



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

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 wiskundig 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 bezetten²⁶⁸.

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 warmtebeweging'²⁷⁰. (. . .) 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 staan'²⁷¹.

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 reactie'²⁷². (. . .) 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 klein'²⁷³. (. . .) 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 worden'²⁷⁴.

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 Auerhoff, H., Knabe, J., Hoeltje, H.-D., *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 141999), 3-8

²⁷⁷ Goodman, L.S., *The pharmacological basis of therapeutics* (New York: MacMillan 31966), 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 synthesereactie 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 Bekkum, H. van, J. Reedijk, "Van 't Hoff, Hoogvliet in chemisch denken", in: Bekkum, 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 bepalingmethoden. (. . .) 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. ferrifosfaat 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 waterstofionen-concentratie 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 waterstofionen-concentratie 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

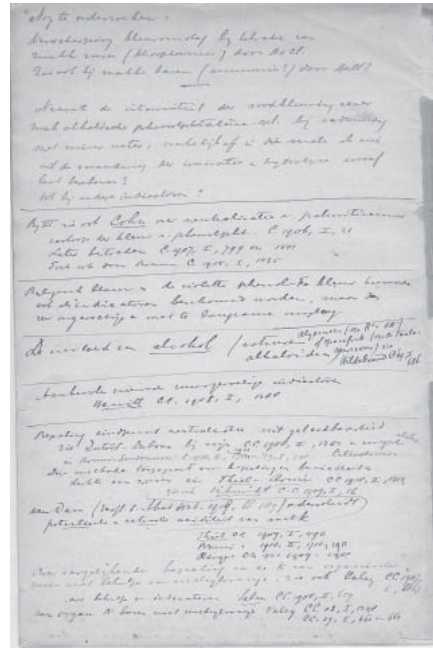
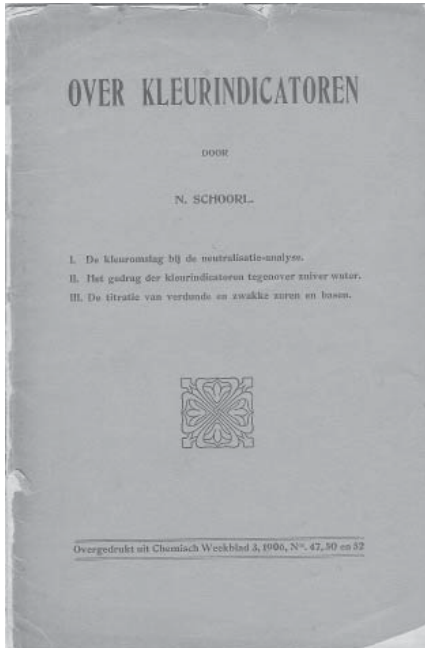
Ostwald onderzocht ook kleurindicatoren en zag dat deze stoffen bij verschillende concentraties van waterstofionen een kleurverschil vertoonden³¹². Op grond van zijn waarnemingen stelde hij dat zwakke zuren voor het grootste deel niet in ionen zijn gesplitst. Dat bracht hem tot de regel dat de kleuromslag 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 privaatchoortdocent 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, titreefouten 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_2J_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 kloeke 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. Brønsted 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 gehaltesbepaling 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 maagdarmstelsel 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 Pharmacopee* (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 Pharmacopee, 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

Table 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 Kluyster 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 Kluyster 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 Kluyster 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 Kluyster 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 Kluuyver, 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 Kluuyver 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 oorlogsmaatregel 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 phosphorpenoxyde, 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 syntheseroutes 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 Botanie, 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 wetenschappelijken botanischen 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, *Geneeskruiden 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 farmacopee 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 farmacopee niet veel producten van dierlijke herkomst. Een aantal producten die toen in de farmacopee 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 Farmacopee. 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

Insuline- inspuiting

Iniectio Insulini is een steriele oplossing van het antidiabetisch werkzame bestanddeel van de alvleesklier, bevattende niet minder dan 90 pCt. en niet meer dan 110 pCt. van het aantal Internationale Eenheden, op het etiket vermeld.

BESCHRIJVING: Kleurloze of nagenoeg kleurloze, heldere of zwak opalcerende vloeistof.

IDENTITEIT: Wordt aan Iniectio Insulini voorzichtig alkali toegevoegd, dan vormt zich een neerslag bij een pH-waarde tussen 5,1 en 5,3. Dit neerslag lost weer op na aanzuren tot pH 2,5-3,5 en na alkalisch maken tot pH 8,0-8,5.

ZUIVERHEID: Iniectio Insulini mag niet troebel zijn en mag bij staan geen bezinskel afzetten.

De pH mag niet lager zijn dan 2,5 en niet hoger dan 3,5.

BIOLOGISCHE WAARDEBEPALING: Zie blz. 86.

De ondergrens van het 95 pCt. betrouwbaarheidsinterval moet ten minste 87 pCt. en de bovengrens ten hoogste 115 pCt. bedragen van de geëiste sterkte.

BEWARING: Op een koele plaats bij een temperatuur, zo dicht mogelijk boven het vriespunt van de oplossing.

'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 Knechtmans, *ibidem*, 135

³⁹⁷ Tausk, *ibidem*, 19

Insuline werd al snel in de farmacopée opgenomen, in het eerste supplement (1934) op de Vijfde uitgave. De monografie bevatte een uitgebreid bereidingsvoorschrift en een eveneens uitgebreid voorschrift voor de biologische waardebepalings op konijnen middels de meting van het bloedsuikergehalte. Enkele grote apotheken, de Gemeentepotheek 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 voorname 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 farmacopée, 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 a 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 Pharmacopoe* 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 Pharmacopoe* 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 Pharmacopoe. 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 uitsluitel 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 smeltraject 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 antagonistischen, 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 berust⁴¹⁹.

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 begrepen⁴²⁰.

In 1925 maakten farmacologen op uitnodiging van het Comité voor de Hygiëne van de Volkenbond te Genève afspraken over de wenselijke wijze van biologische waardebeoordeling 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 Pharmacopee* werd de eerste biologische waardebeoordeling van kracht voor digitalisbladeren. Naar verwachting van de farmacopee-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 waardebeoordelingen 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 waardebeoordeling 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 Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 39 (1902) 723

⁴²¹ Bijlsma, U.G., “Fysiologische waardebeoordelingen”, in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, 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
Lokaalanestetica	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	✓	✓	✓	✓
Procaine penicilline			✓	✓
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.

