



Universiteit
Leiden
The Netherlands

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

Vree, P.H.

Citation

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

Version: Publisher's Version

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

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

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

Cover Page



Universiteit Leiden



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

Author: Vree, P.H.

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

Issue date: 2020-10-21

7. Farmacopee en analytische scheikunde van 1850 tot 1970

7.1. Kwalitatieve analytische chemie

7.1.1. Analyse van anorganische verbindingen

In de achttiende eeuw beschikte men over de blaaspijp⁴²⁷, een eenvoudig hulpmiddel waarmee men de hitte van de vlam van een kaars, en de eigenschap reducerend of oxiderend kon beïnvloeden. Een platina-oog met een mineraalmonster kon aldus geïdentificeerd worden. Rond 1800 waren van vele elementen reeds kwalitatieve chemische reacties bekend waarmee de identiteit kon worden vastgesteld. Nieuwe elementen werden ontdekt, bijv. jodium door Courtois, broom in 1825 door Balard. In 1836 beschreef Marsh de naar hem genoemde reactie op arseen en Svanberg (1848) een nieuw reagens, ammoniummolybdaat, voor de reactie op fosfor. Volgens Szabadváry waren omstreeks 1850 voor elk element wel een of meer kwalitatieve proeven beschreven⁴²⁸. Echter was er nog geen systeem waarmee men de opsporing van onbekende monsters systematisch op elementen kon onderzoeken. Pfaff's boek uit 1821 maakte een begin met het ontwerpen van een systeem, maar pas bij Rose (1832), wiens boek door De Vrij in 1836 in het Nederlands werd vertaald⁴²⁹, was er sprake van een systematische aanpak. Hij maakte gebruik van het werk van Gay-Lussac over zwavelwaterstofzuur. Het was de eerste keer dat een systeem voor alle elementen werd beschreven, met zeer veel details en met nog weinig samenhang. Fresenius ondervond dit euvel met zijn boek uit 1841, waarvan 16 herdrukken en vele vertalingen verschenen, dat ook heden ten dage nog zeer bruikbaar is. Vanaf 1862 gaf hij het *Zeitschrift für analytische Chemie* uit, als eerste gespecialiseerd op dit vakgebied⁴³⁰. Met het werk van Fresenius werd de kwalitatieve analyse van anorganische verbindingen vrijwel voltooid. Alleen de micro-analyse uit het begin van de twintigste eeuw leverde nog een nieuwe bijdrage, die ook in de farmacie toepassing kreeg, weliswaar nauwelijks in de farmacopee, maar wel in de praktijk van alledag in het laboratorium van de apotheek.

⁴²⁷ Szabadváry, F., *Geschichte der analytischen Chemie* (Braunschweig: Vieweg 1966), 66

⁴²⁸ Szabadváry, ibidem, 184-186

⁴²⁹ Algera-van der Schaaf, M.A.W., *Dr. Johan Eliza de Vrij, Apotheker en Kinoloog* (Proefschrift) (Alphen aan den Rijn: Canaletto 1994), 10

⁴³⁰ Szabadváry, ibidem, 188

**Analyseset.**

Rekje met reageerbuizen en reagentia. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

De analyse van metalen vond plaats met het H_2S -systeem, gebaseerd op neerslagvorming, mede afhankelijk van de zuurgraad, gradueel oplopend van sterk zuur naar alkalisch. Schoorl beschreef in 1940 het aluminiumsysteem, gebaseerd op de spanningsreeks van de metalen. Atomen van een plaatje aluminium, een onedel metaal, gaan in oplossing indien het wordt gecombineerd met een oplossing van een ion van een edelmetaal. Het edelmetaal slaat als een zwam neer op het metalen aluminiumplaatje. Alle metalen zijn in een spanningsreeks onder te brengen en er vormen zich zwammen in een mengsel van metalen in een vaste volgorde⁴³¹. De methode van Schoorl was, vergeleken met die van het zwavelwaterstofsysteem, vrijwel reukloos.

Kwalitatieve analyse speelde een rol voor apothekers die toxicologisch onderzoek uitvoerden, een vakgebied waarin zij werden opgeleid en geëxamineerd.

7.1.2. Elementenanalyse van organische stoffen

Berthollet ontdekte in 1786 stikstof in organische verbindingen. Lavoisier maakte een begin met elementenanalyse van organische stoffen. In 1810 bouwden Gay-Lussac en Thenard instrumenten voor de elementenanalyse waarmee ongeveer twintig organische stoffen

⁴³¹ Schoorl, N., *Qualitatieve analyse der metalen zonder toepassing van zwavelwaterstof* (het "Aluminium-Systeem") (Amsterdam: Centen 1941)

onderzocht werden. Berzelius voerde verbeteringen door en vergrootte de nauwkeurigheid. Om de rol van zuurstof te meten woog hij de hoeveelheid gevormd water (opgevangen in droog calciumchloride) en koolzuurgas in een gasometer. Zowel Gay-Lussac als Proust voerden weer verbeteringen door. Het was tenslotte Liebig die de methode van de elementenanalyse completeerde. Dumas ontwierp in 1831 de eerste kwantitatieve stikstofbepaling. Kjehldahl publiceerde in 1883 de succesvolle analysemethode met speciaal glazen instrumentarium⁴³². In 1843 ontwikkelden Robiquet en Lassaigne (1843) zwavelbepalingen in organisch materiaal en Kekulé ontwierp in 1861 een bepaling van halogenen in organische stoffen. De zuurstofbepaling bleef echter tot halverwege negentiende eeuw zeer gecompliceerd⁴³³.

7.1.2.1. Nederlandse farmacopees van 1851, 1871 en 1889

Reacties en reagentia om de identiteit en zuiverheid van geneesmiddelen vast te stellen zijn in de negentiende-eeuwse edities van de Nederlandse farmacopees wel opgenomen, maar uiterst beknopt beschreven. De samenstellers van de farmacopee veronderstelden kennelijk de benodigde kennis bij de gebruikers, dan wel het bezit van hand- en leerboeken om deze te raadplegen. Zuiverheidseisen werden in het algemeen slechts opgenomen om de kwaliteit van ingekochte artikelen vast te stellen, voor eigen bereidingen van chemische stoffen werd dat niet noodzakelijk geacht. Een toonaangevend handboek bij de Tweede uitgave van de Nederlandsche Pharmacopee was dat van Coster en Opwyrdt met vier delen verschenen tussen 1875 en 1889⁴³⁴. Verlaan voorzag in 1893 de voorschriften uit de Derde uitgave van een uitgebreide toelichting⁴³⁵.

7.1.3. Kleurreacties

De tweede helft van de negentiende eeuw werd de periode van de organisch-chemische synthese. Bij die processen ontstonden veelal een mengsel van gewenste en ongewenste stoffen. Sommige bijproducten kregen alsnog een bestemming. Er werden zeer vele methoden ontwikkeld om volgens een vast stramien koppelingen tussen stoffen aan te brengen en zo nieuwe stoffen te ontwerpen. Deze nieuwe reacties waren veelal ook op industriële schaal uitvoerbaar. Vele soorten stoffen, vooral synthetische kleurstoffen, later ook geneesmiddelen, werden in flinke aantallen en hoeveelheden gemaakt. In de vloed aan nieuwe verbindingen kwamen ook organisch-chemische reagentia voor de analyse ter

⁴³² Szabadváry, ibidem, 287-300

⁴³³ Szabadváry, ibidem, 302

⁴³⁴ Coster, D.J., R.J. Opwyrdt, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters, I:1875, II:1880, III:1886, IV:1889)

⁴³⁵ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (s-Gravenhage: IJkema I:1893)

beschikking. Om slechts enkele te noemen, in 1879 voor de identificatie van nitriet: alfa-naftylamine met sulfanilzuur, het zogenoemde Griess-Ilosvay-reagens⁴³⁶, in 1905 volgde het reagens op nikkel: dimethylglyoxim⁴³⁷. Er volgden nog vele nieuwe reagentia, maar de hoop dat deze kleurreacties net zo specifiek voor één (type) verbinding zouden zijn als de hiervoor genoemde stoffen, ging vrijwel nooit in vervulling⁴³⁸. Wat wel een wezenlijke aanwinst bleek te zijn, waren de door Mulliken ontwikkelde reacties op specifieke delen van organische verbindingen, functionele groepen, genoemd. Met het boek⁴³⁹ dat hij daarover in 1904 publiceerde, versterkte hij tevens de theoretische en systematische basis van de analytische organische chemie⁴⁴⁰. In de overvloed aan reacties die begin twintigste eeuw beschikbaar waren, bracht Schoorl ordening aan. Deze voor de farmacie, in het bijzonder de chemische analyse, buitengewoon belangrijke hoogleraar, in 1872 geboren te Zaandijk, doorliep de HBS en studeerde van 1889–1893 farmacie in Amsterdam, en later na het behalen van staatsexamen latijn, ook nog scheikunde, waarin hij in 1901 promoveerde. Een jaar later kreeg hij een leeropdracht farmaceutische chemie in Amsterdam. In 1908 volgde hij Wefers Bettink op als hoogleraar met leeropdracht farmaceutische en analytische chemie te Utrecht. Zijn bijdrage aan de *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee* (1927–1931) is monumentaal. Van 1907–1940 was hij lid van de farmacopee-commissie, waarvan de laatste vijf jaar tevens als voorzitter. Hij overleed in 1942⁴⁴¹. Gerritsma stelde in zijn oratie ‘dat de analytische scheikunde van diverse verbeteringen in de fysica en de chemie profiteerde, maar in de negentiende eeuw voornamelijk empirische kundigheid bleef. Schoorl heeft de verdienste gehad principes uit deze vakgebieden toe te passen op de analytische scheikunde’⁴⁴². Schoorl leverde met zijn boeken over organische analyse een belangrijke bijdrage; de eerste druk verscheen in 1911⁴⁴³ en de sterk uitgebreide derde druk in drie delen achtereenvolgens in 1935, 1937 en 1941. Ook als lid en later als voorzitter van de farmacopee-commissie bracht hij systematiek aan in de opzet en beschrijving van identiteits- en zuiverheidsreacties in de farmacopee^{444 445}. Veel van zijn voorstellen heeft hij

⁴³⁶ Szabadváry, ibidem, 192

⁴³⁷ Szabadváry, ibidem, 192

⁴³⁸ Szabadváry, ibidem, 194

⁴³⁹ Mulliken, S. P., *A method for the Identification of pure organic compounds by a systematic analytical procedure based on physical properties and chemical reactions* (e-book) (New York: Wiley & Sons 1904)

⁴⁴⁰ Szabadváry, ibidem, 306

⁴⁴¹ Os, D. van, “Inleiding tot losse publicatie Nicolaas Schoorl, Hoogleraar te Utrecht 1908-1942” met overdruk van *Pharmaceutisch Weekblad* 77 (1942) 739-753

⁴⁴² Gerritsma, K.W., *Analytische en farmaceutische chemie* (Rede) (Utrecht: Schotanus & Jens 1967), 6

⁴⁴³ Schoorl, N., *Organische analyse* (Delpher e-book) (Amsterdam: Centen ¹1911)

⁴⁴⁴ Hondius Boldingh, G., N. Schoorl, “Vereenvoudiging van de Pharmacopee”, *Compte Rendue du Xlieme Congrès International de Pharmacie* (La Haye-Scheveningue 1913)

⁴⁴⁵ Schoorl, N, J.J.L. Zwikker, “De pharmaceutische en analytische chemie in de laatste vijftig jaren”, *Pharmaceutisch Weekblad* 50 (1914) 360-365

uitgewerkt en toegelicht in het eerste deel van de *Commentaar op de Vijfde uitgave van de Nederlandsche Pharmacopee*, dat in 1927 verscheen⁴⁴⁶. Van Os stelde bij het overlijden van Schoorl dat diens voorstellen uit 1913 internationaal navolging vonden⁴⁴⁷.

Het is nuttig erop te wijzen dat het formaat van het glaswerk waarmee analytische reacties werden uitgevoerd in de loop van de tijd sterk verkleind werd. Dat had voor apothekers die werkten met sterkwerkende stoffen op milligramschaal uit het oogpunt van kosten en veiligheid grote voordelen. De eerste voorschriften van Mohr uit 1855 gingen uit van grote volumina reagentia, honderd jaar later gebruikt men kleine reageerbuisjes en (semi-)micro glaswerk⁴⁴⁸.

7.1.4. Druppelreacties

Een andere belangrijke bijdrage tot de ordening van reacties voor de kwalitatieve chemische analyse leverde Feigl, werkzaam in Wenen, later in Rio de Janeiro. In 1931 publiceerde hij na twaalfjarige arbeid zijn boek *Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen*, al spoedig gevolgd door de tweede druk in 1935⁴⁴⁹. Deze tweede druk had als voordeel dat er een inleidend hoofdstuk van 120 bladzijden werd gewijd aan de theoretische onderbouwing. Zijn werk werd in 1937 in het Engels vertaald en groeide daarmee uit tot een veel geraadpleegd boekwerk, in 1966 verscheen daarvan de 7^e editie. Aan de uitgave uit 1935 worden hieronder een aantal nuttige opmerkingen ontleend.

Feigl merkte op dat voor organische stoffen eerder druppelreacties waren ontwikkeld dan voor anorganische stoffen. Rond de jaren 1860 waren reeds microreacties op filtreerpapier beschreven, ‘capillair analyse’⁴⁵⁰, echter pas in 1920 ontstond er nieuwe aandacht voor deze bevindingen, vooral toen naast anorganische reagentia ook organische reagentia voor de kwalitatieve analyse ter beschikking waren gekomen. Vooral reacties die een zichtbare verandering veroorzaken, een kleur die ontstaat of verdwijnt, een neerslag dat wordt gevormd, bleken geschikt. Een nuttige wending was om de reactie in omgekeerde richting uit te voeren. Dus waar voorheen organische stoffen met een anorganisch reagens werden opgespoord, werden dan anorganische stoffen met dat organisch reagens opgespoord. Feigl combineerde deze aanpak met de hiervoor genoemde capillaire analyse. De oplossing van de stoffen verspreidde zich over het filtreerpapier, maar met verschillende snelheid van de reagentia en het reactieproduct. Er ontstonden concentratieringen. Papier is echter onbruikbaar voor reacties waarbij verhit wordt

⁴⁴⁶ Schoorl, N., “De vaststelling der identiteit”, in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, 1:1927) 154-223

⁴⁴⁷ Os, “Schoorl”, ibidem

⁴⁴⁸ Szabadváry, ibidem, 254

⁴⁴⁹ Feigl, F., *Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen* (Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1935)

⁴⁵⁰ Feigl, ibidem, 121

**Troebelplaat.**

Porseleinen tegel met holtes, ook druppelplaat genoemd, om twee of meer reagentia bij elkaar te voegen om te zien of een zichtbare reactie optreedt. Een troebelplaat is zwart om neerslagvorming goed te kunnen waarnemen. Een druppelplaat is wit om kleurverandering waar te kunnen nemen. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

of met sterke alkaliën en zuren wordt gewerkt. Om die te kunnen uitvoeren, gebruikte hij een glasplaat, een klein model reageerbuisje of een porseleinen tegel met uithollingen. Later werd nog een heel scala van hulpmiddelen ontwikkeld, waarvan sommige thans gemeengoed zijn, zoals de dipstick met een reagens in vaste vorm in de tip dat reageert met een te onderzoeken stof in een medium, bijvoorbeeld glucose in urine. Feigl citeerde met instemming Schoorl en Kolthoff⁴⁵¹, die erop gewezen hadden dat aanwezige indifferente stoffen de gevoeligheid van de microchemische reactie aanzienlijk kunnen beïnvloeden. Feigl maakte in zijn boek, net als Schoorl eerder had gedaan in de hiervoor genoemde *Commentaar*, onderscheid tussen een reactie om een onbekende stof op te sporen of om de identiteit van een bekende stof te bevestigen. In het geval van opsporing moet de test in staat zijn onderdelen van microgrammen in een monster te detecteren, anders gezegd, de reacties moeten gevoelig en selectief zijn. Testen die de identiteit moeten bevestigen moeten specifiek zijn, maar behoeven niet *per se* gevoelig te zijn. Gevoeligheid, specificiteit en selectiviteit zijn niet alleen afhankelijk van het type reactie maar ook van het te onderzoeken monster en de omstandigheden voor het uitvoeren van de

⁴⁵¹ Feigl, *ibidem*, 13

proef⁴⁵². De behoefte aan testmethoden voor kwalitatieve doeleinden leidde tot de ontwikkeling van nieuwe organische reagentia, waarvan met name de organo-metallo-verbindingen, met chelerende eigenschappen, na 1930 een grote betekenis hebben gekregen.

Verder wijst Feigl erop dat tests voor anorganische stoffen tot doel hebben een atoom te vinden, voor organische verbindingen gaat het daarentegen om het identificeren van karakteristieke, functionele groepen, soms bepaalde structuren, zoals barbituraten of een stof met een steroidskelet. Een opvallend verschil is dat een anorganisch atoom niet wordt aangetast tijdens de reactie, maar een organische groep of structuur veelal wel. Ook geeft de test op organische substanties als regel slechts uitsluitsel over een deel van het molecuul. Voor organische moleculen is de bepaling van fysische karakteristieken noodzakelijk om tot een definitief uitsluitsel over de identiteit te komen. Een ander verschil is dat anorganische substanties meestal in waterige oplossing worden onderzocht, organische stoffen daarentegen veelal in organische oplosmiddelen. Tenslotte benadrukt Feigl dat veel kleurreacties empirisch of bij toeval zijn ontdekt. Om ze echter betrouwbaar toe te passen als test is het nodig de chemische reactievergelijking te kennen.

7.1.4.1. *Casus: de reactie van Parri op barbitalen*

Parri beschreef in 1924 de naar hem genoemde kleurreactie op barbitalen. Schoorl gaf in 1941 het volgende voorschrift voor deze reactie⁴⁵³:

‘Wanneer men de oplossing van een barbitaal in spir. f. (bijv. 5 cm³) vermengt met 2 dr. eener 1% opl. van kobaltnitraat en daarna met 1 dr. Am. (niet meer!), dan treedt een *violetten kleur* op. Alle barbitalen geven deze fraaie kleurreactie, die berust op de vorming van een rood en een blauw kobaltammoniumcomplex van het barbitaal. . . De reactie is nagenoeg specifiek. Ook Theofylline en Kamferzuur geven deze reactie.’

De uitvoering van deze reactie luistert nauw. Te veel water stoort, evenals te veel ammonia, de keuze van de soort alcohol en de hoeveelheid kobaltzout. Onjuiste uitvoering zou dus kunnen leiden tot een fout-negatieve uitkomst. Later bleek ook uit het onderzoek van Bult dat de specificiteit van de reactie van Parri niet zo groot is als eerder was gedacht⁴⁵⁴. In 1981 verklaarde hij bij zijn inaugurele rede op grond van deze bevinding: ‘Veel van de toegepaste kleurreacties zijn reeds lang bekend, maar vaak is de kennis van de reactie, in het bijzonder van het reactiemechanisme, onbekend’⁴⁵⁵.

⁴⁵² Feigl, *ibidem*, 13

⁴⁵³ Schoorl, N., *Organische analyse III* (Amsterdam: Centen ³1941), 306

⁴⁵⁴ Bult, A., *Farmaceutisch-chemische aspecten van de kobalt(II)amine-reactie (reactie van Parri)*, (Dissertatie) (Groningen: Verenigde Reproductie Bedrijven 1975), 96

⁴⁵⁵ Bult, A., ‘Analyse van de kwaliteit, kwaliteit van de analyse’, *Pharmaceutisch Weekblad* 117 (1982) 237-243

7.1.5. Microchemische reacties

De farmacopee bevat geen microchemische reacties, ofwel kristalreacties, waarbij van een microscoop gebruik gemaakt wordt om tot een oordeel te komen. Wel wordt een enkele maal een neerslag met picrinezuur of een andere reagens beschreven, waarvan dan als regel het smeltpunt bepaald wordt. In de apotheekpraktijk werden kristalreacties juist wel graag toegepast. De vraag is dus om welke reden de farmacopee-commissies had afgezien van kristalreacties, een enkele uitzondering daargelaten. Kristalreacties zijn weliswaar specifiek en gevoelig en lijken daarmee geschikt voor identificatie, maar wegens de storende invloed van andere stoffen ongeschikt bij het onderzoek op identiteit en zuiverheid. Ze vereisen een geoefende beoordelaar en vergen bij opname van de reactie in een farmacopee een uitvoerige beschrijving en een afbeelding van het verkregen resultaat⁴⁵⁶. Amelink gaf in 1934 een speciale gids uit met afbeeldingen en uitvoerige beschrijvingen uit, met een voorwoord van Schoorl⁴⁵⁷.

7.1.6. Het zuiverheidsonderzoek in de praktijk

Naast deze wetenschappelijke beschouwingen over de kwalitatieve chemische analyse is het goed aandacht te schenken aan de werkplek waar deze handelingen moesten worden uitgevoerd, de apotheek. Hondius Boldingh en Schoorl hielden in 1913 een pleidooi voor 'Vereenvoudiging van de Pharmacopee': 'pas zo min mogelijk reagentia toe om zo veel mogelijk informatie te krijgen, maak zo veel mogelijk gebruik van zintuiglijke waarneming; streef naar het minste verlies van stof, zet fysische meetmethoden in en vermijd overbodige reacties'⁴⁵⁸. Schoorl heeft een van de voorstellen nader uitgewerkt in de vijfde editie, bij de algemene hoofdstukken van de farmacopee die voorafgaan aan de monografieën. Hij stelde ook dat farmaceutische stoffen, gegeven de onschadelijkheid van de meeste verontreinigingen, niet chemisch zuiver⁴⁵⁹ behoeven te zijn⁴⁶⁰. Ook wees hij erop dat met de afname van de eigen bereiding van chemische preparaten en de aankoop van industrieel bereide producten het belang van het zuiverheidsonderzoek aanzienlijk was toegenomen. Hij verklaarde ook dat in de Vijfde uitgave uit 1926 'in beginsel slechts bereidingsvoorschriften van chemische preparaten op zijn genomen, waarvan de waarborg van deugdelijkheid niet door reacties op zuiverheid kan worden gegeven'⁴⁶¹. Men zich moet zich beperken tot de

⁴⁵⁶ Schoorl, N., "Microchemische reacties op identiteit", in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, I:1927), 169-171

⁴⁵⁷ Amelink, F., *Schema zur mikrochemischen Identifikation von Alkaloiden* (Amsterdam: Centen 1934)

⁴⁵⁸ Hondius Boldingh, G., N. Schoorl, "Vereenvoudiging van de Pharmacopee", *Compte Rendue du Xlieme Congrès International de Pharmacie* (La Haye-Scheveningue 1913)

⁴⁵⁹ Bedoeld wordt dat niet de 'pro-analyse' kwaliteit wordt verlangd.

⁴⁶⁰ Schoorl, "Het onderzoek op zuiverheid", *ibidem*, 190

⁴⁶¹ Schoorl, *ibidem*, 189

praktisch voorkomende verontreinigingen. Deze konden afkomstig zijn van de gebruikte grondstoffen, de bereidingswijze of de bewaring. Schadelijke verontreinigingen waren bijvoorbeeld arsenicum en zware metalen. Ook waren er hinderlijke verontreinigingen die de verdere verwerking tot een toedieningsvorm van een geneesmiddel konden storen, voorts verontreinigingen die, hoewel onschuldig, een verkeerde geur of kleur afgeven of een signaal waren van het gebruik van uitgangsmaterialen, zoals water, van een mindere kwaliteit. Voorts wees hij erop dat het onderzoek op zuiverheid bedoeld is om stoffen uit te sluiten, niet om ze aan te tonen. Dat betekent dat de te gebruiken reactie niet specifiek behoeft te zijn, maar wel zeer gevoelig, liefst regelbaar om onnodige afkeuring van een grondstof te vermijden. Een goede methode is om een ontstane kleur te vergelijken met een standaard die een bekende sterkte van de te onderzoeken verontreiniging bevat. Een dergelijke aanpak is ook mogelijk met neerslagreacties, waarbij de mate van troebeling wordt vergeleken met een standaard⁴⁶².

Het valt op dat Schoorl in zijn beschouwing zich hoofdzakelijk beperkt tot anorganische verbindingen. Hoeke nam in haar proefschrift uit 1970, dat voornamelijk gewijd was aan polymorfie, ook de zuiverheid van organische stoffen in beschouwing. Zij noemde onder meer de aanwezigheid van tussenproducten van de reactie, oplosmiddelen, katalysatoren, ontledingsproducten, verontreinigingen uit reactievaten en verpakkingsmateriaal. Zij wees erop dat de criteria voor zuiverheid in de loop van de jaren strenger waren geworden⁴⁶³. Vos onderzocht het smeltgedrag van een aantal organische stoffen en concludeerde onder meer dat het smeltpunt als criterium voor de zuiverheid van een stof slechts opgaat als de stof stabiel blijft bij de toevoer van warmte. Ontledingsproducten, nog voordat verkoling optreedt, leiden ook tot smeltpunt verlaging⁴⁶⁴.

7.2. Kwantitatieve chemische analyse

7.2.1. Inleiding

Kwantitatieve bepalingen werden vanaf het einde van de achttiende eeuw uitgevoerd om de verhoudingen van de elementen waaruit de scheikundige verbinding bestaat vast te stellen. In die betekenis wordt dit type onderzoek elementenanalyse genoemd. Het andere type kwantitatieve bepaling dat hieronder voornamelijk behandeld zal worden, is de vaststelling van het gehalte van een zuivere of nagenoeg zuivere stof, of van een stof in een bereiding dan wel een toedieningsvorm.

⁴⁶² Schoorl, *ibidem*, 190-191

⁴⁶³ Hoeke, M., "De betekenis van polymorfie voor de geneesmiddelenanalyse", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 935-951

⁴⁶⁴ Vos, H.L., "De thermische stabiliteit van enige WHO smeltpuntsreferentiestoffen bij het smeltpunt", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 619-629

7.2.2. Gravimetrie

Gravimetrie is gebaseerd op weging en daarmee de oudste vorm van kwantitatieve analyse. Rond 1800 was dit reeds een vrijwel voltooide analysetechniek. Berzelius gebruikte geen andere kwantitatieve methoden dan gravimetrie. Rose en Fresenius pasten eveneens slechts gravimetrie als kwantitatieve methoden toe, hoewel de volumetrie toen al vijftig jaar bekend was⁴⁶⁵. Volumetrie kwam pas na 1860 bij de wetenschap en in de leerboeken in zwang. Ook bij de analyse van organische stoffen zoals alkaloiden nam de gravimetrie een voorname plaats in, zoals onder andere blijkt uit het boek van Geerts⁴⁶⁶ (zie § 7.2.4.1.).

7.2.3. Volumetrische bepalingen

Reeds in de 18^e eeuw werden neutralisatiereacties toegepast, maar alleen als hulpmiddel in de nijverheid, het zieden van zeep, het bleken en verven van textiel. De Franse apotheker Geoffroy paste in 1729 een methode toe die enigszins leek op titrimetrie, hij bepaalde het gehalte van azijnzuur door een afgemeten hoeveelheid potas (kaliumcarbonaat) toe te voegen, net genoeg om bruisen – dat is het vrijkomen van koolzuurgas – te laten ophouden. Azijn uit Parijs vergde 4 grein potas, sterkere soorten tussen de 8 en 11 grein.

In het begin van negentiende eeuw werd titrimetrie – later aangeduid met de term volumetrie – de naam voor de bepaling van het gehalte van een te onderzoeken stof in oplossing, met behulp van een oplossing, reagens of titrans genoemd, van bekende sterkte. De handeling, waarbij het titrans druppelsgewijs uit een buret, een glazen buis met maatverdeling en kraan, werd toegevoegd aan de te bepalen stof in oplossing, kreeg de naam titratie.

In 1806 beschreef Descroizilles neutralisatiereacties ten behoeve van zuur-base-titraties en in 1835 introduceerde Gay-Lussac de titratie van zilver, opgelost in salpeterzuur, met een bekende hoeveelheid keukenzoutoplossing. Tijdens een dergelijke titratie neemt de hoeveelheid neerslag toe totdat al het zilver als zilverchloride is neergeslagen. De hoeveelheid toegevoegde chloride is de maat voor het zilveragehalte van de oorspronkelijke oplossing. Volumetrie vergde wel een goede aanwijzing van het eindpunt van de titratie. Bij reacties van carbonaten met zuur geeft het stoppen van het bruisen het eindpunt van de titratie aan. Bij de vorming van een neerslag, zoals dat van zilverchloride, was dat lastiger. Aanvankelijk filtreerde en droogde men het gevormde neerslag om het daarna te wegen. Later vond men stoffen die vlak bij het einde van de reactie een kleuromslag of een gekleurd neerslag gaven. Dit type stoffen noemde men indicatoren. De toepassing van plantaardige kleurstoffen als lakmoes werd gebruikt bij neutralisatiereacties. Later kwamen voor dit doel synthetische verbindingen beschikbaar⁴⁶⁷.

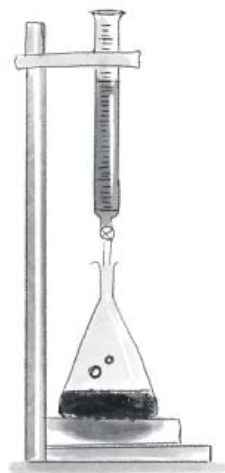
⁴⁶⁵ Szabadváry, *ibidem*, 194

⁴⁶⁶ Geerts, A.J.C., *Beginselen der kwantitatieve analytische scheikunde* (e-book) (Utrecht: Broese 1867)

⁴⁶⁷ Szabadváry, *ibidem*, 227-237

**Buret.**

Glazen buis met maatverdeling en kraan om druppelsgewijs een reagens van bekende sterkte aan de te onderzoeken oplossing toe te voegen tot er een zichtbare verandering optreedt. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

**Titratie-opstelling.**

Glazen buis met maatverdeling en kraan om druppelsgewijs een reagens van bekende sterkte aan de te onderzoeken oplossing in een erlenmeyerkolf toe te voegen tot er een zichtbare verandering optreedt. (Schets van Anne Vree.)

Veel buitenlanders studeerden in Frankrijk bij Gay-Lussac en pasten de nieuwe methoden toe in eigen land. Titrimetrie bleek namelijk zeer nuttig voor bedrijven die met chemicaliën werkten. Er werden naast de zuur-base reactie en de neerslagtitratie ook andere vormen van volumetrie ontwikkeld, bijv. jodometrie (1826), een volumetrische methode die in 1843 met de introductie van thiosulfaat in bruikbaarheid toenam. Zetmeel bleek daarbij een goede indicator van het eindpunt van de reactie. Het kleurt namelijk, zonder ermee te reageren, sterk blauw met elementair vrij jodium, een fysisch verschijnsel⁴⁶⁸.

Vanaf het moment dat rond 1850 de volumetrie ingang vond in het wetenschappelijk onderzoek op universiteiten werden bestaande methoden verfijnd en nieuwe ontwikkeld. Zo verbeterde Bunsen in 1853 de jodometrie. Andere nieuwe titreervloeistoffen die omstreeks die tijd ontwikkeld werden waren oplossingen van kaliumpermanganaat en kaliumchromaat⁴⁶⁹. Liebig introduceerde in 1851 de eerste complexometrische titratie van zilverionen met kaliumcyanide⁴⁷⁰. Friedrich Mohr (1806–1879) – zoon van een apotheker en zelf ook apotheker – publiceerde in 1855 zijn *Lehrbuch der chemisch-analytischen Titriermethode*⁴⁷¹. Van dit zeer invloedrijke boek verschenen tot 1912 vele herdrukken.

⁴⁶⁸ Szabadváry, ibidem, 237-238

⁴⁶⁹ Szabadváry, ibidem, 239-240

⁴⁷⁰ Szabadváry, ibidem, 243

⁴⁷¹ Mohr, F., *Lehrbuch der chemisch-analytischen Titriermethode* (e-book) (Braunschweig: Vieweg I:1855; II:1856)

Medio negentiende eeuw ging men volumetrische oplossingen standaardiseren. De eenheid van stof opgelost in oplosmiddel werd uitgedrukt in relatie tot het atoom-, molecuulgewicht – deze begrippen waren inmiddels goed gedefinieerd (zie § 4.3.2.) – ofwel equivalentgewicht met het begrip ‘normaal’, afgekort tot N. Landen zoals Groot-Brittannië, die nog oude maten gebruikten en veel moesten omrekenen, hadden baat bij deze benadering. Daar voerde men om die reden het ‘normaal’ systeem in om onafhankelijk te zijn van maat en gewicht. Ook Mohr propageerde het gebruik van normaaloplossingen. Gaandeweg namen veel landen dit systeem over om de sterkte van titervloeistoffen uit te drukken. De *Nederlandsche Pharmacopee* introduceerde dit systeem in de Vierde uitgave van 1905. De standaardterm die daarvoor werd ingevoerd, was ‘volumetrisch’ zuur, ‘volumetrisch’ alkali, enzovoort.

7.2.4. Nederlandse leer- en handboeken

De *Handleiding bij de Nederlandsche Pharmacopee* van 1871 in vier kloeke delen, geschreven door Coster en Opwyrd⁴⁷², was het meest vooraanstaande Nederlandse commentaar uit de negentiende eeuw. Voor de studie naar de doorwerking van de analytische scheikunde biedt het daarentegen onvoldoende aanknopingspunten. De stand van de vorderingen in de analytische scheikunde kan beter geïllustreerd worden met gespecialiseerde boeken die in Nederland in de periode van de Eerste tot en met de Vierde uitgave van de Nederlandse farmacopees uitgegeven werden. Het betreft boeken van Geerts, Verlaan en E.A. van Itallie, allen militair apotheker. Dat militairen hierover schreven behoeft een korte toelichting. Het Koninkrijk der Nederlanden beschikte over productie- en laboratoriumfaciliteiten in het Rijksmagazijn voor Geneesmiddelen⁴⁷³. Laatstgenoemde Van Itallie publiceerde in 1939 een historisch overzicht over de militaire farmacie met vermelding van de namen en werkzaamheden van deze farmaceuten⁴⁷⁴. De exameneisen voor deze categorie apothekers waren nauwkeurig omschreven en bevordering tot een hogere rang was gekoppeld aan aanvullende eisen van vakbekwaamheid⁴⁷⁵. Alle hiervoor genoemde auteurs waren vroeger of later in hun loopbaan betrokken bij het werk voor een farmacopee.

⁴⁷² Coster, D.J., R.J. Opwyrd, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters I:1875, II:1880, III:1886, IV:1889)

⁴⁷³ Ligterink, J.H., F.H.L. van Os, “Uit de geschiedenis van de Militair Pharmaceutische Dienst”, *Nederlands Militair Geneeskundig Tijdschrift* 35 (1982) 37-64

⁴⁷⁴ Itallie, E.I. van, “Uit de geschiedenis der militaire Pharmacie in Nederland, IV” *Pharmaceutisch Weekblad* 76 (1939) 397-416

⁴⁷⁵ Itallie, E.I. van, “Geschiedenis”, *ibidem*, 403

7.2.4.1. Geerts: *Beginnelsen der quantitative analytische scheikunde*, 1867

Geerts was als scheikundedocent bij de kweekschool voor militaire geneeskunde te Utrecht betrokken bij het onderwijs in de natuur- en scheikunde⁴⁷⁶. Hij schreef zijn boek eensdeels als leerboek in de scheikunde, anderdeels stelde hij aanhangsels toegepast op de farmaceutische analyse op⁴⁷⁷. Voor de bepaling van anorganische elementen en verbindingen stonden omvangrijke handboeken van Rose⁴⁷⁸ en Fresenius⁴⁷⁹ ter beschikking. Daarvan waren vertalingen beschikbaar, maar volgens Geerts niet geschikt als leerboek. Het leerboek van Geerts uit 1867 was een bewerking van Sonnenschein's *Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse* uit 1864⁴⁸⁰, dat 'beknopter en overzichtelijker was dan de werken van Rose en Fresenius'. Hij beschreef daarin kwantitatieve bepalingen voor alle elementen, ook voor koolstof, waterstof, stikstof, zwavel en zuurstof. In het aanhangsel, gericht op toepassing in de farmacie, gaf hij voorschriften voor de bepaling van organische zuren en alkaloiden. Hij vermeldde daarbij voornamelijk identificatiereacties en een enkele kwantitatieve, voornamelijk gravimetrische, bepaling. Voorschriften voor gerechtelijke onderzoeken op alkaloiden⁴⁸¹, verkregen na toepassing van de scheidingsmethode van Stas-Otto⁴⁸², kregen daarin ook een plaats. Apothekers werden namelijk ook opgeleid om vergiftigingen te onderzoeken. Volumetrische analyse kwam in zijn boek enkele keren voor.

Het eerste deel van zijn boek behandelde de analyse, uitsluitend van de elementen, zowel in anorganische als organische stoffen. Geerts ging nog uit van gewichtsdelen, niet van molen. Het bevat interessante tekeningen en afbeeldingen van toestellen. In het tweede deel beschreef hij toepassingen uit vele gebieden: voeding, melk, bloed, gal, urine en ook farmaceutica. Daar kwamen atropine, kinine, morfine en andere alkaloiden, evenals digitaline aan bod.

Geerts beschreef de volumetrische analyse van zuren als volgt.

'Het (gewogen of gemeten) zuur wordt in een bekerglas gebracht, daarna eenige druppels lakmoestinctuur toegevoegd, vervolgens het glas met den inhoud onder eene burette geplaatst, die eene alkali-oplossing van bekend sterkte bevat, en van deze laatste vloeistof zooveel bijgedropt, tot de roode kleur van het lakmoes, - na herhaald omroeren, - in de blauwe is overgegaan'⁴⁸³.

⁴⁷⁶ A.J.C. Geerts, militair-apotheker te Utrecht, vertrok later naar Japan, waar hij met de *Pharmacopoea Neerlandica* van 1871 als uitgangspunt de Japanse farmacopee ontwierp.

⁴⁷⁷ Geerts, A.J.C., *Beginnelsen der quantitative analytische scheikunde* (e-book) (Utrecht: Broese 1867)

⁴⁷⁸ Rose, H., *Handboek der analytische scheikunde* (derde uitgave, vertaald door J.E. de Vrij, voorrede van G.J. Mulder) (Rotterdam: Van den Heuvel 1836)

⁴⁷⁹ Fresenius, C.R., *Handleiding bij quantitative scheikundige ontleding* (vertaling C.F. Donnadieu) (e-book) ('s-Gravenhage: Noordendorp 1847)

⁴⁸⁰ Sonnenschein, F.L., *Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse* (e-book) (Berlin: Kühn 1864)

⁴⁸¹ Geerts, ibidem, 650

⁴⁸² Otto, J., *Anleitung zur Ausmittelung der Gifte* (Braunschweig: Vieweg 1856, ³1867)

⁴⁸³ Geerts, ibidem, 4

De aanduidingen van de sterkte van de oplossingen gaf hij in percentage of gewicht per volume-eenheid. Geerts gebruikte wel de term normaaloplossing, maar het is onwaarschijnlijk dat hij daarbij aan molaire eenheden dacht. Het zal bij hem de betekenis van standaardoplossing hebben gehad, net als het begrip normaalbarometerstand (760 mm kwik). Hij gaf molecuulgewichten op die de helft van de waarde zijn van die thans gebruikt worden. Ook de schrijfwijze was nog in de oude stijl van Berzelius, bijvoorbeeld: bariumnitraat: $\text{BaO.NO}^5 = 130,50$; thans $\text{Ba(NO}_3)_2 = 261,34$.

Interessant is wat Geerts schreef over alkaloiden⁴⁸⁴: ze zijn moeilijk te analyseren en veelal onoplosbaar en bezitten geen kleur. Bij de kwalitatieve reacties vermeldde hij:

- ‘ alkaloidezouten lossen gemakkelijk in water op;
- met neutraal platina- en goudchloride slaan zij neer als gele dubbelverbindingen;
- met kwikchloride vormen ze witte, kristallijne dubbelzouten;
- met looizuur ontstaat er een wit of geelachtig neerslag;
- met joodkalium-kwikjodide (Mayer's reagens) ontstaan onoplosbare verbindingen;
- phosphormolybdeenzure natrium geeft gele, vlokke of poedervormige neerslagen, die niet oplossen in verdund zoutzuur, maar wel in koolzure en fosforzure soda;
- met jood in kaliumjodide-oplossing ontstaat een bruin neerslag.
- Mayer's reagens is bruikbaar voor de kwantitatieve bepaling van het neerslag door weging of door titratie. In een tabel noemde hij de door weging te bepalen alkaloiden: aconitine, atropine, nicotine, kinine, kinidine en in een andere tabel middels volumetrie te bepalen alkaloiden: aconitine, atropine, strychnine, morfine, nicotine, kinine, kinidine etc.⁴⁸⁵

7.2.4.2. Verlaan: *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave, I:1893, II:1898*

Verlaan, militair apotheker der 1e klasse, publiceerde in 1893 deel I van *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee* waarin hij systematisch alle monografieën van de Derde uitgave van toelichting voorzag. In een uitgebreide voetnoot⁴⁸⁶ bij de monografie van aconitumextract, waarvan overigens het gehalte aan aconitine niet voorgeschreven werd, gaf hij een overzicht van de mogelijkheden om alkaloiden in extracten te bepalen.

De vijf beschreven methoden verschillen in de wijze van extraheren van het werkzaam bestanddeel uit de galenische bereiding. Ook zijn er verschillen in de wijze waarop zuiver verkregen alkaloiden (of - mengsel) volumetrisch kwantitatief wordt bepaald, zoals blijkt uit het navolgende citaat:

⁴⁸⁴ Geerts, ibidem, 148

⁴⁸⁵ Geerts, ibidem, 149, 150

⁴⁸⁶ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage: IJkema I:1893), 270-271

- 1. In zuur water opgelost wordt het alkaloid met Mayer's oplossing (0,05 N kaliummercurijodide = 13,546 mercurichloride + 49,8 kaliumjodide g/l) getitreerd.
- 2. De alkaloiden worden met 0,01 N zuur en cochenille-tinctuur als indicator getitreerd.
- 3. Men lost de alkaloiden op in 0,5 ml spiritus en 10 ml water en titreert met 0,01 N (volumetrisch) zwavelzuur en rosolzuur of campeche-tinctuur als indicator.
- 4. Als 3. maar gewijzigd door Schmidt: het extract van alkaloiden, door verwarmen op een waterbad, oplossen in 50 ml 0,01 (volumetrisch) zwavelzuur, te filtreren, het filtraat te verdunnen tot 100 ml en in 50 ml hiervan, met jodeosine als indicator, de overmaat zuur met 0,01 normaal alkali terug te titreren.
- 5. Als 4. maar met kleinere hoeveelheden en cochenille als indicator.
- (Methode van L. van Itallie) De alkaloid-rest opgelost in 5 ml spiritus wordt getitreerd met 0,01 normaal (volumetrisch) zuur.

De onderlinge verschillen zijn niet wezenlijk, ze betreffen het gebruikte titrans, de methode van directe titratie of van terugtitratie, de keuze van de plantaardige indicator of geïodeerd eosine, en tenslotte het medium waarin wordt getitreerd: waterig of alcoholisch. De methode genoemd ad 1 stond ook bij Geerts beschreven, in beide gevallen zonder vermelding van de indicator. Het gebruik van alcohol in het titratiedium is opvallend en opende de mogelijkheid om in water moeilijk oplosbare alkaloiden te bepalen. Deel II verscheen vijf jaar later in 1898. Het bevatte de teksten van de genoemde farmacopee, voorzien van toelichting en commentaar, met de beschrijving van de kwantitatieve chemische bepalingen. Uit de beide delen van dit verdienstelijke werk volgen hier een aantal voorbeelden.

Voorbeelden van kwantitatieve volumetrische bepalingen

Neutralisatie-reacties

Bepaling sterkte salpeterzuur met volumetrisch alkali

Bepaling lithium in lithiumcarbonaat met volumetrisch zuur

Redox-reacties

Bepaling arseen in arsenigzuur (= arseentrioxide) met volumetrisch jood

Bepaling ijzer in ferrosulfaat met volumetrisch permanganaat

Neerslag-reacties

Bepaling bromide in kaliumbromide met volumetrisch zilvernitraat

Bepaling ijzer in ferrojodidestroop met volumetrisch mercurichloride

7.2.4.3. Van Itallie's Handleiding uit 1906

Na de boeken van Verlaan verscheen in 1906 het boek van E.I. van Itallie⁴⁸⁷, militair apotheker te Leiden, later te Amsterdam, en van 1914–1927 lid van de farmacopee-commissie, *Handleiding bij de fysische en chemische waardebepalingen der Nederlandsche Pharmacopee Vierde uitgave*. Het boek bood precies wat de titel aangaf. Het was praktisch en verklaarde wat er gebeurde. Een houding, bij Geerts ook al zichtbaar, was eveneens te vinden bij Van Itallie: er kan meer bepaald worden dan wat in de farmacopee verplicht is gesteld. De Derde uitgave vermeldde in enkele monografieën van galenische bereidingen wel gehalte-eisen, maar gaf geen voorschrift voor de bepaling er van. Dergelijke bepalingen bestonden echter wel. In de Vierde uitgave waren bij vijf extracten gehaltebepalingen voorgeschreven. Van Itallie introduceerde fysische meetmethoden die nog niet eerder in handleidingen of commentaren beschreven waren en beschreef de daartoe benodigde apparatuur, bijvoorbeeld de refractometer⁴⁸⁸. Refractometrie is niet alleen bruikbaar is om de identiteit vast te stellen, maar ook inzetbaar voor de bepaling van het gehalte. Van Itallie vermeldde waar die bepalingen toegepast konden worden, hoewel de Vierde uitgave dat niet voorschreef. De schrijver ging uitvoerig in op de theorie van de balans. Ook voegde hij waar mogelijk een verklaring van reacties toe. De fysische methoden, wegen, soortelijk gewicht, smeltpunt, stolpunt, kookpunt, oplosbaarheid, polarisatie, refractie, beschreef hij, daarnaast ook de chemische methoden van maatanalyse en gewichtsanalyse. Gravimetrie werd toegepast bij de bepaling van kininetannaat, hydrastine en glycyrrhizine in extracten. Bij de bespreking van de titrimetrische bepalingen van alkaloïden in extracten van belladonna, kina, granaatbast, opium en strychnos die in de Vierde uitgave waren opgenomen, besteedde hij voornamelijk aandacht aan de extractiemethode, maar nauwelijks aan de titratie zelf⁴⁸⁹. Op de ontoereikende eigenschappen van de in de Vierde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* voorgeschreven indicator hematoxyline ging hij niet in⁴⁹⁰.

Schoorl noemde in zijn toelichting op de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* als criteria voor de keuze van een bepalingsmethode vooral eenvoud en snelheid van uitvoering. Daarom werden vooral titrimetrische methoden opgenomen en zo min mogelijk gravimetrische methoden⁴⁹¹. Voor de volumetrische bepaling van alkaloïden moest vaak een organisch oplosmiddel aan het titratiedium toegevoegd worden. Dat had wel

⁴⁸⁷ Itallie, E.I. van, *Handleiding bij de fysische en chemische waardebepalingen der Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: Centen 1906)

⁴⁸⁸ Itallie, ibidem, 50

⁴⁸⁹ Itallie, ibidem, 83-91

⁴⁹⁰ Kolthoff vermeldde in zijn boek over indicatoren dat hematoxylin van plantaardig herkomst betrekkelijk ongevoelig is, in hetzelfde gebied is dimethylgeel 100–1000 maal gevoeliger. Eveneens in: Kolthoff, I.M., *Acid-Base Indicators* (New York: MacMillan 1937), 379

⁴⁹¹ Schoorl, N., "Gehaltebepaling" in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, I:1927), 262

als nadeel dat de indicatoromslag daardoor werd beïnvloed, wat leidde tot afname van de nauwkeurigheid. In de Zesde uitgave werd dit beleid voortgezet, ook voor nieuw opgenomen zwak alkalische synthetische geneesmiddelen.

De Nederlandse farmacopee stelde in geen enkele uitgave voorwaarden aan de juiste uitvoering van analytisch-chemische bepalingen, dat werd gerekend tot de eigen verantwoordelijkheid van de apotheker. In feite werd verondersteld dat kennis, kunde en vaardigheden met het behalen van het apothekersexamen aanwezig waren.

7.2.5. Nieuwe volumetrische methoden en indicatoren

Mohr's boek had na een tijdperk van het ontwerpen van voorschriften voor de kwantitatieve analyse alle toenmalige kennis bijeengebracht. In de volgende decennia werden enkele nieuwe methoden gepubliceerd. De titratie volgens Volhard met zilvernitraat op halogeniden, cyanide en thiocynaat (vice-versa) was een aanwinst⁴⁹². In bestaande methoden werden aanvullingen en verfijningen aangebracht, betere ijkingmethoden ingevoerd en nieuwe oertiterstoffen als oxaalzuur en kaliumbi-jodaat in een hoge graad van zuiverheid ontwikkeld.

Voor de volledigheid zijn nog methoden te noemen die later ook in de farmacopee werden opgenomen: het bromeren van organische verbindingen met een onverzadigde koolstofband volgens Koppeschaar, gevolgd door jodometrie om de hoeveelheid verbruikte broom te bepalen⁴⁹³; de bepaling van het joodgetal van vetzuren en de oxidimetrische titratie met cerium(IV)-zouten⁴⁹⁴.

Een belangrijke stap voorwaarts was de ontwikkeling van nieuwe indicatoren. In zijn leerboek beschreef Mohr aanvankelijk slechts indicatoren uit het plantenrijk en noemde hij reeds de nadelige eigenschappen van lakmoes. Hij hoopte dat er betere stoffen zouden worden gevonden. In 1876/77 werden de synthetische indicatoren eosine en fenoltaleïne beschreven. Twee jaar later in 1878 volgden azokleurstoffen, bijvoorbeeld methylooranje. In 1893 waren reeds veertien synthetische indicatoren bekend. Wel zag men bij onderlinge vergelijking van de indicatoren dat de omslagpunten in een zuur-base-reactie van elkaar verschilden. In de praktijk leerde men de bruikbaarheid van de juiste indicator per analyse kennen, er ontbrak echter een theoretisch kader voor het nader begrip van de uitgevoerde analyse⁴⁹⁵. Schoorl leverde met zijn publicaties in het *Chemisch Weekblad* (zie § 6.3.5.) een belangrijke bijdrage⁴⁹⁶. Ook voor redoxreacties en complexreacties ging men op zoek naar indicatoren.

⁴⁹² Kolthoff, I.M., "Argentometrische bepaling van bromiden en iodiden", *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 761-766

⁴⁹³ Szabadváry, ibidem, 260

⁴⁹⁴ Szabadváry, ibidem, 262

⁴⁹⁵ Szabadváry, ibidem, 263-271

⁴⁹⁶ Schoorl, N., "Over kleurindicatoren", *Chemisch Weekblad* 3 (1906) nrs 47, 50, 52

Van praktisch belang was ook dat het glazen instrumentarium voor het uitvoeren volumetrische bepalingen werd verbeterd⁴⁹⁷. Ook de hoeveelheid te gebruiken materialen nam af, van grammen te onderzoeken stoffen naar tienden van grammen en minder, een niet onbelangrijke besparing van onderzoeksmateriaal.

7.2.6. Gravimetrie en volumetrie in de *Nederlandsche Pharmacopee* van 1889

De Derde uitgave was de eerste uit de reeks van 1805 tot 1966 die op ruime schaal kwantitatieve bepalingen van geneesmiddelen opnam. Het aantal gravimetrische analyses steeg van 3 uit de Tweede uitgave naar 20 in de Derde uitgave.

Tabel 7.1. Overzicht gravimetrische bepalingen in *Nederlandsche Pharmacopee*, Derde Uitgave, 1889

Stofnaam	Te wegen bestanddeel	Gehalte-eis	Opmerking
Bismutnitraat, basisch	Bismutoxide	78–82 pct	Eigen bereiding
Ferribenzoaat	IJzeroxide	ongeveer 20 pct	
Ferrolactaat	IJzeroxide	ongeveer 27 pct	
Granaatbast	Alkaloïden	tenminste 1 pct	
Granaatextract	Alkaloïden	tenminste 2,5 pct	
Kinabast,	Alkaloïden	5–6 pct	
Kinaextract	Alkaloïden	9–11 pct	
Kina-extract, vloeibaar	Alkaloïden	4–4,5 pct	
Kininetannaat	Kinine	20 pct	
Opium	Morfine	10 pct	
Opiumextract	Morfine	18 pct	Gewichtseis AgCl
Opiumpoeder, samengesteld	Morfine	0,9–1 pct	
Opiumtinctuur	Morfine	0,9–1 pct	
Opiumwijn, aromatisch	Morfine	0,9–1 pct	
Strychnosextract	Strychnine	15 pct	
Strychnostinctuur	Strychnine	1,5 pct	
Strychnoszaad,	Strychnine	2,5 pct	
Zilvernitraat	Zilver (als -chloride)	84 pct	
Zinksulfophenylaat	Zinkoxide	14,6 pct	
Zinkvalerianaat	Zinkoxide	30–30,4 pct	

Volumetrische bepalingen waren nooit eerder in een Nederlandse farmacopee beschreven, er verschenen 35 voorschriften voor deze vorm van analyse. Gegevens hierover zijn te vinden in § 8.5.4. en tabel 8.10.

⁴⁹⁷ Mooij, J., *Instrumenten, wetenschap en samenleving. Geschiedenis van de instrumentenfabricage en -handel in Nederland 1840-1940* (Soest: Coöperatieve Vereniging 'Het Instrument' 1988), 142

7.3. Samenvatting van de periode 1850–1970

7.3.1. Kwalitatieve analyse

De kwalitatieve analyse van elementen is reeds in de eerste helft van de negentiende eeuw tot ontwikkeling gekomen. Van elk element waren wel een of meer karakteristieke reacties bekend. Voor de bepaling van de identiteit is vooral specificiteit vereist, voor het opsporen van kleine hoeveelheden in een overvloed aan ander materiaal vooral gevoeligheid. Over het mechanisme van anorganische reacties ontstond gaandeweg meer inzicht. Dat was in mindere mate het geval met organische reagentia op elementen. Dergelijke reacties werden nogal eens bij toeval gevonden.

Kwalitatieve reacties op organische stoffen zijn merendeels door ervaring bekend geworden. Het reactiemechanisme bleef in veel gevallen onduidelijk. Specificiteit van de reacties was wel zeer wenselijk maar niet steeds te realiseren. Met reagentia op functionele groepen in organische verbindingen was dit daarentegen wel het geval. De bepaling van de identiteit van organische stoffen in het algemeen werd betrouwbaarder door ook fysische kenmerken van te onderzoeken stoffen te bepalen. Meer zekerheid kon worden verkregen door de te onderzoeken stof om te zetten in een ander product. Vooral reacties met picrinezuur mochten zich in enige populariteit verheugen. Het combineren van gegevens kon redelijkerwijs leiden tot het vaststellen van de identiteit.

7.3.2. Kwantitatieve analyse

Gravimetrie werd in de eerste helft van de negentiende eeuw zo ver ontwikkeld dat vrijwel alle analyses van anorganische verbindingen met een hoge mate van nauwkeurigheid uitgevoerd konden worden. Wat betreft organische verbindingen was gravimetrie eveneens een beproefde methode, zij het dat de te onderzoeken eerst in zuivere vorm gebracht moesten via handelingen, als bijvoorbeeld extracties en kristallisaties, die niet altijd nauwkeurig genoeg waren uit te voeren. Een ook met succes toegepaste gravimetrische werkwijze was om van het te analyseren product een onoplosbaar derivaat te maken. Volumetrie nam halverwege de negentiende eeuw, mede door haar praktische toepasbaarheid, een grote vlucht. Zeker toen rond 1900 de theoretische onderbouwing tot stand kwam, werd dit type analysemethoden ook wetenschappelijk gezien erkend.

Nieuwe theoretische inzichten maakten dat het assortiment volumetrische bepalingen steeds werd uitgebreid. Neutralisatietitraties werden gevolgd door redox- en neerslagtitraties. Halverwege de twintigste eeuw kwamen daar, weer door nieuwe inzichten, nog bij de complexometrie en de titraties in watervrij milieu. Aan deze ontwikkelingen in de analytische chemie hebben farmaceutische hoogleraren een toonaangevende bijdrage geleverd, zelfs

in die mate dat gesteld kan worden dat mede door de farmacie de analytische chemie tot wetenschappelijke bloei was gekomen.

Het aantal kwantitatieve bepalingen, opgenomen in Nederlandse farmacopees, is na de introductie ervan in de Derde uitgave zeer sterk gegroeid, met name wat betreft volumetrische bepalingen. Aanvankelijk waren het voornamelijk neutralisatie-analyses, vanaf de Vijfde uitgave ook redoxreacties en de neerslagreacties. Ook werden vernuftige methoden ter voorbereiding toegepast om een volumetrische bepaling mogelijk te maken. De kwantitatieve analyse van alkaloïden en zwak alkalische verbindingen laat ook een schaduwzijde zien. Men zocht een compromis tussen de oplosbaarheid van het alkaloïde in een organisch oplosmiddel en de uitvoering van de titratie in waterig milieu, met mogelijke verstoring van de nauwkeurigheid van de titratie en ongewenste invloed op de indicator als gevolg.

De farmacopee introduceerde in 1926 bepalingen die niet uitvoerbaar waren in de apotheek. Het adagium, dat het onderzoek in een apotheek met eenvoudige middelen uitvoerbaar moet zijn, was onhoudbaar geworden door de opname van geneesmiddelen waarvoor geen passende chemische bepaling ter beschikking stond, denk aan biologische en immunologische bepalingen. In de Zesde uitgave werd deze trend versterkt door spectrofotometrische onderzoeksmethoden, die geavanceerde instrumenten vergen, te beschrijven. Apothekers bleven echter verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van het door hen afgeleverde geneesmiddel. Om die reden namen Staatslaboratoria de controletaak voor dergelijke geneesmiddelen over. Vogelenzang⁴⁹⁸ gaf in 1967 in zijn toelichting de net verschenen tweede druk van Zesde uitgave aan dat industriële onderzoeksmethoden onontkoombaar waren. Een en ander luidde het einde in van de periode dat de farmacopee kennelijk alleen voor de apotheek werd opgesteld.

Ook een andere opvatting naderde het einde, namelijk het uitgangspunt van de apotheek dat de eigen bereiding geen controle nodig heeft, maar het ingekochte product wel. De opvatting was wellicht juist als het alleen om verantwoordelijkheid gaat, maar niet juist als het om het borgen van de kwaliteit gaat. Pas na de tweede wereldoorlog werd een nieuw kwaliteitsdenken gemeen goed, waarbij in-procescontrole en eindcontrole bij de vervaardiging van geneesmiddelen sleutelbegrippen werden.

⁴⁹⁸ Vogelenzang, E.H., "De Nederlandse Farmacopee 1966", *Pharmaceutisch Weekblad* 102 (1967) 3

