



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 onzer kennis': Bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in Nederlandse farmacopees (1851–1966)

Issue date: 2020-10-21

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 huidig 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 Algera-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 voorschriftenboeken¹¹, 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 lijdens¹³. 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 inhoudt. 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 artsennijbereidkunde. 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 geveugeld 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 artsennijmengkundige 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 Artsennijmengkunde naar Artsennijbereidkunde* (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		Latijn	Nederlands
1807		Bataafsche Apotheek		
1823	Pharmacopoea Belgica		Latijn	Nederlands
1826		Nederlandsche Apotheek		Frans
1829	Pharmacopee Belgique		Latijn	
1851	Pharmacopoea Neerlandica	Nederlandsche Apotheek		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	Pharmacopoea Neerlandica Editio quarta II	Nederlands	Latijn
1926	Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave		Nederlands	
1934	Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave, 1e Supplement		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	Nederlandse 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 waardebeoordelingen 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.

