitgave, maar wel vermeld in de Zesde uitgave. Schoorl besloot zijn uitgebreide commentaar met de toelichting op de identiteitsreactie: 'blauwkleuring met ferrichloride berust op fenolfunctie van morphine'. Verder merkte hij op dat codeïne te scheiden is op grond van oplosbaarheid van morfine als fenolaat in overmaat alkali door te schudden met ether. Narcotine⁶⁹⁶ noemde hij kwantitatief de belangrijkste van de nevenalkaloïden⁶⁹⁷.

De monografieën van morfinezouten in de achtereenvolgende uitgaven van de Nederlandse farmacopees ondergingen gaandeweg ook de algemene verbeteringen die de teksten ondergingen. De artikelbeschrijving Morfine hydrochloride was geëvolueerd tot de hieronder weergegeven tekst uit de tweede druk van de Zesde uitgave van de *Nederlandse Farmacopee* uit 1966.

MORPHINI HYDROCHLORIDUM; Morfinehydrochloride; Hydrochloras Morphini (Ed.V)⁶⁹⁸

Morphini Hydrochloridum bestaat uit niet minder dan 85,5 pct, niet meer dan 87,0 pct chloride van morfine ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$, Mol. Gew. 321,5) en water.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ Mol. Gew. 375,5

(structuurformule, eendimensionaal)

BESCHRIJVING: Wit, kristallijn poeder of kleurloze kristallen, gewoonlijk tot witte, lichte, vierkante blokjes verenigd.

SPECIFIEKE ROTATIE: ($c = 2$) -95° tot -99° .

IDENTITEIT: De, met verdund zoutzuur zuur gemaakte oplossing ($1 = 100$) geeft met jood een neerslag, dat oplosbaar is in spiritus.

Wordt aan 5 ml van een oplossing ($1 = 30$) 1 dr. ammonia toegevoegd, dan vormt zich een kristallijn neerslag dat in alkali oplost.

⁶⁹⁵ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (deel I; 's-Gravenhage: IJkema 1893), 425

⁶⁹⁶ Narcotine heeft geen narcotische eigenschappen en kreeg daarom later de naam noscapine.

⁶⁹⁷ Schoorl, N., "Hydrochloras Morphini", in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 130-133

⁶⁹⁸ *Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1966), 429

Morphini Hydrochloridum wordt door salpeterzuur rood gekleurd.

De oplossing van 100 mg in 3 ml water wordt door 1 dr. ferrichloride blauw gekleurd; wordt daarna 1 dr. kaliumferricyanide toegevoegd, dan vormt zich een donkerblauw neerslag.

De oplossing (1 = 1000) geeft de reactie *b* op chloride.

ZUIVERHEID: De oplossing in water (1 = 30) moet helder en nagenoeg kleurloos zijn, door broomfenolblauw blauw en door methylrood rood worden gekleurd (vrij zuur); zij mag geen reactie geven op *sulfaat*.

De oplossing (1 = 30) geeft met zilvernitraat een neerslag, dat geheel in ammonia moet oplossen (*apomorfine*).

Wordt aan 5 ml van de oplossing (1 = 30) 1 ml natronloog toegevoegd, dan moet de vloeistof helder zijn, bij verwarmen mag geen alkalische damp worden gevormd (*ammonium*).

Wordt deze vloeistof geschud met 10 ml ether en 5 ml van etherische laag uitgedampt, dan mag de oplossing van de rest in 1 dr. 0,1 N. zuur en 2 ml water, door toevoegen van 1 dr. kaliummercuri-jodide, binnen 1 min. niet van uiterlijk veranderen (*andere alkaloiden*).

De oplossing van 50 mg in 5 ml zwavelzuur mag na zacht verwarmen niet rood zijn gekleurd (*narcotine*).

Na verbranden mag geen rest achterblijven.

GEHALTE: Los op ongeveer 750 mg, nauwkeurig gewogen, in 20 ml water en titreer onder krachtig schudden, na toevoegen van 25 ml chloroform en 2 dr. fenoltaleïne, met alkali. 1 ml 0,1000 N. alkali = 32,15 mg $C_{17}H_{19}O_3N.HCl$.

OPLOSBAARHEID: In water 1 dl. in ongeveer 22 dln.

In spiritus 1 dl. in ongeveer 55 dln.

BEWARING: Buiten invloed van het licht, in goed gesloten vaten.

DOSERING: oraal, subcutaan.

Maximale dosis per keer: 20 mg

Maximale dosis per etmaal: 50 mg

In § 8.5.3. kwam de discussie over de meest wenselijke gehaltebepaling van alkaloiden ter sprake, gericht op het werkzame bestanddeel of op het onwerkzame tegenion. Die discussie werd beëindigd met verwijzing naar de mogelijkheid om alkaloiden rechtstreeks te titreren in watervrij milieu, een methode die nog niet de zesde, maar wel in de Achtste uitgave werd beschreven. De gehaltebepaling van morfinehydrochloride veranderde in 1978 tot de volgende tekst:

‘Los op ongeveer 0,400 g, nauwkeurig gewogen, van de gedroogde stof in 30 ml watervrij azijnzuur R. Voer uit de titratie in watervrij milieu van halogeenwaterstofzuren zouten van organische basen, met kristalvioletooplossing R als indicator⁶⁹⁹.

⁶⁹⁹ Nederlandse Farmacopee, Achtste uitgave (’s-Gravenhage; Staatsuitgeverij 1978) II, 766

Ter toelichting: de term halogeenwaterstofzurezouten verwijst naar de ‘Methoden van onderzoek’⁷⁰⁰ in deel I van de Achtste uitgave en de afkorting R betekent reagens en staat in de lijst van reagentia⁷⁰¹.

10.5.5. Samenvatting en conclusie

Net als bij de hiervoor besproken monografieën werden gaandeweg redactionele zowel als natuurwetenschappelijke verbeteringen en aanvullingen ingevoerd. De alkaloiden samenstelling van opium was eind negentiende eeuw bekend, maar niet de structuur van de verbindingen. Het gehalte aan morfine, de belangrijkste component, werd gestandaardiseerd op 10 pct. Het onderzoek naar de chemische structuur van morfine leidde rond 1930 tot een algemeen aanvaarde formule, de ruimtelijke structuur werd pas twintig jaar later bekend. Het vraagstuk van de bijdrage van de andere alkaloiden in opium aan de werking van het middel leidde tot veel analytisch onderzoek en een nieuw gestandaardiseerd alkaloidenmengsel ‘opial’. De veelheid aan onderzoeken was ook een teken van ontoereikende analysevoorschriften. Aangezien de chemische synthese van morfine wel mogelijk is, maar niet exploitabel, wordt het nog altijd uit opium gewonnen. Enkele andere alkaloiden uit opium verwierven als enkelvoudige stof eveneens een plaats in de therapie.

10.6. Samenvatting en conclusie van de vergelijkende studie

Uit de vergelijking van de monografieën blijkt dat, naast praktische informatie, uit vele wetenschapsgebieden kennis werd vergaard. De kwaliteitseisen waren afgestemd op de toepassing, niet zwaarder dan nodig en niet lichter dan verantwoord. Met bescheiden analytische middelen kon een toereikend beeld van de kwaliteit van het product verkregen worden. Uit de handleidingen en commentaren blijkt dat in de loop van de eeuwen een indrukwekkende hoeveelheid informatie over de geneesmiddelen was verzameld en steeds weer in compendia ter beschikking stond. Daarnaast valt de grote warenkennis op, die van de praktiserende apotheker werd verlangd. Aanzienlijke vooruitgang is waar te nemen in de redactionele vormgeving van monografieën, de nauwkeurige beschrijvingen, kenmerken, methoden en kwantitatieve uitkomsten, uitgebreid waar nodig, niettemin zo beknopt als mogelijk. Het aantal algemene monografieën nam toe, vooral de inhoud nam gaandeweg toe. In enkele pagina werd zeer veel kennis bijeengebracht.

⁷⁰⁰ *Nederlandse Farmacopee, Achtste uitgave*, ibidem I:78

⁷⁰¹ *Nederlandse Farmacopee, Achtste uitgave*, ibidem I:295

11. Algemene samenvatting en conclusie

Een farmacopee is een officieel voorschriftenboek voor geneesmiddelen met de bestanddelen en de samenstelling, voorzien van specificaties en kwaliteitseisen. In dit proefschrift wordt verslag gedaan van het onderzoek naar zes uitgaven en herziene drukken van Nederlandse farmacopees die verschenen tussen 1851 en 1966. In de twee eeuwen daarvoor gaven stedelijke overheden farmacopees uit met het doel afspraken tussen geneesheren en apothekers vast te leggen en bindend te verklaren. Rond 1800 nam de nationale overheid deze taak over. In de negentiende eeuw beoogden de samenstellers, met behoud van de oorspronkelijke doelstelling, de stand van de wetenschap te volgen. Deze ambitie vormde de rode draad bij het onderzoek naar de inhoud van de Nederlandse farmacopees, ofwel, welke wetenschappelijke vooruitgang beslag kreeg in de artsennij-wetboeken, en op welke wijze. Wetenschappelijke vooruitgang behelst zowel nieuwe vondsten en inzichten als de toepassing van wetenschappelijke methoden van onderzoek.

De natuurwetenschap had in de zestiende en zeventiende eeuw belangrijke vernieuwingen ondergaan. Experimenten werden voortaan uitgevoerd om theorieën te testen en zo nodig bij te stellen of om nieuwe te ontwikkelen. Tellen en meten, kwantificering, werd de nieuwe aanpak, met steeds toenemende nauwkeurigheid en toepassing van mathematische rekenmethoden. Natuurkunde was de eerste tak van wetenschap waar deze aanpak ingang vond, in de loop van de tijd gevolgd door scheikunde en later ook de biologie. Chemische elementen werden ontdekt en in verbindingen van elementen numerieke relaties vastgesteld. De hypothese van een 'actief bestanddeel' in een plant met een medicinale werking leidde tot scheikundig onderzoek van planten en de vondst van zuren en alkaloiden. Tegen het einde van de achttiende eeuw vonden de nieuwe inzichten ingang in de geneeskunde en de artsennijbereikunde. Waar een eeuw eerder nog recepten met zeer vele, tot honderd aan toe, zelfstandigheden voorkwamen, vond gaandeweg een soberder voorschrijfbeleid ingang.

Omstreeks dezelfde tijd namen landelijke overheden de taak van steden om een farmacopee op te stellen over. Dit was mede gegrond op het inzicht dat de bevordering van de volksgezondheid een publieke taak moest zijn, niet slechts voor steden maar ook voor het platteland. Aldus verscheen in 1805, tijdens de Franse overheersing, de *Pharmacopoea Batava* en in 1823, tijdens het Verenigd Koninkrijk der Nederlanden, de *Pharmacopoea*

Belgica. Na de losmaking van België uit het Verenigde Koninkrijk verscheen in 1851 de eerste farmacopee in het Koninkrijk der Nederlanden.

De inleiding in hoofdstuk één gaat in op het doel van een farmacopee, de inhoud en de manier waarop het boek werd samengesteld. Daarop volgt de vraagstelling van dit proefschrift en opgave van de geraadpleegde bronnen.

Hoofdstuk twee bevat beschrijvingen van de onderzochte farmacopees. De soms uitgebreide voorwoorden worden beknopt weergegeven. Om de vijftien à twintig jaar verscheen een nieuwe uitgave, tussentijds een herziene en aangevulde druk. Het verschil tussen de Vijfde en de Zesde uitgave was, mede door oorlogsomstandigheden, meer dan dertig jaar. In vrijwel elke uitgave slaakten de samenstellers de verzuchting dat de wetenschap zo snel vorderde dat een herdruk niet kon volstaan. Niet alleen de komst van nieuwe geneesmiddelen was daar de reden van, ook de invoering van nieuwe, algemeen toe te passen, onderzoeksmethoden vergde een geheel nieuwe uitgave.

Hoofdstuk drie beschrijft drie aspecten van de context van de farmacopee. Allereerst enkele staatkundige en politieke zaken die invloed hadden op de uitgave van de farmacopee. Vervolgens de mate van het verplichtende karakter van de voorschriften in het artsennijwetboek. Tenslotte de internationale aspecten die van betekenis waren voor de samenstelling van de farmacopee. Reeds in 1865 riepen beroepsbeoefenaren overheden op om tot een internationale farmacopee te komen. Over sterkwerkende geneesmiddelen werd in 1902 het Verdrag van Brussel gesloten, waarvan de uitvoering bij de Volkenbond, later de Wereldgezondheidsorganisatie, werd ondergebracht. In 1964 werd het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee gesloten.

Hoofdstuk vier behandelt de natuurwetenschappen, voornamelijk scheikunde en botanie, tot 1860. Chemische elementen werden ontdekt en het aantal bekende verbindingen nam sterk toe. Linnaeus classificeerde dieren, planten en mineralen, en voorzag ze van een binominale naamgeving. Het scheikundig onderzoek van planten resulteerde in de ontdekking van organische zuren, zoals citroenzuur, en alkaloiden, zoals morfine en strychnine. Er ontstond een nieuw vakgebied farmacognosie, dat alle kennis van medicinale, biologische producten bijeenbracht. In de *Pharmacopoea Neerlandica* (1851), in vertaling *Nederlandse Apotheek* geheten, is de wetenschappelijke vooruitgang reeds duidelijk zichtbaar, er staan 23 planten beschreven waarbij het werkzaam, chemisch bestanddeel wordt vermeld.

In hoofdstuk vijf staan de wetenschappelijke ontwikkelingen die tussen 1860 en 1920 plaats vonden beschreven. Er werd wetenschappelijke overeenstemming bereikt over theoretische grondslagen van de scheikunde, zoals de definitie van atoom en molecuul, het periodiek systeem van de elementen kwam tot stand. De fysische chemie bracht nieuwe inzichten, zoals het chemisch evenwicht, ionen en osmose, die van wezenlijke betekenis werden voor de analytische scheikunde en de fysiologie. De organische scheikunde, ook

wel koolstofchemie genoemd, kwam vooral wat betreft synthese tot grote bloei, en werd een zelfstandige wetenschap. Het bracht de eerste volledig synthetische geneesmiddelen. Het verschijnsel stereochemie, van grote betekenis voor natuurstoffen, werd verklaard. De bouw van goede microscopen zorgde voor grote vorderingen in de biologische wetenschappen. Micro-organismen werden ontdekt, hetgeen leidde tot het voor de farmacie belangrijke, nieuwe vakgebied microbiologie. Uit de wederzijdse invloed van organische chemie en microbiologie ontstond biochemie als nieuwe tak van wetenschap. De betekenis van deze ontwikkelingen voor de farmacopee is terug te vinden in de Derde en Vierde uitgave. Nieuwe synthetische geneesmiddelen werden toegevoegd en kwantitatieve bepalingmethoden, vooral volumetrie, sterk uitgebreid.

Hoofdstuk zes gaat in op voor de farmacie belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen in het midden van de twintigste eeuw. Wat betreft de scheikunde en natuurkunde zijn dat met name de atoombouw en de aard van de chemische binding. Wat betreft de microbiologie vallen te noemen fermentatieprocessen, chemotherapeutica, antibiotica en sterilisatietechnieken. Biologische substraten zijn de bron van vitamines en hormonen. Ook bieden zij de mogelijkheid om chemische syntheses uit te voeren. Natuurproducten met zeer gecompliceerde structuren worden compleet geanalyseerd en weer opgebouwd, van grote betekenis voor het kwaliteitsonderzoek, maar waarmee eveneens het inzicht in de werking van geneesmiddelen wordt verdiept. Het ontwerpen van nieuwe synthetische geneesmiddelen krijgt een sterke impuls. De farmacopees verschenen tussen 1926 en 1966 geven een duidelijk beeld van deze ontwikkelingen.

Hoofdstuk zeven is geheel gewijd aan methoden van kwaliteitsonderzoek. Moderne, hedendaagse farmacopees bevatten voornamelijk kwaliteitseisen, waarbij zo veel mogelijk gebruik wordt gemaakt van fysische en analytisch-chemische methoden. Een dergelijke aanpak is in de Nederlandse farmacopees die vanaf 1926 verschenen ook zichtbaar, maar wel als opvallend verschil dat als regel slechts methodieken werden voorgeschreven die uitvoerbaar waren in de apotheek. Daarvoor waren in de loop van vele jaren merendeels langs empirische weg kwalitatieve en kwantitatieve methoden gevonden, zonder overigens het reactiemechanisme te kennen. De vorderingen in de algemene en fysische scheikunde leidden tot nieuwe methodieken, zoals redox-titraties en instrumentele analyses. Nieuwe inzichten in de aard van de chemische binding initieerden titraties in niet-waterige oplossingen en complexometrische titratie met chelerende stoffen. Een geheel andere richting werd in 1926 ingeslagen met de invoering van biologische waardebepalingen in de farmacopee. Daarmee werd de beleidslijn dat bepalingen uitvoerbaar moesten zijn in de apotheek verlaten.

Voorbeelden van typerende analytische procedures komen in hoofdstuk acht in beeld. Daarnaast wordt statistische informatie in tabelvorm gepresenteerd. Een uitgave omvat gewoonlijk rond 600 monografieën, met een spreiding van 527 tot 736. Het aandeel van

synthetische geneesmiddelen in de uitgaven van 1851 tot 1966 nam toe van 1 tot 25 pct, natuurstoffen van 7 tot 16 pct. Daarentegen daalde het aandeel van plantaardige zelfstandigheden van 22 naar 10 pct en van uit biologische substraten gewonnen producten van 12 naar 8 pct. Het aandeel van galenische en farmaceutische producten vertoont een soortgelijke trend. Het aandeel kwantitatieve bepalingen steeg spectaculair, van 1 pct in 1851, via 15 pct in 1915, naar 60 pct van de monografieën in 1966.

In hoofdstuk negen komen bereidingen aan de orde. De beschrijving van de bestanddelen, de samenstelling en de hoeveelheden was van oudsher de reden om artseneijwetboeken te ontwerpen en bindend te verklaren. Nog steeds zijn alle eisen van de farmacopee uiteindelijk gericht op het vervaardigen van een deugdelijk geneesmiddel om aan de patiënt toe te dienen. Ten einde de wetenschappelijke ontwikkelingen in de artseneijbereidkunde – in engere zin – weer te geven, zijn de specifieke monografieën van Water, Antimoontrisulfide en -oxide, Basisch bismutnitraat, Ferrolactaat, Blauwzuuroplossing, alsmede de algemene monografieën van Extracten, Steriele geneesmiddelen en Tabletten onder de loep genomen. Met deze beschrijvingen en die van nieuwe hulpstoffen markeren zij niet alleen de betekenis van de vorm waarin de werkzame stof aan de patiënt wordt aangeboden, maar ook de opkomst van grootschalige bereidingsfaciliteiten.

Hoofdstuk tien bevat de bespreking van vier monografieën die in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee voorkomen om de wetenschappelijke vorderingen in beeld te brengen: Natrii Chloridum, Bismuthi Subnitrates, Digitalis en tenslotte Opium en Morphini Hydrochloridum. Daartoe werden handboeken en commentaren uit verschillende jaren geraadpleegd om belangrijke vorderingen te markeren. Deze publicaties bevatten een overvloed aan informatie, waaruit een duidelijk beeld van de stand van de wetenschap naar voren komt, maar ook de opgave om die kennis te concentreren in een beknopte monografie. Uit de vergelijking blijkt dat in elke nieuwe uitgave zowel natuurwetenschappelijke als redactionele verbeteringen en aanvullingen ingevoerd werden. De meest opvallende vorderingen zijn waar te nemen in de beschrijving van geneesmiddelen afkomstig uit de natuur. Als voorbeeld kan Opium dienen. Als substantie was opium al eeuwen bekend, de ontdekking van het alkaloid morfine wordt in 1806 beschreven, eind negentiende eeuw wordt de gehele samenstelling van opium bekend. De chemische structuur van morfine wordt omstreeks 1930 bekend, de ruimtelijke opbouw twintig jaar later.

Uit de vergelijking van de monografieën blijkt dat, naast praktische informatie, uit vele wetenschapsgebieden kennis wordt vergaard. De kwaliteitseisen zijn afgestemd op de toepassing, niet zwaarder dan nodig en niet lichter dan verantwoord. Met bescheiden analytische middelen bereikt de apotheker een toereikend beeld van de kwaliteit van het product. Uit de handleidingen en commentaren blijkt dat in de loop van de eeuwen een indrukwekkende hoeveelheid informatie over de geneesmiddelen wordt verzameld, die ter

beschikking komt in handboeken en in compendia. Opvallend is de grote warenkennis, die van de praktiserende apotheker wordt verlangd. Aanzienlijke vooruitgang is waar te nemen in de redactionele vormgeving van monografieën, de nauwkeurige beschrijvingen, kenmerken, methoden en kwantitatieve uitkomsten, uitgebreid waar nodig, niettemin zo beknopt als mogelijk. Monografieën over toedieningsvormen nemen toe, zowel in aantal als in omvang. In enkele pagina's wordt zeer veel kennis bijeengebracht.

Het antwoord op de onderzoeksvragen van dit proefschrift, welke wetenschappelijke vorderingen in zes uitgaven van de *Nederlandse Farmacopee* zijn aan te wijzen, is met de hieraan voorgaande samenvatting duidelijk gegeven. Het betreft invloeden uit en ontwikkelingen in een groot scala van wetenschapsgebieden. Vooral fysische en analytische chemie spelen een voorname rol, gevolgd door microbiologie en farmacologie bij het onderzoek van geneesmiddelen. Fysische chemie en microbiologie blijken relevant voor de bereiding van geneesmiddelen. Achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee weerspiegelen de vooruitgang in de farmaceutische wetenschappen, die met enige vertraging de ontwikkelingen in de natuurwetenschappen volgen. Niet-wetenschappelijke factoren die invloed hebben gehad op Nederlandse farmacopees zijn de beperkte schaalgrootte van de apotheek, het wetgevende karakter van de farmacopee en de internationale afspraken over standaardisatie van geneesmiddelen.

12. Summary

A pharmacopoeia is an official compendial publication containing medicinal products, their components and composition, thereby providing specifications and quality standards. In this thesis the results are presented of an investigation of national pharmacopoeias, six editions and revised reprints, issued in the Netherlands between 1851 and 1966. Initially pharmacopoeias were ordained by urban authorities, regulating the prescription of drugs by physicians and the delivery by pharmacists. As from the nineteenth century this task was taken over by national authorities and subsequently by European bodies in the mid-twentieth century. The thread in this study is derived from the ambition expressed already by the first national commission, who was composing the *Pharmacopoea Batava* (1805), to update the text in conformity with ‘the present state of science’, and time and again cited by following commissions.

During the sixteenth- and seventeenth century science underwent important changes, e.g. experiments were performed to verify scientific assumptions, theories adjusted, and results presented in quantitative terms, using mathematical models. Physics was the first science to be influenced by this paradigm shift, followed by chemistry and biology during the next centuries. Chemical elements were detected, numerical relations between atoms were determined, and chemical analysis of botanical products was introduced. The concept of the ‘active principle’ in a medicinal plant product gained support, leading to the search for and isolation of pure substances. Around the year 1800 the new science started influencing medical and pharmaceutical practice. Medical doctors and pharmacists gradually accepted these new opinions. Prescribing habits were changing accordingly.

At about the same time national administrations took over tasks and responsibilities of urban authorities. In the new era politicians emphasized the need for public health. In 1805, during the French ruling of Dutch provinces, the first national pharmacopoeia, *Pharmacopoea Batava*, was issued, followed in 1823 by a second edition in the United Netherlands and Belgium, *Pharmacopoea Belgica*. In 1851 the first pharmacopoeia in the independent Kingdom of the Netherlands was issued.

The introduction in chapter 1 defines the aim of a pharmacopoeia, its content and the way in which it was composed. The question and issue of this thesis are given, and the investigated sources are mentioned. The research question is ‘what was the present state

of science' at the time of the composition of the pharmacopoeia and 'what could be implemented in the pharmacopoeia'.

Chapter 2 contains descriptions of the investigated pharmacopoeias and gives abstracts of the extensive prefaces. New editions were published on a regular base, each fifteen to twenty years, except the sixth edition, which lasted thirteen years, because of the Second World War. A recurrent remark of the members of the commission-members who elaborated on a new edition, was that scientific progress was that fast, that a revised reprint could not suffice. Each edition not only introduced new medicinal products but also new methods of investigation.

Chapter 3 describes historical and political aspects of the Netherlands in relation to the editing of the new pharmacopoeia. The significance of these official legal standards is discussed. Surrounding countries issued also a pharmacopoeia on a regular base, so the international context also needs to be reviewed. Already in 1865 practitioners and scientists promoted the drawing of an international pharmacopoeia. In 1902 harmonization of the potency of highly effective pharmaceuticals was realized by governmental cooperation through the Brussel Convention. This initiated further cooperation between national pharmacopoeia authorities in the League of Nations, after the Second World War in the World Health Organization. In 1964 the Council of Europe published the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia.

Chapter 4 focuses on natural sciences till 1860, mainly chemistry and botany. The knowledge of chemical elements and compounds increased rapidly. Regarding botany the classification of plants, animals and minerals, with a binomial nomenclature, by Linnaeus was a major step forward. The application of chemical methods on plants resulted in the detection of organic acids, as citric acid, and alkaloids, e.g. morphine, strychnine. A new discipline named pharmacognosy originated, covering all scientific aspects of biological products. New products described in the first edition of the pharmacopoeia of the Netherlands (1851) illustrated the progress made, the book describes pure chemical substances and 23 plants with its main chemical component, the 'active principle'.

In chapter 5 the developments in sciences related to the pharmacopoeia between 1860 and 1920 are outlined. The theoretical basis of chemistry was founded, scientists agreed on the definitions of atom and molecule, also the periodic system of elements was completed. Physical chemistry developed the concepts of chemical equilibrium, ions, osmotic pressure and stereochemistry, that turned to be fundamental for the analytical chemistry and physiology. Organic chemistry or carbon-chemistry became a new flourishing offspring, mostly in the field of synthesis, which also resulted in new synthetic drugs. Partly as a result of developments in microscopy micro-organisms were discovered, leading to another, also for the pharmacy important discipline, microbiology. From organic chemis-

try and microbiology together, biochemistry evolved to a new branch of chemistry. The introduction of new synthetic drugs and volumetric analysis, a new quantitative analytical method, in pharmacopoeias issued in 1889 and 1905, demonstrates the significance of these developments.

Chapter 6 gives an overview of the developments in science during the twentieth century in physics, in particular of the atomic theory, in general chemistry, and about the nature of chemical binding. At least as important was the new science of microbiology, especially regarding fermentation processes, chemotherapeutics, antibiotics and sterilization techniques. New active principles from biological sources are detected, such as vitamins and hormones. Structure analysis of these biological compounds contributes to the understanding of structure-effect-relations, thus leading to new concepts of drug action and the development of new drugs. The pharmacopoeia editions published in 1926, 1940, 1958 and 1966 demonstrate these developments.

Chapter 7 is devoted to quality control methods. Nowadays modern pharmacopoeias mainly focus on quality standards for drug substances, using physical and analytical-chemical methods. This approach may already be seen in the twentieth-age editions of the Dutch pharmacopoeias. An important difference with modern pharmacopoeias is that former pharmacopeial quality control methods should be applicable in pharmacies. Ever since mid-nineteenth century, skilled investigators and practitioners had been collecting large numbers of qualitative and quantitative reactions, however not always knowing the underlying reaction mechanism. Due to the new theoretical concepts in general and physical chemistry, analytical chemistry could expand to a theoretically solidly founded science. Electrochemical phenomena paved the way for redox-titrations and instrumental analysis, and the same holds true for spectrophotometric methods. The theory of chemical binding delivered new ways of predicting analytical procedures, e.g. volumetric analyses in non-aqueous solutions and complexometric titrations with chelating agents. Biological assays were introduced in the pharmacopoeia issued in 1926, and since then on a bigger scale in newer editions. It should be noted that biological methods could not be performed in a pharmacist's shop, a paradigm strictly considered till then.

Typical examples of analytical procedures are described in chapter 8, also statistical information is presented in various tables. The number of monographs in an edition varied between 527 and 736. The part of synthetic chemical drugs increased from 1 per cent in 1851 to 25 per cent in 1966, pure natural substances increased from 7 to 16 per cent, plant parts decreased from 22 to 10 per cent, plant products from 12 to 8 per cent. The same trend can be observed regarding galenical and pharmaceutical preparations. Spectacular is the increase in the number of quantitative determinations, from 1 per cent in 1851, through 15 per cent in 1915, to 60 per cent of the monographs in 1966.

Chapter 9 discusses typical examples of monographs for the preparation of chemical products, galenical products, tablets, sterile products and excipients, in order to demonstrate scientific progress as well as changes in pharmacy practices.

In chapter 10 four monographs, present in all editions of Dutch pharmacopoeias, were selected for a review of the scientific developments in subsequent editions: *Natrii chloridum*, *Bismuthi subnitras*, *Digitalis* and finally *Opium* and *Morphini hydrochloridum*. Scientific handbooks and pharmaceutical encyclopaedias from several time periods were consulted to look for pivotal progress. A remarkable lot of scientific information from various sources was collected in order to draft the text of the monographs to state-of-the-art level. Nevertheless, a time lag was inevitable. After all, legal scientific texts had to be reliable and based on validated knowledge. Publication dates of subsequent editions differed ten years and more. Explanatory texts usually were ahead of official monographs and offered a better view at scientific progress. In the Netherlands new editions of the pharmacopoeia were warmly welcomed as well as criticized in professional literature. The creation of a new edition of pharmacopoeia was an achievement which inspired at least six generations of practitioners and scholars.

Being the ambition of the Dutch pharmacopoeia commission to bring the consecutive editions in line with scientific developments, the first research question of this thesis was which scientific achievements were implemented in the period between 1851 and 1966. The second question was which non-scientific factors were influencing the rate and nature of the implementation. The answers are that various natural sciences were involved, as can be seen in the aforementioned chapters. Regarding quality control, physical and analytical chemistry played a main role, followed by microbiology and pharmacology. Physical chemistry and microbiology proved to be essential for the preparation of medical products. Consecutive editions reflect these developments. Non-scientific factors were the small-scale of pharmacies, the legal status of the pharmacopoeia and international arrangements regarding the standardization of drug products.

Bijlagen

1. *Nationale en Nederlandse farmacopees*
2. *Leden van Farmacopee-commissies*
3. *Lijst met tabellen*
4. *Lijst met afkortingen*
5. *Bibliografie*
6. *Curriculum vitae*
7. *Dankbetuiging*

Bijlage 1.

Nationale en Nederlandse farmacopees

Nationale farmacopees

Bataafsche Apotheek (1807)

Bibliografische gegevens⁷⁰²:

Titel:	<u>Bataafsche apotheek</u>
Medewerker:	<u>Sebald Justinus Brugmans (1763-1819)</u>
Jaar:	1807
Uitgever:	<u>Te Amsterdam</u> : bij <u>Johannes Allart</u>
Drukker:	<u>Allart, Johannes Amsterdam, 1773-1812</u>
Annotatie:	Opgesteld door S.J. Brugmans [et al.] ; uit het Latijn vertaald Vert. van: Pharmacopoea Batava. - 1805
Omvang:	32, XCVIII, 384, 30, [11] p
Illustratie:	Met 2 pl
ISBN:	: fl. 4.06.0

Beschrijving:

Na het voorwoord volgt een inleiding met opgave van gewichten, vochtmeter en de voornaamste proefmiddelen (reagentia). De Bataafsche Apotheek heeft 722 artikelbeschrijvingen (monografieën) verdeeld over drie afdelingen. De eerste afdeling bevat de lijst van enkelvoudige geneesmiddelen, 53 zelfstandigheden uit het delfstoffenrijk, 278 uit het plantenrijk en 20 uit het dierenrijk. De tweede afdeling bevat 113 zelfstandigheden, welke de artsenijsmenger door scheikundige handeling bereidt, voornamelijk anorganische stoffen, gevolgd door 196 preparaten bereid uit planten zoals afkooksels, extracten en stropen en tincturen. De derde afdeling omvat 62 samengestelde geneesmiddelen, zoals poeders, koekjes, pillen, zalven en pleisters. Tenslotte volgen twee bladwijzers, op de Nederlandse zowel als op Latijnse titels.

Rechtskracht:

De publicatie van het Staatsbewind der Bataafsche Republiek met de Verordening van omtrent het gebruik der *Pharmacopoea Batava*, gedateerd 25 Februari 1805.

⁷⁰² Voor alle bibliografische gegevens: Koninklijke Bibliotheek <http://opc4.kb.nl/> (geraadpleegd 27 februari 2020)

Nederlandsche Apotheek (1826)

Bibliografische gegevens:

Titel:	<u>Nederlandsche apotheek</u> / opgesteld door S.J. Brugmans ... [et al.]
Medewerker:	<u>Sebald Justinus Brugmans (1763-1819)</u>
Jaar:	1826
Uitgever:	's-Gravenhage : <u>Algemeene Lands Drukkerij</u>
Annotatie:	vertaling van <i>Pharmacopoea Belgica</i> ; met index
Omvang:	I-XXIV, 441, 39
Illustratie:	ill

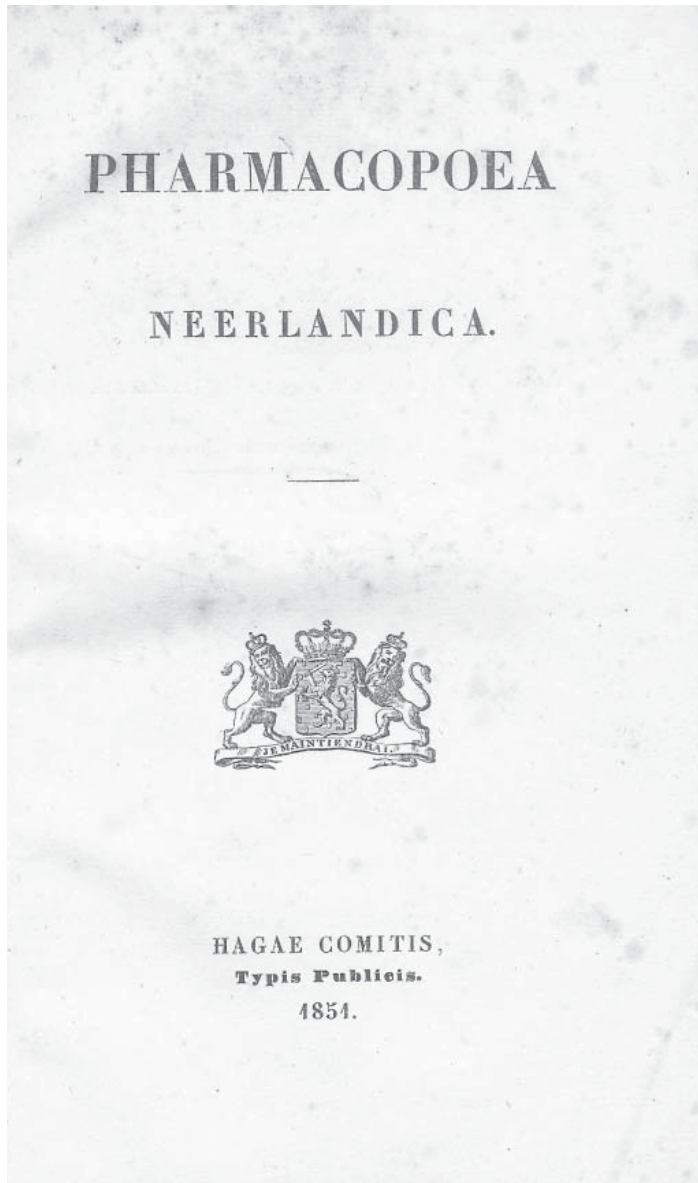
Beschrijving:

Na het voorwoord volgt de inleiding met opgave van gewichten, vochtmeter en de voornaamste proefmiddelen. De Nederlandsche Apotheek heeft 948 artikelbeschrijvingen (monografieën) verdeeld over drie afdelingen. De eerste afdeling bevat de lijst van enkelvoudige geneesmiddelen, 44 zelfstandigheden uit het delfstoffenrijk, 513 uit het plantenrijk en 18 uit het dierenrijk, gevolgd door regels ter bewaring. De tweede afdeling bevat 126 zelfstandigheden, welke de artsenijsmenger door scheikundige handeling bereidt, voornamelijk anorganische stoffen, gevolgd door 195 preparaten bereid uit planten, zoals afkooksels, extracten en stropen en tincturen. De derde afdeling omvat 52 samengestelde geneesmiddelen, zoals poeders, koekjes, pillen, zalven, pleisters. Tenslotte volgen twee bladwijzers op de Latijnse zowel als op Nederlandse titels.

Rechtskracht:

De publicatie van twee verordeningen van de Koning omtrent de invoering, respectievelijk het gebruik der *Pharmacopoea Belgica*, gedateerd 28 April 1821 en 12 Julij 1821.

Nederlandse farmacopees verschenen tussen 1851 en 1966



Titelblad van de Latijnse uitgave.

Nederlandsche Apotheek (1851)⁷⁰³

Bibliografische gegevens:

Titel:	<u>Nederlandsche apotheek</u> / [A.H. van der Boon Mesch ... et al.]
Medewerker:	<u>Anthony Hendrik van der Boon Mesch (1804-1874)</u>
Jaar:	1851
Uitgever:	's-Gravenhage : <u>Algemeene Lands-drukkerij</u>
Omvang:	xxii, 557, xvi, xxiv p
Illustratie:	ill., tab
Andere versie:	<u>Nederlandsche apotheek</u>
Trefwoord Depot:	<u>apotheken</u>
Trefwoord GOO:	<u>Geneesmiddelen; Nederland; Naslagwerken (vorm)</u>
Basisclassificatie:	<u>44.42 farmacie, farmaceutica</u>

Beschrijving:

Na het voorwoord 'Aan den lezer', met een versie uit 1845 en herziening uit 1848, volgt het overzicht met opgave van de afdelingen, hoofdstukken en rubrieken. Het boekwerk heeft 396 artikelbeschrijvingen⁷⁰⁴ (monografieën) verdeeld over drie afdelingen. De eerste afdeling (p. 1–230) bevat enkelvoudige geneesmiddelen die de apotheker als zodanig inkoopt, de tweede afdeling (p. 231–438) bevat zelfstandigheden, welke de apotheker door scheikundige handeling bereidt, en de derde afdeling (p. 439–538) bevat farmaceutische geneesmiddelen zoals poeders, koekjes, pillen, zalven, pleisters. Daarna volgen diverse tabellen, het alfabetische register van namen en synoniemen, en een index op benamingen.

Rechtskracht:

Gewaarmerkt volgens art. 3 der wet van 12 Augustus 1849 (*Staatsblad* no. 36) (was getekend Thorbecke).

⁷⁰³ De uitgave van 1851 werd beschouwd als de eerste Nederlandse farmacopee, van hieruit begon men te tellen.

⁷⁰⁴ Het aantal monografieën is feitelijk groter, een aantal beschrijvingen bevat meerdere artikelen. In latere uitgaven worden dergelijke monografieën gesplitst.

Nederlandsche Apotheek Tweede druk (1871)

Bibliografische gegevens:

Titel:	<u>Nederlandsche apotheek</u> / [F.A.W. Miquel, ... et al.]
Medewerker:	<u>Friedrich Anton Wilhelm Miquel (1811-1871)</u> ⁴³
Jaar:	1871
Editie:	2e druk (in feite: Tweede uitgave)
Uitgever:	's-Gravenhage : <u>Algemeene Lands Drukkerij</u>
Annotatie:	Met reg
Annotatie editie:	1e dr.: 1851 (= voorgaande uitgave)
Omvang:	XXIII, 391, XXXIII, [2], 4 p
Trefwoord GOO:	<u>Geneesmiddelen; Nederland, Verenigd Koninkrijk der</u> <u>Nederlanden; Naslagwerken (vorm)</u>
Basisclassificatie:	<u>44.42 farmacie, farmaceutica</u>

Beschrijving:

Het boek opent met het verslag van commissie die belast werd met de vervaardiging van de nieuwe apotheek (p. III–XII), gevolgd door ‘aan den lezer’, ‘voorbericht’ en ‘regelen voor het gebruik van de farmacopee’ (p. XV–XXIII). Het boekwerk telt 636 artikelbeschrijvingen (monografieën) in alfabetische volgorde volgens de Latijnse namen. Daarna volgen vier tabellen, een lijst en een bladwijzer.

Rechtskracht:

Gewaarmerkt volgens art. 3 der wet van 2 november 1871 (*Staatsblad* no 118) (was getekend Thorbecke).

⁷⁰⁵ De vermelding ‘tweede druk’ is feitelijk onjuist, het betreft ‘tweede uitgave’. Op grond hiervan wordt, in afwijking van de notatie in de catalogus van de Koninklijke Bibliotheek, de naam van Friedrich Anton Wilhelm Miquel (1811–1871) vermeld. De Koninklijke Bibliotheek stelde het boek ten onrechte op naam van Van der Boon Mesch. Deze was echter geen lid van de commissie die in 1871 de uitgave van de farmacopee verzorgde.

Nederlandsche Pharmacopee Derde uitgave (1889)

Bibliografische gegevens:

Titel:	<u>Nederlandsche pharmacopee</u> [C.A.J.A Oudemans, vz]
Jaar:	1889
Editie:	3de uitg
Uitgever:	's-Gravenhage : Ter Algemeene Landsdrukkerij
Annotatie:	Met suppl.: Supplement op de Derde uitgave der Nederlandse pharmacopee . – 's-Gravenhage : Van Cleef, 1891
Annotatie editie:	1e uitg.: 1851
Omvang:	XV, 278, XX p
Formaat:	24 cm

Beschrijving:

Na het voorbericht (p. I–XII) volgen algemene regelen (p. XIII–XV). Het boekwerk telt 527 artikelbeschrijvingen (monografieën) in alfabetische volgorde volgens de Latijnse namen. Daarna 12 lijsten en tabellen (48 bladzijden); tenslotte de bladwijzer (p. I–XX).

Rechtskracht:

Gewaarmerkt volgens art. 3 der wet van 2 november 1871 (*Staatsblad* no 118) (was getekend Mackay).

De tweede druk verscheen vrijwel ongewijzigd in 1894, slechts voorzien van noodzakelijke correcties.

Nederlandsche Pharmacopee Vierde uitgave (1905)

Bibliografische gegevens:

Titel:	<u>Nederlandsche pharmacopee</u> / Comm. voorz. A. van der Loeff ... [et al.]
Medewerker:	<u>A. van der Loeff</u>
Jaar:	1905
Editie:	4e uitg
Uitgever:	<u>Amsterdam</u> : de Bussy
Annotatie:	Met geneesmiddelenindex
Annotatie editie:	3e uitg.: 1889
Omvang:	XXII, 556, LXIII p
Illustratie:	ill
Formaat:	24 cm

Beschrijving:

Op deze uitgave verschenen drie supplementen (1910, 1914 en 1918) en een tweede druk in 1915. De beschrijving van de inhoud van de tweede druk is als volgt: Na het voorbericht uit 1905 volgen algemene regelen, het voorbericht tot het eerste (1910) en het tweede supplement (1914). Het boekwerk telt 660 artikelbeschrijvingen (monografieën) in alfabetische volgorde volgens de Latijnse namen (tweede druk). Voorts een leidraad 'Eerste hulp bij plotseling voorkomende vergiftigingen' met braakmiddelen en antidota. Tenslotte twee lijsten en zes tabellen (48 bladzijden) en een bladwijzer (p. I–LXVIII).

Rechtskracht:

Gewaarmerkt volgens art. 3 der wet van 2 november 1871 (*Staatsblad* no 118) (eerste druk: was getekend Rink, tweede druk: was getekend Cort van der Linden).

Nederlandsche Pharmacopee Vijfde uitgave (1926)

Bibliografische gegevens:

Titel:	<u>Nederlandsche pharmacopee</u>
Jaar:	1926
Editie:	5e uitg
Uitgever:	's-Gravenhage : <u>Algemeene Landsdrukkerij</u>
Annotatie:	Met 1e suppl., 1934. - Met 2e suppl., [1939]
Omvang:	XVI, 675 p
Formaat:	25 cm
Andere versie:	<u>Nederlandsche pharmacopee</u>
Trefwoord GOO:	<u>Geneesmiddelen; Nederland</u>
Basisclassificatie:	<u>44.42 farmacie, farmaceutica</u>

Op deze uitgave verschenen drie supplementen (1934, 1939, 1940), een uitgebreide tweede druk in 1940, officiële mededelingen (in de oorlogsjaren) en een derde druk in 1951, conform de inhoud van 1940, met de nieuwe penicilline-monografie uit 1946.

Beschrijving:

De tweede druk uit 1940 geeft het voorbericht van de eerste druk weer, gevolgd door die van het eerste en tweede supplement. Daarna worden in 22 bladzijden de bepalingen van de Conventie sterkwerkende geneesmiddelen weergegeven en de officiële lijst van namen, vastgesteld bij overeenkomst van Brussel. Daarna volgen 21 bladzijden algemene regelen. Het boekwerk telt 711 artikelbeschrijvingen (monografieën) in alfabetische volgorde volgens de Latijnse namen (tweede druk), met veertien lijsten en tabellen, tenslotte de bladwijzer.

Rechtskracht:

Gewaarmerkt volgens art. 3 der wet van 2 november 1871 (*Staatsblad* no 118) (eerste druk: was getekend Slotemaker de Bruïne, tweede druk: was getekend Verweij, wnd. SG) derde druk: was getekend Joekes).

Nederlandse Pharmacopee Zesde uitgave (1958), tweede druk (1966)

Bibliografische gegevens:

Titel:	<u>Nederlandse pharmacopee</u>
Jaar:	1958
Editie:	6e uitg
Uitgever:	Den Haag : <u>Staatsdrukkerij en Uitgeverij</u>
Annotatie:	Met index
Omvang:	XXVIII, 633 p
Illustratie:	ill
Formaat:	25 cm
Bijlage:	Aanvullingen en wijzigingen I. - 16 bl., 1959
Trefwoord Depot:	<u>geneesmiddelen</u>

In 1966 verscheen de tweede druk van deze uitgave.

Beschrijving:

Na het voorbericht (p. IX–XII) volgden lijsten met naamsveranderingen, nieuwe en niet meer opgenomen geneesmiddelen, alsmede vergiften met rood of blauw cirkelvlak. Daarna volgen algemene bepalingen, algemene regels, algemene reacties en algemene regels voor het onderzoek van plantaardige grondstoffen. Vervolgens wordt een tweetal waardebepalingen beschreven. Verder bevat deze uitgave diverse lijsten, spiritustabellen, beschrijving van reagentia, en tenslotte, doseringen voor veterinaire doeleinden (p. 1–78). Het boekwerk telt in de tweede druk 699 artikelbeschrijvingen (monografieën) in alfabetische volgorde volgens de Latijnse namen.

Rechtskracht:

Gewaarmerkt volgens art. 3 der wet van 2 november 1871 (*Staatsblad* no 118) (eerste druk: was getekend Suurhoff, tweede druk: was getekend Veldkamp).

Bijlage 2.

Leden van Farmacopee-commissies

In de negentiende eeuw werd voor elke uitgave van de farmacopee bij Koninklijk Besluit een nieuwe commissie benoemd, die na verschijning van het boekwerk haar taak beëindigde. Deze gang van zaken werd als onbevredigend ervaren, zodat er op aandringen vanuit het werkveld in 1899 bij Koninklijk Besluit van 8 maart 1899 een vaste commissie werd ingesteld. De benoeming van de leden gold voor onbepaalde tijd. Bij Koninklijk Besluit van 25 februari 1960 werd de zittingsduur bepaald op vijf jaar voor alle leden, bij nieuw besluit van 15 maart 1969 op vier jaar voor de niet-ambtelijke leden.

Pharmacopoea Batava (1805) Bataafsche Apotheek (1807)

S.J. Brugmans	voorzitter	Leiden	1799-1807	hoogleraar	geneeskunde
P. Driessen	lid	Groningen	1799-1807	hoogleraar	geneeskunde
G. Vrolik	lid	Amsterdam	1799-1807	hoogleraar	geneeskunde
J.R. Deiman	lid	Amsterdam	1799-1807	practiserend	geneeskunde
G.G. ten Haaff	lid	Rotterdam	1799-1800	practiserend	geneeskunde

Pharmacopoea Belgica (1823) Nederlandsche Apotheek (1826)

S.J. Brugmans	voorzitter	Leiden	1816-1819	hoogleraar	geneeskunde
P. Driessen	lid	Groningen	1816-1826	hoogleraar	geneeskunde
N.C. de Fremery	lid	Utrecht	1816-1826	hoogleraar	geneeskunde
J.B. van Mons	lid	Leuven	1816-1826	hoogleraar	geneeskunde
T.D. Sauveur	lid	Luik	1816-1826	hoogleraar	geneeskunde
G. Vrolik	lid	Amsterdam	1816-1826	hoogleraar	geneeskunde
P.A. Wauters	lid	Gent	1816-1826	practiserend	arts
J.B. van den Zande	lid	Antwerpen	1816-1826	practiserend	arts

Pharmacopoea Neerlandica (1851) Nederlandsche Apotheek (1851)

A.H. van der Boon Mesch	voorzitter	Leiden	1842-1851	hoogleraar	scheikunde
A.J. d'Ailly	lid	Amsterdam	1842-1851	practiserend	apotheker
C. Pruysch van der Hoeven	lid	Leiden	1842-1851	hoogleraar	geneeskunde
G.J. Mulder	lid	Utrecht	1842-1851	hoogleraar	scheikunde
C.I. Mulder	lid	Groningen	1842-1851	hoogleraar	scheikunde
G.C.B. Suringar	lid	Amsterdam	1842-1851	hoogleraar	geneeskunde
W.H. de Vriese	lid	Leiden	1842-1851	hoogleraar	botanie

Pharmacopoea Neerlandica Altera (1871) Nederlandsche Apotheek Tweede druk (1871)

F.A.W. Miquel	voorzitter	Utrecht	1867-1871	hoogleraar	botanie
C.A. van Ankum	lid	Groningen	1867-1871	practiserend	apotheker
P.J. Haaxman	lid	Rotterdam	1867-1871	practiserend	apotheker
G.J. Jacobson	lid	Schiedam	1867-1871	oud-	apotheker
P.J. van Kerckhoff	lid	Groningen	1867-1871	hoogleraar	scheikunde
C.A.J.A. Oudemans	lid	Amsterdam	1867-1871	hoogleraar	botanie
F.J. Swartwout	lid	Amsterdam	1867-1871	practiserend	apotheker
J.E. de Vrij	lid	s-Gravenhage	1867-1867	kinoloog	apotheker
H. Fabius	lid	Amsterdam	1867-1871	practiserend	arts
J.J. Homoet	lid	Arnhem	1867-1871	practiserend	arts

Pharmacopoea Neerlandica Tertia (1889) Nederlandsche Pharmacopee (1889)

C.A.J.A. Oudemans	voorzitter	Amsterdam	1884-1889	hoogleraar	botanie
C.A. van Ankum	lid	Groningen	1884-1888	practiserend	apotheker
E.A. van der Burg	lid	Leiden	1884-1889	hoogleraar	arsenijbereidkunde en toxicologie
D.J. Coster	lid	Amsterdam	1884-1889	practiserend	arts
F.C.E. van Embden	lid	Utrecht	1884-1889	practiserend	apotheker
J.W. Gunning	lid	Amsterdam	1884-1889	hoogleraar	scheikunde
G.D.I. Huet	lid	Leiden	1884-1889	hoogleraar	geneeskunde
W. Stoeder	lid	Amsterdam	1884-1889	hoogleraar	arsenijbereidkunde en toxicologie
B.J. Stokvis	lid	Amsterdam	1884-1889	hoogleraar	geneeskunde

Bij Koninklijk Besluit van 8 maart 1899 werd een vaste farmacopeecommissie benoemd (gegevens zijn ontleend aan de zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1958) VI-VIII)

A. van der Loeff	voorzitter	Teteringen	1899-1903	inspecteur	arts
L. van Itallie	secretaris	Leiden	1899-1910	hoogleraar	arsenijbereidkunde en toxicologie
	voorzitter		1910-1934		
H.P. Wijsman	lid	Leiden	1899-1908	hoogleraar	(farmacie)
H. Wefers Bettink	voorzitter	Utrecht	1899-1910	hoogleraar	arsenijbereidkunde en toxicologie
F.C. van Embden	lid	Utrecht	1899-1901	hoogleraar	
J.W. Moll	lid	Groningen	1899-1916	hoogleraar	plantkunde
M.J. Schroder	lid	Groningen	1899-1911	practiserend	(ziekenhuis)apotheker
W. Stoeder	lid	Amsterdam	1899-1902	hoogleraar	arsenijbereidkunde
B.J. Stokvis	lid	Amsterdam	1899-1902	hoogleraar	geneeskunde
M. Greshoff	lid	Haarlem	1899-1907	directeur	apotheker; museum
C. Guldensteeden Egeling	lid	Zeist	1901-1910	practiserend	apotheker
	secretaris		1910-1915		
W. Nolen	lid	Leiden	1902-1937	hoogleraar	geneeskunde, geneesmiddelleer
H. Zeehuizen	lid	Amsterdam	1903-1934	militair	arts-chirurgie
P.A. Vos	lid	Rotterdam	1903-1910	practiserend	apotheker
N. Schoorl	lid	Utrecht	1907-1935	hoogleraar	farmaceutische en analytische scheikunde
	voorzitter		1935-1940		

P. van Romburg	lid	Utrecht	1908-1939	hoogleraar	organische scheikunde
J.S. Meulenhoff	lid	Zwolle	1910-1916	practiserend	apotheker
	secretaris		1916-1935		
A.J. Wijnne	lid	Rotterdam	1910-1915	practiserend	apotheker
L.M. van den Berg	lid	Groningen	1911-1935	practiserend	apotheker
	secretaris		1935-1942		
R. Magnus	lid	Utrecht	1914-1927	hoogleraar	geneeskunde
E.I. van Itallie	lid	Amsterdam	1914-1927	militair	apotheker
W.J. de Maar	lid	Amsterdam	1914-1960	directeur	apotheker; fabrikant
E. Verschaffelt	lid	Amsterdam	1915-1923	hoogleraar	plantkunde
H.L. Visser	lid	Nijmegen	1915-1940	practiserend	apotheker
L.E. Goester	lid	Leiden	1917-1934	hoogleraar	farmacografie en galenische farmacie
U.G. Bijlsma	lid	Utrecht	1929-1959	hoogleraar	geneeskunde
J.F.A. Pool	lid	's-Gravenhage	1933-1945	militair KNIL	apotheker
W.C. de Graaff	lid	Utrecht	1935-1944	hoogleraar	farmacognosie
P. Ruitinga	lid	Amsterdam	1935-1941	hoogleraar	geneeskunde
J.J.L. Zwikker	lid	Leiden	1935-1945	hoogleraar	artsenijbereidkunde en toxicologie
D. van Os	lid	Groningen	1935-1940	hoogleraar	farmaceutische en analytische scheikunde
	voorzitter		1940-1959		
C.L. de Jongh	lid	's-Gravenhage	1938-1959		arts-internist
W.A. Goddijn	lid	Leiden	1940-1959	hoogleraar	farmacognosie
J.A.Ch. van Pinxteren	lid	Utrecht	1940-1973	hoogleraar	farmaceutische chemie
E.H. Vogelenzang	lid	Leiden	1940-1959	hoogleraar	farmaceutische en analytische scheikunde
	voorzitter		1959-1969		
	lid		1969-1973		
T. Huizinga	secretaris	Groningen	1947-1973	hoogleraar	farmacotherapie en receptuur
G.C. van Arkel	lid	Amsterdam	1947-1973	hoogleraar	farmaceutische scheikunde
P. Sorgdrager	lid	Utrecht	1947-1960	hoogleraar	practische farmacie
J. Beyers	lid	Utrecht	1948-1959	hoogleraar	veeartsenijkunde
R. Hegnauer	lid	Leiden	1960-1969	hoogleraar	farmacognosie
L.A. Hulst	lid	Utrecht	1960-1969	hoogleraar	interne geneeskunde
F.A. Nelemans	lid	's-Gravenhage	1960-1969	hoogleraar	arts-farmacoloog
N.A. Roozendaal	lid	's-Gravenhage	1960-1963	hoofdinspecteur	apotheker
P. Siderius	lid	's-Gravenhage	1963-1967	hoofdinspecteur	apotheker

Literatuur

Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988)
Farmacopeecommissie (1899–1992) via wetten.nl, geraadpleegd 16 juli 2019
Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave (1958), VI–VIII

Bijlage 3.

Lijst met tabellen

- 1.1. In Nederland verschenen nationale farmacopees
- 2.1. Algemene regelen (gehanteerde begrippen, toelichtingen, interpretatie)
- 2.2. Overzicht van lijsten en tabellen in Nederlandse farmacopees
- 2.3. Verschuivingen in het aandeel in percentages van de onderscheiden stofgroepen en preparaten in de farmacopees van 1851 tot 1966
- 2.4. Artikelen beschreven in alle uitgaven (aantallen)
- 4.1. Organische substanties ontdekt tussen 1750 en 1800
- 4.2. Planten in de *Nederlandsche Apotheek* (1851) met vermelding van werkzame stof(fen)
- 5.1. Synthetisch-chemische verbindingen in de farmacopee
- 6.1. Stoffen in Nederlandse farmacopees door fermentatie of biotransformatie bereid
- 6.2. Dierlijke producten in Nederlandse Farmacopees
- 6.3. Geneesmiddelen met een biologische waardebeoordeling (organisme, effect)
- 6.4. Geneesmiddelen met een biologische waardebeoordeling in Nederlandse farmacopees
- 7.1. Overzicht gravimetrische bepalingen in *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave*, 1889
- 8.1. Algemene bepalingen in de *Nederlandse Farmacopee* uit 1966
- 8.2. Overzicht van algemene methoden en reacties in farmacopees
- 8.3. Algemene regelen ter vaststelling van specifieke grootheden in Nederlandse farmacopees
- 8.4. Verschuivingen in het aandeel van de onderscheiden stofgroepen en preparaten in de farmacopees van 1851 tot 1966 (gelijk aan tabel 2.3.)
- 8.5. Kwantitatieve bepalingen van werkzame stoffen in plantaardige simplicia in NP4-2, NP5-2 en NF6-2
- 8.6. Aantallen gehaltebepalingen in plantaardige simplicia opgenomen in tabel 8.5.
- 8.7. Gehaltebepalingen van alkaloiden in galenica in NP4-1 (1905)
- 8.8. Gehaltebepalingen van alkaloiden en -zouten in zuivere vorm in NP5-2 en NF6-2
- 8.9. Gehaltebepaling van zwak-alkalische, synthetische geneesmiddelen in NF6-2
- 8.10. Overzicht van aantallen kwantitatieve bepalingen in achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee

- 9.1. Anorganisch-chemische bereidingen in de Vierde, Vijfde en Zesde uitgave
- 9.2. Inhoudsopgave 'Pharmaceutische bereidingen' in *Nederlandsche Apotheek* 1851
- 9.3. Aantallen monografieën van galenica in Nederlandse farmacopees
- 9.4. Algemene monografieën van toedieningsvormen
- 9.5. Sterilisatiemethoden in de vijfde uitgave
- 9.6. Sterilisatiemethoden in de zesde uitgave
- 9.7. Hulpstoffen voor farmaceutische bereidingen in farmacopees
- 9.8. Hulpstoffen in de tweede druk van de zesde uitgave van de *Nederlandse Farmacopee* (1966)
- 10.1. Opiumalkaloïden beschreven in Nederlandse farmacopees

Bijlage 4.

Lijst met afkortingen

BA	Bataafsche Apotheek
BP	British Pharmacopoeia
CHG	Chemie Historische Groep
CMN	Codex Medicamentorum Nederlandicus
CoE	Council of Europe
DAB	Deutsches Arzneibuch
EDQM	European Department for the Quality of Medicines
EEG	Europese Economische Gemeenschap
EP	European Pharmacopoeia
FIP	International Pharmaceutical Federation
gnm	geneesmiddel(en)
IP	International Pharmacopoeia
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
KNCV	Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
NA	Nederlandsche Apotheek 1851 of 1871
NA Bat	Bataafsche Apotheek 1807
NA Belg	Nederlandsche Apotheek 1826 (Pharmacopoea Belgica)
NF	Nederlandse Farmacopee
nm	nanometer
NCV	Nederlandse Chemische Vereniging
NMG	Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
NMP	Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
NP	Nederlandsche Pharmacopee
NTvG	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
pct	procent
pH	zuurgraad
PhEur	European Pharmacopoeia
PhInt	International Pharmacopoeia
PW	Pharmaceutisch Weekblad
RIPTO	Rijksinstituut voor Pharmacotherapeutisch onderzoek
RIGO	Rijksinstituut voor Geneesmiddelen-onderzoek
RIV	Rijksinstituut voor Volksgezondheid

RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RMG	Rijksmagazijn van Geneesmiddelen
secr	secretaris
sg	soortelijk gewicht
Stb	Staatsblad
VN	Verenigde Naties
vz	voorzitter
WA	Wet op de uitoefening van de artseneijbereidkunst van 1865
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie
WHO	World Health Organization
zj	zonder jaartal

Bijlage 5.

Bibliografie

Adams, R., "Structural elucidation of natural products", in: Adams, R. (ed.) *The Chemistry of Natural Products* (Fourth International Symposium 26 June-2 July 1966, Stockholm Sweden) (London: Butterworth 1967)

Alphen, J. van, *Overzicht van de geschiedenis van de organische chemie voor 1870* (Leiden-Amsterdam: Stenfert Kroese 1933)

Algera-van der Schaaf, M.A.W., *Mens en Medicijn. Geschiedenis van het geneesmiddel* (Amsterdam: Meulenhoff 2000)

Algera-van der Schaaf, M.A.W., *Dr. Johan Eliza de Vrij, Apotheker en Kinoloog* (Proefschrift; Alphen aan den Rijn: Canaletto 1994)

Alkemade, C.Th.J., A.M. Hoogenboom, J.A. Smit, *Inleiding tot fysische meetmethoden* (Utrecht: Oosthoek's Uitgeversmaatschappij 1970)

Amberger-Lahrmann, M., D. Schmähl, *Gifte. Geschichte der Toxikologie* (Berlin: Springer 1988)

Amelink, F., *Schema zur mikrochemischen Identifikation von Alkaloiden* (Amsterdam: Centen 1934)

Anoniem, "Lemma Pharmacopöe" (AC0488609) in: *Brockhaus Enzyklopädie Bd 2* (Mannheim: Brockhaus 2006), 485

Anoniem, "Staatsgrepen in 1798 en 1801" (*website Koninklijke Bibliotheek*: kb.nl/thema's/geschiedenis-en-cultuur/200-jaar-koninkrijk-nederland/staatsgrepen-in-1798-en-1801)

Anoniem, "Ned. Vereniging Medische Microbiologie": https://www.nvmm.nl/media/1417/2017_geschiedenis-medische-microbiologie_omm.pdf

Anoniem, "Nederlandsche Vereeniging voor geneeskruidentuinen", *Pharmaceutisch Weekblad* 52 (1917) 266-271

Anoniem, "Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap", *Tractatenblad* 1957 nr. 91

Anoniem, "Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopoe", *Tractatenblad* (1966) nr. 115

Anoniem, "Aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake specialiteiten", Richtlijn 65/65/EEG, *EUR-Lex home* – 31965L0065

Arkel, C.G. van, "Beknopt overzicht van de geschiedenis der chemische nomenclatuur in verband met die van de Nederlandse Pharmacopoe", *Pharmaceutisch Weekblad* 85 (1950) 714-719

Arkel, C.G. van, “Het geneesmiddel en het geneesmiddelenonderzoek” (Diesrede), *Pharmaceutisch Weekblad* 96 (1961) 81-90

Arkel, C.G. van, *Het onderzoek van geneesmiddelen als onderdeel van de taak van den apotheker* (Oratie) (Amsterdam: Centen 1939)

Arkel, C.G. van, *Onverenigbaarheid van geneesmiddelen* (Amsterdam: Centen ¹1939, ⁴1954)

Arkel, C.G. van, “In memoriam P. van der Wielen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 82 (1947) 25-40

Atkins, P., *Chemistry, a very short introduction* (Oxford University Press 2015)

Autenrieth, W., *Qualitative chemische Analyse* (Tübingen: Mohr (Siebeck) ²1907)

Auterhoff, H., *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft ²1964)

Auterhoff, H., Knabe, J., Hoeltje, H.-D., *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft ¹⁴1999)

Bataafsche Apotheek (Amsterdam: Allart 1807)

Baljet, H., “Glucosiden met digitaliswerking. Eene nieuwe identiteitsreactie”, *Pharmaceutisch Weekblad* 55 (1918) 457-467

Baljet, H., “Over de lokalisatie van de actieve glucosiden in de digitalisbladeren”, *Pharmaceutisch Weekblad* 55 (1918) 602-608

Banting, F., *Diabetes and insulin* (Nobel lecture. Nobelprize.org) (www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/lecture/ geraadpleegd 26 juli 2018))

Beek, L. *De geschiedenis van de Nederlandse natuurwetenschap* (Kampen: Kok 2004)

Bekkum, H. van, J. Reedijk, “Van ’t Hoff, Hoogvlieger in chemisch denken”, in: Bekkum, Reedijk (red.), *Chemie achter de dijkten* (Amsterdam: KNAW KNCV 2001)

Berkel, K. van, “Nawoord” in: E.J. Dijksterhuis, *De mechanisering van het wereldbeeld* (Amsterdam: Meulenhoff ⁷2009)

Berkel, K. van, *In het voetspoor van Stevin. Geschiedenis van de natuurwetenschap in Nederland 1580-1940* (Meppel: Boom 1985)

Bernal, J.D., *De wetenschap als maatschappelijk proces II, III* (Utrecht: Het Spectrum 1971)

Beukers, H., M. Gruber, R. Matthijsen, *Nederlandse vereniging voor biochemie, de eerste 60 jaar*. (Jubileumboek) (Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Biochemie 1987)

Beukers, H., “Genezen met Alkali en Acidum”, *Folium XIX*, Editie III (Feb 2006) 39-43

Bierman, A.I., “De winkel en de wetenschap. Artsenijbereidkunde en toxicologie als universitaire vakken”, *Gewina*, 16 (1993) 141-154

Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988)

Bierman, A.I. “Tweehonderd jaar digitalis”, *Pharmaceutisch Weekblad* 120 (1985) 990-993

Bierman, A.I. “Materia medica in historisch perspectief”, *Folium XIX*, Editie III (Feb 2006) 36

- Bijlsma, U.G., e.a., *De digitalis en hare therapeutische toepassing* (RIPTO) ('s-Gravenhage: Algemeene landsdrukkerij 1938)
- Bijlsma, U.G., e.a., *Opium en Morphine* (RIPTO) (Leiden: Sijthoff 1925)
- Birza, J.W., "De distributie van penicilline", *Pharmaceutisch Weekblad* 82 (1947) 149-150
- Bliss, M., *The discovery of Insulin* (Toronto: Toronto Press 1978)
- Böhme, H., H. Wojahn, *Kommentar zum Deutsches Arzneibuch 6. Ausgabe 3. Nachtrag 1959* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1964)
- Bolhuis G.K., H.L.M. Cox, J. Zuidema, *Recepteerkunde* ('s-Gravenhage: KNMP 1992)
- Bosveld Heinsius A.M. van, *De gedestilleerdwet* (Deventer: Kluwer ⁵1923)
- Bouwman-Boer, Y., P. Le Brun, C. Oussoren, R. Tel, H. Woerdenbag, *Recepteerkunde. Product en bereiding van geneesmiddelen* (Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2009)
- Brock, T.D., *Milestones in Microbiology* (e-book) (London: Prentice-Hall International Inc. 1961)
- Brock, W.H., *The History of Chemistry, a very short introduction* (e-book) (Oxford University Press 2016)
- Brock, W.H., *The Fontana History of Chemistry* (e-book) (Oxford: Harper Press 2008)
- Buchner, E., *Cell-free fermentation* (Nobel lecture. Nobelprize.org) (www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1907/buchner/lecture/)
- Bult, A., *Farmaceutisch-chemische aspecten van de kobalt(II)amine-reactie (reactie van Parri)*, (Dissertatie) (Groningen: Verenigde Reproductie Bedrijven 1975)
- Bult, A., "Analyse van de kwaliteit, kwaliteit van de analyse", (Oratie) *Pharmaceutisch Weekblad* 117 (1982) 237-243
- Burg, E.A. v.d., "De kritiek op de Nederlandsche Pharmacopee door Prof. dr. P.C. Plugge", *Pharmaceutisch Weekblad* 26 (1890) 268-272
- Cannegieter, D., *Honderdvijftig jaar Gezondheidswet* (Assen: Van Gorcum 1954)
- Coetzee, J.P., *Izaak Maurits Kolthoff (1894-1993), a biographical memoir* (Washington D.C.: National Academy Press 1999)
- Cohen, H., "Bijdrage tot de geschiedenis der geneeskruidcultuur in Nederland", *Pharmaceutisch Weekblad* 65 (1928) 3-19; 29-51
- Coster, D.J., R.J. Opwyrd, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters, I:1875, II:1880, III:1886, IV:1889)
- Cowen, D.L., W.H. Helfand, *Pharmacy, an illustrated history* (New York: Abrams Inc 1988)
- Crump, Th., *A brief history of science, as seen through the development of scientific instruments* (London: Robinson 2001)
- Daems, W.F., "Onze Nederlandsche Pharmacopeeën", *Pharmaceutisch Weekblad* 72 (1935) 1078-1101

Daems, W.F., L.J. Vandewiele, *Noord- en Zuidnederlandse stedelijke Pharmacopeeën* (Mortsel-bij-Antwerpen: Itico; Joppe: Littera scripta manet 1955)

Deelstra, H., “De internationale farmaceutische congressen en de oprichting van de FIP in 1912, 100 jaar geleden”, *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 62 (2012) 7-16

Deelstra, H., “De internationale samenwerking van de apothekers van 1913 tot aan de Tweede Wereldoorlog”, *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 66 (2016) 6-29

Deelstra, H., R. Senten, *Symposium 150 jaar benzeen structuurformule* (Verslag) (Gent: KVCV 2015)

Deventer, C.M. van, *Grepen uit de historie der Chemie* (Voordrachten) (Haarlem: Tjeenk Willink 1924)

Dijksterhuis, E.J., *De mechanisering van het wereldbeeld* (Amsterdam: Meulenhoff⁵1985)

Dijksterhuis, E.J. (red.), *Scientia, handboek voor wetenschap, kunst en religie III* (Zeist: De Haan 1957)

Dijksterhuis, F.J., *De beginselen van Christiaan Huygens* (Eigen aantekeningen van lezing) (Leiden: Boerhaavemuseum 2013)

Dingermann, Th., *Gentechnik, Biotechnik* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1999)

Dri. P., *Pasteur. Van microscoop tot legion d'honneur* (Amsterdam: Veen 2001)

Elema, B., *Honderd jaar Gistresearch* (Delft: Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek 1970)

Elte, J.W., Geelhoed, N., Heide, L. de, e.a., *Canon van de endocrinologie* (dchg medische communicatie 2013)

Faber, J.S., “De chemische artikelen van de Nederlandse Pharmacopee Ed VI”, *Pharmaceutisch Weekblad* 94 (1959) 209-218

Faber, J.S., “De complexometrische titratie van calcium, magnesium, strontium en barium in geneesmiddelen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 91 (1956) 145-156

Faber, J.S., “De complexometrische titratie van zink, kwik, lood, aluminium en bismut in geneesmiddelen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 91 (1956) 177-189

Faber, J.S., “De betekenis van de farmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 116 (1981) 1153-1158

Faber, J.S., “Farmacie en natuurwetenschap. Een verantwoording van veertig jaar onderwijs”, *Pharmaceutisch Weekblad* 119 (1984) 453-460

Farmacopee-commissie, “Verslag 1975-1979”, *Pharmaceutisch Weekblad* 114 (1979) 1007

Feigl, F., *Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen* (Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft²1935)

Fischer, W., “Het tijdperk van de laboratoria”, in: Blockmans, W. (red.) *Europa door de eeuwen heen* (Utrecht-Antwerpen: Kosmos-Z&K 1994)

Flückiger, F.A., *Lehrbuch der Pharmakognosie des Pflanzenreiches: Naturgeschichte der wichtigeren Arzneistoffe vegetabilischer Ursprungs* (e-book) (Berlin: Gärtner 1867)

- Fournier, M., "Hoofddlijnen van de microscopie in de negentiende eeuw", *Gewina* (TGGNWT) 6 (1983) 59-64
- Frison, E., "C.A.J.A. Oudemans herdacht bij de honderdste verjaring van het verschijnen zijner aantekeningen op het systematisch- en pharmacognostisch-botanisch gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica 1854-1856", *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 8 (1954) 5-15
- Gérard, D.E., *Précis de Pharmacie galénique* (Paris: Maloine et Fils ³1922)
- Gerritsma, K.W., *Analytische en farmaceutische chemie* (Rede) (Utrecht: Schotanus & Jens 1967)
- Geuns, K.F. van, "Notitie aan Dr. C.A. Teijgeler", ongedateerd (omstreeks 1970), in inventaris nr. 309 Nationaal Archief
- Gilias, G., "Dodoens en de farmacie in de zestiende eeuw", in: Gilias, G., C. van Tilburg, V. van Roy (red.) *Rembert Dodoens. Een zestiende-eeuwse kruidenwetenschapper, zijn tijd- en vakgenoten en zijn betekenis* (Antwerpen-Apeldoorn: Garant 2016), 53-72
- Goddijn, W.A., "Farmacognosie" in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949)
- Goodman L.S., Gilman A., *The pharmacological basis of therapeutics* (New York: MacMillan ³1966, ⁶1980)
- Goris, A., Liot, A., e.a., *Pharmacie galénique, I, II* (Paris: Masson&Cie, ²1942, ³1949)
- Graaff, W.C.de, *Moderne problemen der Pharmacognosie* (Rede) (Leiden: Van Doesburgh 1917)
- Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, I:1927; II:1928; III:1929; IV:1931)
- Graaff, W.C. de, *Geneeskruiden door de eeuwen heen* (Zutphen: Thieme & Cie 1951)
- Grainger, H., *The European Pharmacopoeia. A review of its history and functions* (Strasbourg: Maisonneuve 1981), 9-26
- Gratama Hzn, S., *Geneeskundige wetten met aantekeningen* (Delpher e-book) (Schoonhoven: Van Nooten 1881)
- Groot, A. W. de (red.), *Scientia, handboek voor wetenschap, kunst en religie III* (Zeist: De Haan z.j. (1939?))
- Haan, M.P. de, "Eenige beschouwingen over de Wet op de Artsenijbereidkunst" *Pharmaceutisch Weekblad* 19 (1882/3) nr 15; 17; 18; 41; 49; 50
- Haaxman, P.J., "Opzettelijke vervalschingen van scheikundige geneesmiddelen en droogerijen, en verwisselingen van geneeskrachtige plantendeelen met andere, uit bedrog of onkunde, XII, Opium, *Haaxman's tijdschrift voor wetenschappelijk pharmacie*, 2 (1850) 296-300
- Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis Bd. I, II* (Berlin: Julius Springer 1930)
- Hecht, E., *Optics* (San Francisco: Pearson Education Inc 2002)
- Heilbron, J.L. (ed), *The Oxford Companion to the History of Modern Science* (e-book) (New York: Oxford University Press 2003)

Heilbron, J.L., "Introductory essay" to: Frangsmyr, T. J. L. Heilbron, R. E. Rider, (editors) *The Quantifying spirit in the 18th Century* (Berkeley: Univ. California 1990) <http://ark.cdlib.org/ark:/13030/ft6d5nb455/>

Heilbron, J.L., *The History of Physics. A very short introduction* (London: Oxford University Press 2018)

Heilbron, J.L., *The History of Modern Science* (London Oxford University Press 2018)

Hickel, E., "Der Einfluss von Botanik und Pharmakognosie auf die Arzneimittelkontrolle in den Pharmakopöen des 19. Jahrhunderts", *Medizinhistorisches Journal*, 7 (4) (1972) 279-300

Hickel, E., *Arzneimittel-Standardisierung im 19. Jahrhundert in den Pharmakopöen Deutschlands, Frankreichs, Grossbritanniens und der Vereinigten Staaten von Nordamerika* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1973)

Hickel, E., "Einführung" to: Cohen, D.L., *The spread and influence of British Pharmacopoeial and Literature* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1974)

Hickel, E., G. Schröder, *Festschrift für Wolfgang Schneider zum 70. Geburtstag* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1982)

Hoeke, M., "Over de betekenis van grensreacties op onzuiverheden", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 630-640

Hoeke, M., "De betekenis van polymorfie voor de geneesmiddelenanalyse", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 935-951

Hoeke, M., "De betekenis van gehalte-eisen in farmacopees", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 1409-1413

Homburg, E., L. Palm, *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland III* (Delft University Press 2004)

Hondius Boldingh, G., N. Schoorl, "Vereenvoudiging van de Pharmacopee", *Compte Rendue du Xlieme Congrès International de Pharmacie* (La Haye-Scheveningue 1913)

Hooykaas, R., *Geschiedenis der natuurwetenschappen. Van Babel tot Bohr* (Utrecht: Oosthoek's Uitgeversmaatschappij NV 1971)

Huisman, F., "Farmacie, apothekers en de geest van Thorbecke. Farmaceutische disciplinevorming aan het eind van de negentiende eeuw", *Gewina* 19 (1996) 280-295

Hulst, L.A., "Open brief aan Prof. Dr. E.H. Vogelenzang naar aanleiding van zijn aanstaand afscheid als hoogleraar", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 526-529

Indemans, A.W.M., "De verkorte onderzoeksvoorschriften van het laboratorium der Nederlandse apothekers", *Pharmaceutisch Weekblad* 102 (1967) 1001-1002

Israel, J.I., *Radicale Verlichting* (Franeker: Van Wijnen 2005)

Issekutz, B., *Die Geschichte der Arzneimittelforschung* (Budapest Akademiai Kiado 1971)

Itallie, E.I. van, *Handleiding bij de physische en chemische waardebepalingen der Nederlandsche Pharmacopee* (Vierde uitgave) (Amsterdam: Centen 1906)

- Itallie, E.I. van, "Gecomprimeerde geneesmiddelen", *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 1205-1215
- Itallie, E.I. van, "Uit de geschiedenis der militaire pharmacie in Nederland, IV" *Pharmaceutisch Weekblad* 76 (1939) 397-416
- Itallie, L. van, *De vermeerdering onzer kennis omtrent geneesmiddelen in de negentiende eeuw* (Rede) (Leiden: Van Doesburgh 1907)
- Itallie, L. van, "De internele pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 39 (1902) 721-723
- Itallie, L. van, "De internationale conferentie voor de unificatie der sterkwerkende geneesmiddelen", *Pharmaceutisch Weekblad* 40 (1903) 17-23
- Itallie, L. van, "Pharmacognostisch gedeelte", in: Bijlsma, U.G., e.a., *Opium en morphine* (RIPTO) (Leiden: Sijthoff's Uitgeversmaatschappij 1925)
- Itallie, L. van, Potjewijd T., *Opwyrda's recepteerkunst* (Amsterdam: Centen 1935)
- Itallie, L. van, "De internationale pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 81 (1946) 373-377
- Jaeger, F.M., *Elementen en atomen; eens en thans* (Groningen: Wolters ²1920)
- James, J., "Van Leeuwenhoecks ontdekking van bacteriën: een blik te ver vooruit", *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 148 (2004) 2590-2594
- Jobst, J., Hesse, O., "Über die Bohne von Calabar", *Liebigs Annale der Chemie* (1864) (via *Eur J Organic Chemistry* 129 (1864) 115-121
- Jorink, E., *Het boeck der Natuere. Nederlandse geleerden en de wonderen van Gods schepping 1575-1715* (Leiden: Primavera Pers 2006)
- Kalkman, C., *Planten voor dagelijks gebruik. Botanische achtergronden en toepassingen* (Utrecht: KNNV Uitgeverij 2003)
- Karsten, G., U. Weber, E. Stahl, *Lehrbuch der Pharmakognosie* (Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1962)
- Kerkhoff, A.H.M., A.M. Luyendijk-Elshout, M.J.D. Poulissen (red), *De novo inventis. Essays in the history of medicine in honor of Daniel de Moulin* (Amsterdam-Maarssen: APA-Holland University Press 1984)
- Ketelaar, J.A.A., *De chemische binding* (Amsterdam: Elsevier 1952)
- Keuning, J.C. de, "Apothekers en apotheken te Rotterdam gedurende de laatste 125 jaar", (download: rjb.x-cago.com/.....story.pdf)
- Klauw, C.J. van der, (red.), *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE Amsterdam 1949)
- Klein, U., "Not a pure science. Chemistry in the 18th and 19th centuries", *Science* 306 (2004) 981
- Kloek, J., W. Mijnhardt, 1800: *Blauwdrukken van een samenleving* (Den Haag: Sdu uitgevers 2001)
- Kluyver, A.J., *The chemical activities of micro-organisms* (London: London University Press 1931)
- KNCV-CHG, *Werken aan scheikunde, memoires van 24 Nederlandse chemici* (Delft: Delft Universitaire Pers 1993)

- Knegtmans, P.J., *Geld, ijdelheid en hormonen. Ernst Laqueur hoogleraar en ondernemer* (Amsterdam: Boom 2014)
- Kok, J., *P. van der Wielen's Leer- en handboek der recepteerkunde I, II* (Groningen: Wolters ³1950)
- Kok, J., "Nederlandse pharmacopee 6e uitgave", (Boekbespreking) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 102 (1958) 1760-1761
- Kolthoff, I.M., "Argentometrische bepaling van bromiden en iodiden", *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 761-766
- Kolthoff, I.M., *Die Massanalyse; Erster Teil: Die theoretische Grundlagen der Massanalyse* (e-book) (Berlin: Springer 1926)
- Kolthoff, I.M., "Analytical chemistry and pharmaceutical analysis", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 530-533
- Korst, J.K. van der, *Om lijf & leven. Gezondheidszorg en geneeskunst in Nederland circa 1200-1960* (Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema 1988)
- Kreek, F.W. van der, *A.W.M. van Hasselt (1814-1902), de eerste docent toxicologie in Nederland* (Proefschrift Universiteit Utrecht 2000) (<https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/259/inhoud.htm?sequence=18>)
- Kreis, W., D. Baron, G. Stoll, *Biotechnologie der Arzneistoffe* (Stuttgart: Deutsche Apotheker Verlag 2001)
- Kruidentuin TU Delft: (download: https://www.kringbenelux.eu/sites/default/files/uploads/1980_30jarig_bestaan.pdf)
- Kubbinga, H., *De molecularisering van het wereldbeeld I* (Hilversum: Verloren 2003)
- Kubbinga, M.E., e.a., *Europese Farmacopee. Gouden standaard bij de bereiding van geneesmiddelen* (RIVM-rapport 370020001/2009)
- Kuivenhoven, L.M., "Wetsontwerp inzake de Europese Farmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 101 (1966) 851-853
- Lavoisier, A., (translation R. Kerr), *Elements of Chemistry* (e-book) (Edinburgh: Creech ⁵1802)
- Lawall, C.H., *Four thousand years of pharmacy* (Philadelphia London: Lippincott 1927)
- Lebeau, P., G. Courtois, *Traité de Pharmacie Chimique, Tome IV* (Paris: Masson&Cie 1947)
- Ledden Hulsebosch, C.J. van, C.G. van Arkel, e.a., *Aan P. van der Wielen 1909-1934* (Amsterdam: Centen 1934)
- Lieburg, M.J. van, "De Nederlandse medische tijdschriften en de wetenschappelijke geneeskunde 1840-1870", in: D. de Moulin, *Kracht en stof* (Amsterdam: Rodopi 1985), 1-18
- Ligterink, J.H., F.H.L. van Os, "Uit de geschiedenis van de Militair Pharmaceutische Dienst", *Nederlands Militair Geneeskundig Tijdschrift* 35 (1982) 37-64
- Lindeboom, G.A., *De geschiedenis van de medische wetenschap in Nederland* (Bussum: Fibula-van Dishoeck 1972)

- Lintsen, H.W. (red.), *Geschiedenis van de techniek in Nederland. De wording van moderne samenleving 1800-1890 I* (Zutphen: Walburg Pers 1992)
- Loon, P. van, “Quinta essentia en de betekenis van een middeleeuwse medisch-alchemistische tekst” (Scriptie 11 januari 2016). [Openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/37388](https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/37388) (Geraadpleegd 23 februari 2018)
- Lundgren, A., “The changing role of numbers in the 18th century chemistry”, in: Frängsmyr, T., J.L. Heilbron, R.E. Rider (ed.), *The quantifying spirit in the 18th Century* (Berkeley: University California Press 1990)
- Maenen, J.M.A., “De doos van pandora. De invoering van het metrieke apothekersgewicht”, *Gewina* 22 (1999) 58-61
- Maenen, J.M.A., *De invoering van het metrieke stelsel in Nederland tussen 1793 en 1880*, (Proefschrift) (Nijmegen: 2002) (pdf-file via researchgate.net/publication/284783171)
- Magendie, F., *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments* (Paris: Méquignon-Marvis, 1821, ⁴1827)
- Mazzei, A., *Asepsis and antiseptis* (Paris: Bailliere et fils 1888)
- Meer, J. van der, J.P. Gijselhart (red.), *Bijdragen tot de geschiedenis der geneeskunde* (Houten: Bohn Stafleu Van Loghum 2007)
- Meulenhoff J.S., “Ile internationale conferentie voor de unificatie van de samenstelling der sterkwerkende geneesmiddelen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 62 (1925) 1117-1132
- Meulenhoff, J.S., “Chemisch-pharmaceutische gegevens”, in: Bijlsma, U.G. e.a., *De digitalis en hare therapeutische toepassing* (RIPTO) (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij ²1938)
- Mohr, F., *Lehrbuch der Chemisch-Analytischen Titrimethode* (Braunschweig: Vieweg 1853, ⁵1877)
- Mooij, A., “Laqueur, Ernst (1880-1947)”, in *Biografisch Woordenboek van Nederland*. URL:<http://resources.huygens.knaw.nl/bwn1880-2000/lemmata/bwn6/laqueur> [12-11-2013]
- Mooij, J., *Instrumenten, wetenschap en samenleving. Geschiedenis van de instrumentenfabricage en -handel in Nederland 1840-1940* (Soest: Cooperatieve Vereniging ‘Het Instrument’ 1988)
- Moulin, D. de, *A History of Surgery* (The Hague-Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers 1988)
- Müller-Jahncke, W. D., C. Friedrich, U. Meyer, *Arzneimittelgeschichte* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft ²2005)
- Nederlandsche Apotheek* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1826)
- Nederlandsche Apotheek* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851)
- Nederlandsche Apotheek, tweede druk* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871)
- Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1889)
- Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905)
- Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave, tweede druk* (’s-Gravenhage: Boekhandel vh Belinfante 1915)

- Nederlandsche Pharmacopee. Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926)
- Nederlandsche Pharmacopee. Vijfde uitgave, tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1940)
- Nederlandsche Pharmacopee. Vijfde uitgave, derde druk* ('s-Gravenhage: Staatsdrukkerij- en Uitgeverijbedrijf ³1951)
- Nederlandse Pharmacopee. Zesde uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf 1958)
- Nederlandse Farmacopee. Zesde uitgave, tweede druk* ('s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1966)
- Nederlandse Farmacopee. Zevende uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1971)
- Nederlandse Farmacopee. Achtste uitgave* (deel I, II; 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1978)
- Nederlandse Farmacopee. Negende uitgave* (losbladig; 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1984)
- Nobel lectures* (www.nobelprize.org)
- Noordwijk, J. van, De eerste edities van de Europese Farmacopee (1994-1996), voordracht tijdens symposium '40 jaar Europese Farmacopee' (Bilthoven: RIVM 5 juni 2004), 1-6
- Os, D. van, L.M. v.d. Berg, "Pharmacopee-Commissie", *Pharmaceutisch Weekblad* 78 (1941) 422-423
- Os, D. van, "Inleiding tot losse publicatie 'Nicolaas Schoorl, Hoogleraar te Utrecht 1908-1942' met overdruk van *Pharmaceutisch Weekblad* 77 (1942) 739-753
- Os, D. van, "De internationale pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 86 (1951) 631-636
- Os, D. van, "De internationale pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 87 (1952) 465-470
- Os, F.H.L. van, *Het geneeskruid. Verouderde of waardevolle artsennij?* (Rede) (Groningen: Wolters 1946)
- Ostwald, W., *Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytischen Chemie* (Dresden Leipzig: Steinkopf ⁶1917; Nachdruck Salzwasser Verlag 2011)
- Otto, J., *Anleitung zur Ausmittelung der Gifte* (Braunschweig: Vieweg 1856, ³1867)
- Oudemans, C.A.J.A., *Aanteekeningen op het systematisch- en pharmacognostisch-botanische gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica* (Rotterdam: Petri 1854-1856)
- Oudemans, C.A.J.A., *Inwijdingsrede over de plantkunde beschouwd in hare trapsgewijze ontwikkeling van de vroegste tijden* (Utrecht, Amsterdam: Van der Post 1859)
- Philips, E., H.C. de Jongh, *Geneeskundige, veeartsenijkundige, artsennijbereidkundige, tandheelkundige wetten en besluiten* (Zaltbommel: H.J. van de Garde & Co 1902)
- Pinkhof, H., P. van der Wielen, *Pharmacotherapeutisch Vademecum* (Amsterdam: Centen, ³1917)
- Pinkhof, H., P. van der Wielen, J. Kok, *Pharmacotherapeutisch Vademecum* (Amsterdam: Centen ¹⁰1959)
- Pinkhof, H., P. van der Wielen, J. Kok, *Pharmacotherapeutisch Vademecum* (e-book, dbnl) (Bussum: Romen ¹³1979)

- Pinxteren, J.A.C. van, M.E. Verloop, "Een oxidimetrische bepaling van morfine door omzetting in pseudomorfine", *Pharmaceutisch Weekblad* 96 (1961) 545-559; 97 (1962) 1-10; 80
- Plugge, P.C., "De nieuwe Pharmacopoea Nederlandica, Editio tertia, 1889", *Nederlandsch Tijdschrift Geneeskunde* 33 (1889) 11 e.v.
- Porter, R. (ed), *The Cambridge Illustrated History of Medicine* (Cambridge University Press 2004)
- Potjewijd, T., *Overzicht van de galenische pharmacie* (Amsterdam: Centen 1936)
- Querido, A., *Een eeuw Staatstoezicht op de Volksgezondheid* ('s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1965)
- Raad van Europa, website: coe.int (trefwoorden: history, health policy)
- Redacteur NN, "Bericht", *Pharmaceutisch Weekblad* 39 (1902) 589
- Redacteur NN, "Een belangrijke datum", *Pharmaceutisch Weekblad* 43 (1906) 1279
- Redacteur NN, "Lezenswaardige beschouwing Prof. Plugge in Ned T Geneeskunde (1889) 33:nr.11", in *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 23 (1890) 8 e.v.
- Redacteur NN, "Samenstelling Europese Farmacopee", *Medisch Contact* (1966) nr. 20
- 'Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten', *EUR-Lex*, Document 31965L0065
- Ridenour, M., *A brief history of chemistry* (pdf) (Waldorf Education 2004)
- Rinsema, T.J., *De natuur voorbij. Het begin van de productie van synthetische geneesmiddelen* (Meppel 2000)
- Roersch Van Der Hoogte, A., *Colonial Agro-Industrialism. Science, Industry and the State in the Dutch Golden Alkaloid Age, 1850-1950*. (Dissertatie) (Utrecht: Freudenthal Institute for Science and Mathematics 2015)
- Rose, H., *Handboek der analytische scheikunde* (e-book) (derde uitgave vertaald door J.E. de Vrij, voorrede van G.J. Mulder) (Rotterdam: Van den Heuvel 1836)
- Ru, H. de, "Formularium der Nederlandse apothekers; inleiding bij het verschijnen", *Pharmaceutisch Weekblad* 102 (1967) 185 e.v.
- Schama, S., *Patriotten en bevrijders. Revolutie in de Noordelijke Nederlanden, 1780/1813*, (Amsterdam: Agon 1989)
- Schneider, W., *Geschichte der pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972)
- Schoorl, N., "Het overzicht van het belangrijkste wetenschappelijke werk van Prof. Dr. N. Schoorl", *Chemisch Weekblad* 39 (1942) 415-422; idem in: *Pharmaceutisch Weekblad* 77 (1942) 739-753
- Schoorl, N., "Over kleurindicatoren", *Chemisch Weekblad* 3 (1906) nrs 47, 50, 52
- Schoorl, N., "De zuiverheidsreacties der pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 44 (1907) 121 e.v.
- Schoorl, N., *Organische analyse* (Delpher e-book) (Amsterdam: Centen '1911)

- Schoorl, N., *Quantitative analyse der metalen (zonder toepassing van zwavelwaterstof) (het "Aluminium-systeem")* (Amsterdam: Centen 1941)
- Schoorl, N, J.J.L. Zwikker, "De pharmaceutische en analytische chemie in de laatste vijftig jaren", *Pharmaceutisch Weekblad* 50 (1914) 360-365
- Schröder, M.J., P. van der Wielen, *Leerboek der recepteerkunde* (Groningen: Wolters ^s1933)
- Schulte, M.J., "Vijf en twintig jaar georganiseerde ziekenhuisfarmacie. Een terugblik", *Pharmaceutisch Weekblad* (1954) 808-816
- Schute, J.B., *Farmaceutische analyse* (Rede) (Leiden: Universitaire pers 1965)
- Schwarz, H-D., "Otto, Friedrich Julius" in: *Neue Deutsche Biographie* 19 (1999), 705
- Singleton, R., "From bacteriology to biochemistry: Albert Jan Kluyver and Chester Werkman at Iowa State", *Journal of the History of Biology* 33 (2000) 141-180
- Sloan, P.R., "Natural History 1670-1802", in: Olby, R.C., G.N. Cantor, M.J.S. Hodge, J.R.R. Christie (ed): *Companion to the History of Modern Science* (e-book) (London: Routledge 1990)
- Sloot, H.A., "Farmacie in Nederland. Wetenschappelijke facetten van de beroepsuitoefening", *Pharmaceutisch Weekblad* 110 (1975) 896-904
- Snelders, H.A.M., "De toepassing der physische scheikunde in de medische wetenschappen", *Gewina* 16 (1993) 18-35
- Snelders, H.A.M., *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland* (Delft: University Press I:1993, II:1997)
- Snelders, H.A.M., *Wetenschap en intuïtie. Het Duitse romantisch-speculatief natuuronderzoek rond 1800* (Baarn: Ambo 1994)
- Sonnedecker, G., *Kremers and Urdangs's History of Pharmacy, Fourth Edition* (Madison, Wisconsin: American Institute of the History of Pharmacy 1976)
- Sonnenschein, F.L., *Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse* (e-book) (Berlin: Kühn 1864)
- Spronsen, J.W. van, "De wegbereiding tot de opstelling van het periodiek systeem der elementen", *Chemisch Weekblad* 53 (1957) 129-132
- Spronsen, J.W. van, *The periodic system of chemical elements. The history of the first hundred years* (Amsterdam: Elsevier 1969)
- Steinberger, E., R. Hänsel, *Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie* (Berlin: Springer-Verlag 1963)
- Stille, G., *Kräuter, Geister, Rezepturen. Eine Kulturgeschichte der Arznei* (Stuttgart: Theiss 2004)
- Stirbet, A., Lazar, D., e.a., "Photosynthesis: basics, history and modelling", *Annals of Biology* XX (2019) 1-27
- Stoeder, W., *Geschiedenis der pharmacie in Nederland* (Amsterdam: Schie-pers 1891; facsimile Schiedam: Interbook International 1974)
- Stoeder, W., "Onze Pharmacopeeën", (Voordracht) *Pharmaceutisch Weekblad* 26 (1889) bijlage bij nummer 22

Stoeder, W., “De bereiding van infusen en decocta”, *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 26 (1893) 37-42

Stokvis, B.J., *De eenheid der physiologie en der pathologie* (Inwijdingsrede) (Amsterdam: Van der Post 1874)

Stokvis, B.J., “De wetenschappelijke nauwkeurigheid onzer posologie”, (overgenomen uit Tijdschrift voor Geneeskunde), *Pharmaceutisch Weekblad* 33 (1886) nr. 14

Stokvis, B.J., *Nationaliteit en natuurwetenschap. Rede tot opening van het eerste Nederlandsch natuur- en geneeskundig congres* (e-tekst dbnl) (Haarlem: Erven F. Bohn 1887)

Stokvis, B.J., *Voordrachten over geneesmiddelen I, II, III* (Haarlem: Erven Bohn ³1906)

Stoll, A., *The cardiac glycosides* (London: The Pharmaceutical Press 1937)

Storm van Leeuwen, W., “Over physiologische waardebepalingen van geneesmiddelen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 391-419; 509-519; 890-892

Struik, D.J., *Geschiedenis van de wiskunde* (Utrecht: Het Spectrum 1990)

Sumner, J.B., *The chemical nature of enzymes* (Nobel lecture. *Nobelprize.org*) (www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1946/sumner/lecture/)

Sypkens Smit, J.H., “Nederlands pionierswerk in de ontdekking en de fabricage van penicilline”, in: Kerkhoff, A.H.M., A.M. Luyendijk-Elshout, M.J.D. Poulissen (red), *De novo inventis. Essays in the history of medicine in honor of Daniel de Moulin* (Amsterdam-Maarssen: APA-Holland University Press 1984)

Szabadváry, F., *Geschichte der analytischen Chemie* (Braunschweig: Vieweg 1966)

Tausk, M., *Organon. De geschiedenis van een bijzondere Nederlandse onderneming* (Nijmegen: Dekker & Van de Vegt 1978)

Teijgeler, C.A., *De bepaling van morfine in opium* (Dissertatie) (Rotterdam: Bronder-offset 1961)

Teijgeler, C.A., R.J. Samsom, “Enige aspecten van de betekenis van overheidscontrole op de geneesmiddelenvoorziening”, *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 539-549

Teijgeler, C.A., “Mededelingen van de Farmacopee-commissie (sterilisatie van geneesmiddelen)” *Pharmaceutisch Weekblad* (1976) 241-243

Teijgeler, C.A., “Overheid en GMP”, *Pharmaceutisch Weekblad* 116 (1981) 683-68

Theunissen, B., R.P.W. Visser, *De wetten van het leven. Historische grondslagen van de biologie 1750-1950* (Baarn: Ambo 1996)

Thuillier, G., “Les principes de l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865) de Claude Bernard”, *Revue administrative* n° 349 27-30 (download van 62.194.185.214 op 23 aug 2019)

Timmerman, A., “De internationale pharmacopee”, *Pharmaceutische Weekblad* 83 (1948) 77-79

Tongeren, W. van, “Over de ontwikkeling van de analytische chemie in de eerste helft van de twintigste eeuw”, *Chemisch Weekblad* 50 (1954) 549-555

Tschirch, A., *Handbuch der Pharmakognosie Band I, 2.Abt.* (Leipzig: Tauchnitz 1910)

- Turner, G.L'E., *Antieke wetenschappelijke instrumenten* (Bussum: Moussault 1981)
- Urdang, G., "The development of pharmacopoeias. A Review with Special Reference to the Pharmacopoea Internationalis", *Bulletin World Health Organization* 4 (1951) 577-609
- Ypey, A., *Handboek der materies medica, ofte Aanwijzing der kentekenen en kragten der voornaamste geneesmiddelen, voor mingeoefende liefhebbers der geneeskunde, ook dienende tot bevordering van het gebruik der Bataafsche apotheek.* (Amsterdam: Van Vliet, 1811)
- Van Dale Groot woordenboek van de Nederlandse taal (Antwerpen Utrecht: Van Dale Lexicografie 2015)
- 'Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee', 22 juli 1964, *Tractatenblad* 1964, nr. 115
- Verhoog, J., *75 jaar Organon* (Oss: Noordwijk 1998)
- Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage: IJkema I:1893)
- Vermij, R., *Kleine geschiedenis van de wetenschap* (Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds 2006)
- Vermij, R., *De geest uit de fles* (e-book) (Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds 2014)
- Vogelenzang, E.H., "De Nederlandse Farmacopee 1966", *Pharmaceutisch Weekblad* 102 (1967) 1-4
- Vogelenzang, E.H., "Farmacie", in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949)
- Vogelenzang, E.H., "Nouveaux réactifs pour la recherche de quelques impuretés", *Pharmaceutisch Weekblad* 90 (1955) 138-144
- Vogelenzang, E.H., *Over de beteekenis van den vorm van het geneesmiddel* (Rede bij ambtsaanvaarding hoogleraar RU Leiden) (Amsterdam: Centen 1946)
- Vogelenzang, E.H., "Afscheidscollege gegeven op 27 juni 1969", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 849-860
- Vos, H.L., "De laatste edities der Nederlandse Farmacopee", (Voordracht gehouden te Bilthoven bij het Symposium 40-jarig bestaan van de Europese Farmacopee 2004)
- Vos, H.L., "De thermische stabiliteit van enige WHO smeltpuntsreferentiestoffen bij het smeltpunt", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 619-629
- Vos, H.L., *Toepassingen van thermo-analytische methoden bij het onderzoek van geneesmiddelen* (Proefschrift) (Rotterdam: Bronder-offset 1970)
- Vos, R., J. Wolters, *250 jaar geschiedenis van de Apotheek Haagse Ziekenhuizen* (Den Haag: Apotheek Haagse Ziekenhuizen 1999)
- Vree, P.H., "250 jaar "(stads-)apothekers in Dordrecht", *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 62 (2014) 19-30
- Vrij, J.E. de, "Onderzoek naar Opium", *Haaxman's tijdschrift voor wetenschappelijk pharmacie*, 2 (1850) 138

- 'Wet op de geneesmiddelenvoorziening', *Staatsblad* 28 juli 1958, nr. 408
- Wetten.overheid.nl/BWBR0020235/2006-10-05/0 (geraadpleegd 28-09-2019)
- Wicherink, S.C., A.I. Bierman, *Militaire Farmacie in Nederland* (Den Haag: KNMP 2009)
- Wielen, P. van der, "Het steriliseren in de receptuur", *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 10 (1898) 171, 196, 227, 261
- Wielen, P. van der, "De nomenclatuur der Nederlandsche Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 39 (1902) 157-166
- Wielen, P. van der, *De nieuwe Pharmacopee 1906. Algemene beschouwingen en de bereiding der galenische geneesmiddelen* (Dieren: Opwyrd's drukkerij, z.j.)
- Wielen, P. van der, "Sterilisatie in de receptuur aan de hand van voorschriften in eenige nieuwere Pharmacopeeën", (Referaten) *Pharmaceutisch Weekblad* (1909) 591, 611, 645, 669, 721, 753, 946
- Wielen, P. van der, "De eerste Nederlandsche Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 73 (1936) 545-564
- Wielen, P. van der, "De vierde uitgave der Nederlandse Pharmacopee", (Voordracht) *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 42 (1906) 247-261
- Wielen, P. van der, "De vijfde uitgave der Nederlandse Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 63 (1926) 1333-1334
- Wielen, P. van der, "Nederlandsche Pharmacopeeën", *Pharmaceutisch Weekblad* 70 (1933) 223-230
- Wielen, P. van der, "Digitalisglucosiden en chemische en fysiologische waardebeëpalings", (Referaat) *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 553-556
- Wielen, P. van der, Kok, J. *Leerboek der receptuurkunde I* (Groningen: Wolters ³1949)
- Wijhe, M., "Ether", "Chloroform", in: Buwalda, M., F. van Dehn, e.a. *Canon van de anesthesiologie*, (Haarlem: dchg medische communicatie 2013)
- Wisselingh, C. van, "Terugblik op ruim 40-jarigen wetenschappelijke botanische arbeid", *Pharmaceutisch Weekblad* 62 (1925) 1229-1245; 1254-1269
- Wit, H.C.D. de, *Wat is leven? Een cultuurgeschiedenis van de biologie* (Amsterdam: Prometheus 1993)
- Wit, H.C.D. de, *Ontwikkelingsgeschiedenis van de biologie* (deel 2a; Wageningen: Pudoc 1989)
- Wittop Koning, D.A., "De oorsprong van de Amsterdamse pharmacopee van 1636", *Pharmaceutisch Weekblad* 85 (1950) 801-803
- Wittop Koning, D.A., "Boekbespreking: Hickel, E., Arzneimittel-Standardisierung im 19. Jahrhundert in den Pharmakopöen Deutschlands, Frankreichs, Grossbritanniens und der Vereinigten Staaten von Nordamerika" (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1973)" *Pharmaceutisch Weekblad* 109 (1974) 234
- Wittop Koning, D.A., *Compendium voor de Geschiedenis van de Pharmacie van Nederland* (Lochem Gent: De Tijdstroom 1986)

Wittop Koning, D.A., *De Nederlandse maatschappij ter bevordering der pharmacie 1842-1942* (+ overzicht tijdschriften 1755-1948) (Amsterdam: Centen 1948)

Woerdenbag, H.J., S. Garritsen, e.a., "De productie van farmacotherapeutische toegepaste natuurstoffen uit hogere planten", *Pharmaceutisch Weekblad* 132 (1997) 1046-1060

Wouters, L.J.M., *Wet op de Nederlandse Farmacopee* (129-I; Zwolle: Tjeenk Willink 1989)

Wussing H., *Geschiedenis van de wiskunde* (Diemen: Veen Magazines 2010)

Bijlage 6.

Curriculum vitae

Pieter Hendrik Vree werd op 19 maart 1941 te Den Haag geboren, voltooide na de lagere school in 1958 de opleiding HBS-B en ging daarna op kosten van het Ministerie van Defensie farmacie aan de Universiteit Leiden studeren. Daarnaast volgde hij enkele jaren colleges theologie en wijsbegeerte. In de jaren '64 tot '66 was hij assistent farmaceutische en analytische chemie bij Prof. dr. E.H. Vogelenzang. Eind 1966 behaalde hij het apothekersexamen met eervolle vermelding. Hij was tot november 1976 werkzaam als militair-apotheker, eerst 4 jaar als Hoofd Productie en Laboratorium van het Rijksmagazijn van Geneesmiddelen te Amsterdam, daarna 6 jaar als Hoofd Apotheek van het Militair Hospitaal Dr. A. Mathijssen te Utrecht. Hij specialiseerde zich in nucleaire geneeskunde en ziekenhuisfarmacie. Na de sluiting van het voornoemde hospitaal in 1976 werd hij Hoofd Apotheek van het Gemeenteziekenhuis te Dordrecht. Naast zijn dienstbetrekkingen functioneerde hij ruim veertig jaar als organist in kerken aangesloten bij de Protestantse Kerk Nederland, waartoe hij in 1979 het diploma Kerkelijk Orgelspel behaalde.

In 1990 volgde zijn benoeming tot Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid voor de geneesmiddelen en in 1995 tot plaatsvervangend Inspecteur-generaal van de Inspectie voor de gezondheidszorg, een functie die hij tot 2002 vervulde. In 1992 nam hij op verzoek van de Staatssecretaris van Volksgezondheid tevens het voorzitterschap op zich van de Nederlandse delegatie bij de Europese Farmacopee Commissie, een functie die hij tot 2008 vervulde.

In de periode van 2002 tot 2011 verrichtte hij op ad-hoc basis werkzaamheden voor de European Medicines Agency te Londen, de European Department for the Quality of Medicines te Straatsburg en de World Health Organization te Geneve. In 2010 werd hij benoemd tot rijksgecommitteerde bij de examens van de Stichting Edufarma die in Nederland opleidingen verzorgd tot farmaceutische vakman en farmaceutisch technicus voor medewerkers in de farmaceutische industrie.

Van september 2009 tot juni 2010 volgde hij de masteropleiding medische geschiedenis van de Vrije Universiteit te Amsterdam, die hij voltooide met een scriptie over 'De omslag in het titreren', over de invoering van kwantitatieve, volumetrische bepalingen in de Derde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* (1889). Dit vormde de aanleiding om zich verder in de geschiedenis van de Nederlandse farmacopees te verdiepen, daartoe gestimuleerd door Prof. Dr. H. Beukers en Dr. Annette Bierman, de begeleiders van de voornoemde scriptie.

Bijlage 7.

Dankbetuiging

Ik heb in royale mate steun ondervonden van familieleden. Mijn oudste dochter en lerares Anne-Marie spant de kroon door meerdere versies van het manuscript op taal, stijl en spelling door te nemen. Mijn jongste dochter Eline heeft bijstand verleend bij het zoeken naar een goede vormgeving en kleindochter Anne toont haar artistiek talent door het ontwerpen van de omslag. Mijn zonen Michiel en Arnout hebben hun kantoorfaciliteiten ingezet en zorgden voor de reddingsboei bij computerproblemen. Marjan van Dongen dank ik voor haar suggesties voor de Engelse tekst. Vele collegae gaven mij nuttige tips, uit deze kring noem ik Hetty Dieleman, die zorgde voor de foto's van de oude voorwerpen en afbeeldingen die nog steeds in de apotheek van het Albert Schweitzerziekenhuis in Dordrecht te bewonderen zijn. Annette Bierman stelde boeken uit haar eigen, rijk gevulde bibliotheek ter beschikking. Wim Rakhorst voorzag mij van boeken uit het Farmaceutisch Erfgoed en nam bovendien de Latijnse benamingen kritisch door. Suzy Dreyer en Simon Spaans van het Museum De Griffioen te Delft fotografeerden oude instrumenten uit apotheken. Mijn lieve echtgenote Janny bracht, vooral in de slotfase van het 'farmacopee-project', op bemoedigende wijze zeer veel geduld op. Alle genoemde en niet-genoemde ondersteuners dank ik zeer hartelijk.



Vijzel.

Groot bronzen vat op houten sokkel, geschikt om plantaardig materiaal te kneuzen en fijn te stampen. De afgebeelde vijzel is in 1762 door Jacob Veth gemaakt voor de in dat jaar gestichte stadsapothek te Dordrecht. Thans aanwezig in de apotheek van het Albert Schweitzerziekenhuis te Dordrecht.



