



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

8. Onderzoek van geneesmiddelen

8.1. Inleiding

Dit hoofdstuk sluit aan op § 2.3. betreffende de opbouw en inrichting van Nederlandse farmacopees. De hierna volgende §§ 8.1., 8.2. en 8.3. bevatten de onderzoeksmethoden die in de achtereenvolgende uitgaven waren opgenomen.

Om met de meest recente uitgave te beginnen, de tweede druk van de Zesde uitgave uit 1966 wijdde 93 bladzijden aan algemene methoden van onderzoek. Onderstaande tabel met titels geeft een beeld van de zaken die werden behandeld.

Tabel 8.1. Algemene bepalingen in de *Nederlandse Farmacopee* uit 1966

Titels van de hoofdstukken
- Reagentia
- Algemene bepalingen (begrippen, afkortingen, bewaring, druppelgewicht, afkortingen)
- Algemene regelen ter vaststelling van specifieke grootheden (bijv. soortelijk gewicht, smeltpunt, stolpunt, kookpunt, brekingsindex, rotatie, lichtabsorptie, viscositeit)
- Algemene methoden en reacties ter vaststelling van de identiteit en van de zuiverheid inclusief pH-meting
- Onderzoek van plantaardige grondstoffen (macro- en microscopisch onderzoek, chemische reacties)
- Algemene bepalingmethoden (zeven in getal, bijv. additienorm, hydroxylnorm)
- Onderzoek op steriliteit
- Biologisch onderzoek

Deze redactionele aanpak met algemene bepalingen voorafgaande aan specifieke monografieën kwam geleidelijk in de loop van anderhalve eeuw tot stand. De eerste uitgaven van 1851 en 1871 wijdden nauwelijks twee bladzijden aan algemene regels voor het onderzoek. Het ging slechts om de vermelding van de kamertemperatuur (15 °C), het definiëren van de begrippen koud, lauw, warm en heet en een lijst met namen van reagentia. De Derde uitgave stelde regels op over weegwerktuigen en definieerde de sterkte van oplossingen van reagentia en de te onderzoeken substanties. Voor het uitvoeren van de voorgeschreven volumetrische gehaldebepaling in de specifieke monografie was een lijst met volumetrische oplossingen opgenomen. De volgende tabel toont hoe in achtereenvolgende uitgaven regel-

matig terugkerende tekstfragmenten uit monografieën bijeen gebracht werden in algemene beschrijvingen. In de specifieke monografie werd dan verwezen naar het hoofdstuk over algemene methoden.

Tabel 8.2. Overzicht van algemene methoden en reacties in farmacopees

Algemene methoden en reacties ter vaststelling van de identiteit en zuiverheid	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
Reactie (bepaling pH)					✓	✓
Identiteit					✓	✓
Zuiverheid					✓	✓
Geen weegbare rest				✓	✓	✓
Plantaardige grondstoffen (microscopie)				✓	✓	✓

De Vierde uitgave (1906) breidde de beschrijvingen van geneesmiddelen uit met gegevens over de fysische grootheden: smeltpunt, stolpunt en kookpunt. In de algemene regels werd de meetmethode beschreven, de specifieke monografieën vermeldden de vereiste waarde. Deze aanpak werd ook in volgende uitgaven gevolgd en verder uitgewerkt. De farmacopee-commissie maakte vanaf de Vijfde uitgave (1926) onderscheid tussen algemene regels en algemene bepalingen⁴⁹⁹. Het aantal te bepalen grootheden werd uitgebreid met relatieve waterdampspanning van de lucht, brekingsindex, draaiing van het polarisatievlak, viscositeit en, vanaf de Zesde uitgave, met lichtabsorptie.

Standaardisatie van beschrijvingen werd ook ingevoerd voor chemische reacties ter vaststelling van de identiteit en van de zuiverheid. In de specifieke stofbeschrijving van natriumchloride⁵⁰⁰ stond bij identiteit, ‘witte, kleine kristallen, die de reacties geven op natrium en chloride’. Bij de algemene reacties was te vinden⁵⁰¹, ‘de bepaling der identiteit *op natrium*: Een weinig van de stof in een niet lichtgevend vlam gebracht, kleurt deze duidelijk en langdurig geel’ en een soortgelijke verwijzing voor de reactie op chloride. Wat betreft de zuiverheid stond in de specifieke monografie, bijvoorbeeld over de afwezigheid van barium, geschreven: ‘De oplossing (1=10) mag geen reactie geven op baryum’, en bij de algemene reacties⁵⁰² ‘*Geen reactie op baryum*’ betekent, dat de oplossing met verdund zwavelzuur, ook na 5 minuten, helder moet blijven.

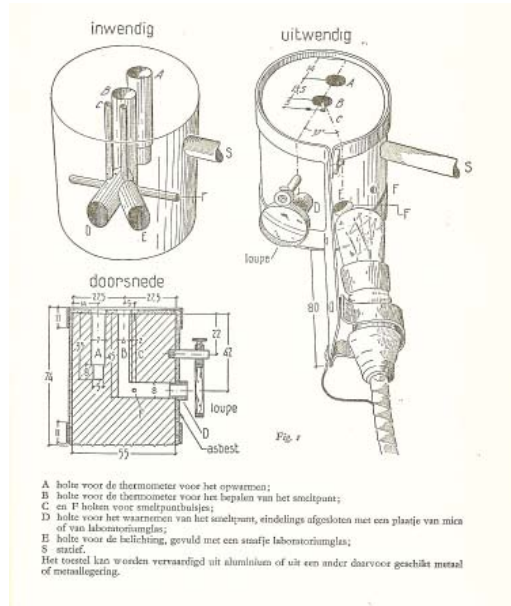
Gehaltebepalingen die meermalen in specifieke monografieën stonden voorgeschreven werden ook ondergebracht bij de algemene bepalingen. De specifieke monografie stelde de eis en verwees voor de uitvoering van de bepaling naar de desbetreffende algemene methode.

⁴⁹⁹ Bepaling in de betekenis van meetmethode, niet van wettelijke of bestuurlijke uitspraak.

⁵⁰⁰ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave*, 125 e.v.

⁵⁰¹ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave*, 13

⁵⁰² *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave*, 18



Smeltpuntbepaling NP6-2.

Foto en werktekening van het apparaat om het smeltpunt te bepalen zoals aangegeven in de Nederlandse Farmacopee uit 1966. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

De beschrijvingen van algemene bepalingen zijn zo uitgebreid als nodig en zo beknopt als mogelijk. De bepaling van het soortelijke gewicht in de Zesde uitgave is slechts zes regels, die van het smeltpunt daarentegen juist omvangrijk, voorzien van een werktekening van het meetapparaat, met een loep om het verloop van het smelten te volgen, met de aanwijzing 'men overtuige zich ervan, dat deze temperatuur tot het einde van het smelten constant blijft'⁵⁰³.

Het is niet de bedoeling alle algemene regels op deze wijze de revue te laten passeren. Voor een indruk van de wijze van beschrijven is het voldoende enkele hoofdlijnen met voorbeelden aan te geven.

8.2. Biologische geneesmiddelen

8.2.1. Macroscopische kenmerken

De beschrijving van enkelvoudige grondstoffen, de simplicia, was in de eerste plaats gericht op herkenning met het ongewapende oog of met een ongeveer tien maal vergrotende loep. Aanvankelijk werd de plant volledig botanisch beschreven. Naderhand beperkte de

⁵⁰³ Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave, 10

beschrijving zich tot de botanische kenmerken die voldoende zijn voor identificatie van het simplex. Een wezenlijke vooruitgang daar was het onderzoek met de microscoop, zie daartoe de volgende paragraaf. De commissie stelde dat de farmacopee geen leerboek behoorde te zijn en dat er voldoende handboeken waren om te raadplegen. De Vierde uitgave sloot met de beschrijvingen aan bij de Index Kewensis, uitgegeven door het wetenschappelijke instituut voor de plantensystematiek van de Kew Gardens te Londen, waardoor de nauwkeurigheid toenam en wijdlopigheid werd vermeden.

Al naar gelang van de aard ervan werden dierkundige grondstoffen beschreven analoog aan botanische dan wel chemische monografieën.

Tabel 8.3. Algemene regelen ter vaststelling van specifieke grootheden in Nederlandse farmacopees

Jaar van uitgave	1851	1871	1889	1905	1926	1958
	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
Farmaceutische vochtweger (areometer)	a	a	b	b		
Temperatuurbepaling		c	c	c	c+ij	c+ij
Relatieve waterdampspanning van lucht					h+r	h+r
Weegwerktuigen			w	w		
Soortelijk gewicht				✓	✓	✓
Smeltpunt				✓	✓	✓
Stolpunt				✓	✓	✓
Kookpunt				✓	✓	✓
Brekingsindex					✓	✓
Rotatie (draaiing polarisatievlak)					✓	✓
Lichtabsorptie; spectrometrie						✓
Viscositeit					v	✓

Toelichting

De areometer (letter a), ook wel aerometer genoemd, is een glazen dompellichaam met een schaalverdeling in de steel, waarmee het soortelijk gewicht bepaald kan worden. De farmacopee kende twee uitvoeringen, een voor vloeistoffen lichter dan water en een voor vloeistoffen zwaarder dan water. Rond 1900 nam de farmacopee deze instrumenten (letter b) alleen nog op voor alcohol-water-mengsels met de bijbehorende tabellen.

De temperatuur wordt standaard in graden Celsius (letter c) opgegeven. De Vijfde en de Zesde uitgaven schreven ook ijkstoffen (letter ij) voor. De relatieve waterdampspanning van lucht wordt gemeten met een hygrometer (letter h) die geijkt is met een referentiemengsel (letter r).

De meting van de viscositeit (letter v) staat voor het eerst in de tweede druk van de Vijfde uitgave beschreven.

Regels voor weegwerktuigen (letter w), de officiële benaming van balansen, werden voorgeschreven totdat de overheid algemeen geldende wetgeving uitvaardigde. Vanaf de Vijfde uitgave verwijst de farmacopee naar deze voorschriften.

8.2.2. Microscopisch onderzoek

In de Vierde uitgave werden van poedervormige simplicia microscopische beschrijvingen opgenomen. Vanaf de Vijfde uitgave werd het microscopisch onderzoek voor simplicia van plantaardige herkomst algemeen ingevoerd. De Zesde uitgave gaf in twee bladzijden een beknopte beschrijving met tekeningen van de gebruikte termen bij de microscopische beschrijving. Kristallen konden zo eveneens worden gedetermineerd. Waar mogelijk stonden kwalitatieve chemische kleurreacties beschreven.

8.2.3. Werkzame bestanddelen

Specifieke monografieën van planten vermeldden waar mogelijk inhoudsstoffen. De kwantitatieve bepaling van het gehalte aan vluchtige olie stond opgenomen bij de algemene bepalingen.

8.3. Chemische geneesmiddelen

Tabel 8.3 geeft een overzicht van de methoden die in de opeenvolgende uitgaven van de farmacopee zijn voorgeschreven. Duidelijk is te zien dat het aantal methoden in loop van de jaren toenam. Bij enkele methoden volgt een toelichting om aan te geven welke nieuwe inzichten een rol gingen spelen.

8.3.1. Identiteitsreacties

Met ingang van de Vijfde uitgave vermeldde de farmacopee algemene identiteitsreacties op ammonium, bromide, calcium, carbonaat, chloride, fosfaat, ijzer, jodide, kalium, kwik, lood, magnesium, natrium, nitraat, sulfaat en zink. In de specifieke monografie werd daarnaar als volgt verwezen: <stofnaam> geeft de reactie op <bestanddeel>.

IJzer⁵⁰⁴

Wordt aan de verdunde, neutrale of zwak zure oplossing van de stof vers bereide kaliumferrocyanide-oplossing toegevoegd, dan ontstaat een blauw neerslag.

8.3.2. Zuiverheidsreacties

Met ingang van de Vijfde uitgave vermeldde de farmacopee reacties voor het onderzoek op zuiverheid: kleurloosheid van een vloeistof; helderheid van een vloeistof; de reactie

⁵⁰⁴ Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave (1966), 50

(zuurgraad); rest (of as) na verdampen, verhitten of verbranden; en reacties op de volgende stoffen: aceton, aardalkalimetalen, ammonium, arseen (met een beschreven apparaat), barium, calcium, halogeniden, ijzer, kalium, magnesium, natrium, nitraat, sulfaat, zink en zware metalen. In de specifieke monografie werd daarnaar als volgt verwezen: <stofnaam> geeft geen reactie op <onzuiverheid>.

Chloride (Halogenide)⁵⁰⁵

Reagens

Zilvernitraat

Uitvoering

Neutrale of alkalisch reagerende vloeistoffen worden gemengd met salpeterzuur tot zure reactie.

Meng 5 ml vloeistof met 2 dr. reagens (a).

Meng 5 ml oplossing van 5 mg Cl per 1 met 1 dr. salpeterzuur en met 2 dr. reagens (b).

Beoordeling

'Geen reactie op chloride (halogenide)' betekent, dat na 2 minuten de troebeling van vloeistof (a) niet sterker is dan die van vloeistof (b).



Mohrse balans.

Instrument om nauwkeurig het soortelijke gewicht van vloeistoffen te bepalen. Het is een ongelijkarmige balans met aan de ene zijde een gewicht en aan de andere zijde een dompelement dat in de vloeistof zinkt. Het afgebeelde instrument is in gebruik geweest bij het apothekersechtpaar Dreijer-van der Glas en maakt thans deel uit van de collectie in het Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.

⁵⁰⁵ *Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave* (1966), 58

8.3.3. Gehaltebepalingen

Voor gravimetrische bepalingen waren geen algemene methoden beschreven, wel een aantal criteria zoals de vereiste temperatuur voor het drogen (103–105°C), wegen na bekoelen tot constant gewicht, dat wil zeggen dat het verschil tussen opeenvolgende wegingen niet meer bedraagt dan 1/1000 van de in bewerking genomen hoeveelheid stof.

Voor volumetrische bepalingen waren standaardoplossingen beschikbaar van alkaliën en zuren, arseentrioxide, bromaat, (cerisulfaat⁵⁰⁶), dichromaat, jood, mercurinitraat, permanganaat, thiocynaat, thiosulfaat en zilvernitraat. Beschreven oertiterstoffen⁵⁰⁷ waren: oxaalzuur, arseentrioxide, kaliumbromide, kaliumjodaat en borax.

8.3.4. Vaststelling van specifieke grootheden

Een farmacopee-monografie begint de beschrijving van het product meestal met een definitie, gevolgd door kenmerken die met het blote of gewapende oog zijn waar te nemen. Daarna volgen de fysische grootheden, waarover deze paragraaf handelt, chemische bepalingen om de identiteit vast te stellen, de mate van zuiverheid en het gehalte. Fysische methoden staan in de teksten die vooraf gaan aan het bestand van monografieën toegelicht in zogenoemde algemene regelen. De algemene regelen ter vaststelling van specifieke grootheden handelen over officiële fysische meetmethoden die in de farmacopee gehanteerd worden.

Een typerend voorbeeld biedt de monografie van sesamolie in de Zesde uitgave. Na de beschrijving volgen fysische kenmerken, waardoor de identiteit en de zuiverheid nader vastgesteld konden worden.

Sesamolie⁵⁰⁸

Beschrijving	Lichtgele, nagenoeg reukloze olie
Soortelijk gewicht	0,918–0,921 (verschil 0,00067 voor 1°)
Brekingsindex	1,4717–1,4737 (verschil 0,00037 voor 1°)
Rotatie	+ 0,5° tot 1,0° (buis van 10,00 cm)
Stolling traject	0° tot -8°

8.3.5. Algemene bepalingsmethoden

Het voert te ver om alle vernieuwingen in onderzoeksmethoden de revue te laten passeren. Veel is reeds in voorgaande hoofdstukken meer of minder aan de orde gekomen. In het licht van de vraagstelling in dit proefschrift zijn de invoering van kwantitatieve bepalingen,

⁵⁰⁶ Dit oxiderende agens werd in de Zesde uitgave voor het eerst opgenomen.

⁵⁰⁷ Een oertiterstof is een zeer zuivere stof, ook wel ijkstof genoemd, om een volumetrische oplossing te stellen.

⁵⁰⁸ *Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave* (²1966), 491

te weten volumetrische bepalingen in de Derde uitgave, en biologische waardebe­palingen in de Vijfde uitgave belangrijke vorderingen. Daarnaast voorzag de tweede druk van de Zesde uitgave (1966) in een groot aantal nieuwe algemene bepalingsmethoden, waarvan er hier enkele vermeld worden: het onderzoek op steriliteit, het onderzoek op de afwezigheid van pyrogenen, de waardebepaling van antibiotica, de keuring van vitamine D-bevattende geneesmiddelen, de waardebepaling van insuline-injectie, de waardebepaling van hypofyse-achterkwab en het onderzoek op giftigheid.

8.4. Toelichting op bovenstaande teksten en methoden

8.4.1. Redactionele ontwikkelingen

Schoorl⁵⁰⁹ stond aan de wieg van de standaardisatie van onderzoekvoorschriften in de farmacopee. Samen met Hondius Boldingh presenteerde hij voorstellen daartoe tijdens het Elfde Internationale Congres voor de farmacie te Den Haag-Scheveningen, het congres waarbij de Fédération Internationale pharmaceutique (FIP) werd opgericht en waarvan hij een van de eerste bestuurders werd. Zijn voorstel behelsde identiteits- en zuiverheidsreacties bij de algemene voorschriften voor het onderzoek van geneesmiddelen te beschrijven, en in specifieke monografieën daarnaar te verwijzen. Deze redactionele aanpak werd in de Vijfde uitgave gerealiseerd. Schoorl heeft als lid en later als voorzitter van de farmacopee-commissie veel bijgedragen aan de standaardisering van farmacopeevoorschriften. Zijn opvolger Van Os eerde hem in 1942 na zijn overlijden met de woorden: ‘Schoorl heeft grondlegend werk verricht voor de Vijfde Uitgave der Pharmacopee, speciaal de codificatie van de chemische artikelen kan als model gelden, ook voor buitenlandsche Pharmacopeeën’⁵¹⁰.

8.4.2. Onderzoeksmethoden nader beschouwd

Hieronder wordt een keuze gemaakt uit de te bespreken onderzoeksmethoden die de farmacopees in de loop van de tijd voorschreven. Allereerst de meting van het gewicht, daarna de bepaling van soortelijk gewicht, vervolgens die van het smeltpunt en tenslotte de vaststelling van de zuiverheid met behulp van grensreacties.

Weegwerktuigen namen in de farmacopees een aparte plaats in. Vanaf het moment dat deze instrumenten in algemene nationale wetgeving werden beschreven, verviel de noodzaak voor de farmacopee om daarvoor regels te stellen. Tot 1871 bestond er een apart

⁵⁰⁹ Hondius Boldingh, G., N. Schoorl, “Vereenvoudiging van de Pharmacopee”, *Compte Rendue du Xlieme Congrès International de Pharmacie* (La Haye-Scheveningue 1913), 519-526

⁵¹⁰ Os, D. van, “Inleiding tot losse publicatie ‘Nicolaas Schoorl, Hoogleraar te Utrecht 1908-1942” met overdruk van *Pharmaceutisch Weekblad* 77 (1942) 739-753

apothekersgewicht dat in oude uitgaven precies omschreven was. De transitie naar het modernere stelsel met de 'gram' als basis had voor de voorschriften in de farmacopee geen gevolgen. De opgave van hoeveelheden vond namelijk toch al plaats in gewichtsdelens, zonder te vermelden grein of gram. De apotheker mocht bij de bereiding steeds zelf, voor zover niet door de arts reeds bepaald, de hoeveelheid vaststellen, mits de onderlinge verhoudingen maar voldeden aan het voorschrift.

Een dergelijke ontwikkeling gold ook voor de areometer of vochtweger. Aanvankelijk bestond er een farmaceutische vochtweger, later kwam er voor dit soort meetinstrumenten, in verband met het belang voor de handel en de accijnzen algemeen geldende wetgeving. De vochtweger is een dompelement met een zware, met kwik of hagel gevulde, glazen bol en een glazen smalle cilinder waarop getallen staan die een relatie hebben met het soortelijk gewicht van de te onderzoeken vloeistof. De *Bataafsche Apotheek* uit 1807 wijdde, na de vergelijking van het apothekersgewicht, pond, ounce, drachme, scrupel en grein, met het moderne Franse metrieke stelsel, vijftien bladzijden aan de 'vocht- en zwaartemeter (-weger) voor den artsenijsmenger'. De Bataafse uitgave was volgens Wittop Koning⁵¹¹ de eerste nationale farmacopee binnen Europa die dit instrument officieel liet toepassen. Aanvankelijk werden ze in de farmacie voor vele vloeistoffen toegepast, er waren twee verschillende vochtwegers, voor vloeistoffen lichter en voor vloeistoffen zwaarder dan water. Later bleef de toepassing beperkt tot de meting van de sterkte van spiritus. Nog in de Vierde uitgave was een spiritustabel te vinden die naast het gehalte aan ethanol, en het soortelijk gewicht van de vloeistof, ook het aantal graden inzinking van de glazen vochtweger aangaf. In deze uitgaven werd voor de beschrijving van het meetinstrument steeds verwezen naar het Koninklijk Besluit van 20 april 1863, dat handelde over de 'accijnzen op gedistilleerd'⁵¹².

Schoorl wees er in 1927 op dat areometers met gelijke schaaldelen volumina aanwijzen, terwijl voor de analyse densimeters, die gewichten aangeven, gebruikt moesten worden⁵¹³. Hij benadrukte het belang van de bepaling van het soortelijk gewicht:

'Het soortelijk gewicht is wel de allerbelangrijkste specifieke grootheid, die de Pharmacopee gebruikt voor de identificatie en het onderzoek op zuiverheid van vloeistoffen en die tevens dient voor de gehaltebepaling van oplossingen'⁵¹⁴.

Ook schreef hij dat het soortelijk gewicht vanaf de Vijfde uitgave, analoog aan de *Codex Alimentarius*, een praktische definitie van soortelijk gewicht hanteerde, namelijk het ver-

⁵¹¹ Wittop Koning, D.A., "Boekbespreking: Hickel, E., Arzneimittel-Standardisierung im 19. Jahrhundert u.s.w." (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1973)" *Pharmaceutisch Weekblad* 109 (1974) 234

⁵¹² Bosveld Heinsius A.M. van, *De gedestilleerdwet* (Deventer: Kluwer 1923)

⁵¹³ Schoorl, N., "Soortelijk gewicht" in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek I:1927), 274

⁵¹⁴ Schoorl, *ibidem*, 264

houdingsgetal tussen het gewicht van gelijke volumina te meten vloeistof en water bij de temperatuur van 15 °C, beide gewogen in lucht, zonder correctie voor opwaartse druk die pas in de vierde of vijfde decimaal optreedt⁵¹⁵. Hij vond deze aanpak te verkiezen boven die van de Vierde uitgave die water van 4 °C als eenheid van soortelijk gewicht hanteerde, met de noodzaak om te corrigeren voor de opwaartse druk, om in overeenstemming te blijven met het officiële fysische soortelijk gewicht. Daarmee werd teruggekeerd naar de aanpak van de Tweede uitgave. Het gebruik van de pyknometer⁵¹⁶ was volgens hem de meest juiste methode van bepaling van het soortelijk gewicht⁵¹⁷. Wat de bepaling van het smeltpunt betreft⁵¹⁸ wees hij op het belang ervan voor de bepaling identiteit als voor de zuiverheid.

Schoorl wees op het nut van de bepaling van fysische grootheden niet alleen voor de vaststelling van de identiteit, maar ook voor de zuiverheidsgraad en in veel gevallen ook voor de bepaling van het gehalte. Eerder had hij in zijn boek *Organische Analyse* uit 1911⁵¹⁹, in navolging van Ostwald's theorie over de thermodynamische betrekkingen in chemische verbindingen, gesteld dat indien de temperatuur tijdens het smelten niet verandert, de stof volkomen zuiver is. Hetzelfde geldt voor de andere fase-overgangen: stolpunt, kookpunt en condensatiepunt.



Pyknometer (= Picnometer).

De pyknometer of picnometer is een op volume geijkt glazen fles waarin een vloeistof wordt gewogen.

⁵¹⁵ Schoorl, *ibidem*, 264

⁵¹⁶ De pyknometer of picnometer is een op volume geijkte glazen fles waarin het gewicht van de te onderzoeken vloeistof wordt bepaald.

⁵¹⁷ Schoorl, *ibidem*, 266

⁵¹⁸ Schoorl, *ibidem*, 230

⁵¹⁹ Schoorl, N., *Organische analyse* (Amsterdam: Centen '1911)

Aparte aandacht verdient vermelding van de chemische formule van de stof in de monografie. Brutoformules verschenen voor het eerst in de Vierde uitgave van de farmacopee (1905), tweedimensionale structuurformules voor het eerst in de Zesde uitgave (1958). Het atoom- of molecuulgewicht van een stof werd vanaf de Vijfde uitgave in de monografie opgenomen.

De reacties en bepalingen werden steeds geschreven met het oog op uitvoering in de apotheek. Eenvoudig uit te voeren analyses zijn echter niet altijd gemakkelijk te ontwikkelen. Schute benadrukte in 1965 dat de eis van selectiviteit van een chemische reactie die met de beperkte middelen van een apotheek moet worden uitgevoerd veel voorafgaand onderzoek vergde voordat tot codificatie in een officiële monografie kon worden besloten⁵²⁰. Soms veroorzaakte een onzuiverheid in de te onderzoeken stof een geheel ander beloop van de identiteitsreactie. Ook Hoeke signaleerde dergelijke problemen. Hoewel Ostwald en Schoorl beiden het belang van het smeltpunt voor het vaststellen van identiteit en zuiverheid benadrukten, waren zij ook op de hoogte van de problemen die konden optreden bij de bepaling van het smeltpunt. Een substantie die in verschillende kristallijne modificaties, polymorfie genoemd, kan voorkomen, geeft verschillende uitkomsten bij de bepaling van het smeltpunt. Polymorfie treedt op bij ongeveer tien percent van de organische substanties⁵²¹.

Chemische reacties zijn noodzakelijk indien met name genoemde onzuiverheden afwezig moeten zijn, bijvoorbeeld arseen of zware metalen. Reacties die met dat doel zijn ontworpen worden grensreacties genoemd. Schoorl had er in 1907 reeds op gewezen dat de bedoeling van dergelijk onderzoek is de afwezigheid van een verontreiniging vast te stellen, niet om de kwantiteit van de verontreiniging te bepalen. De condities moeten nauwkeurig worden omschreven. Hij wees er eveneens op dat de grote overmaat van de te onderzoeken stof ten opzichte van een kleine verontreiniging, invloed kon uitoefenen op de uitkomst met tot wel 5- tot 15-voudige verschillen in gevoeligheid van de reactie in de ene of de andere stof⁵²². Hoeke rapporteerde soortgelijke bevindingen bij haar onderzoek naar grensreacties in onderscheiden nationale farmacopees⁵²³.

⁵²⁰ Schute, J.B., *Farmacapeutische analyse* (Rede) (Leiden: Universitaire pers 1965)

⁵²¹ Hoeke, M., "De betekenis van polymorfie voor de geneesmiddelenanalyse", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 935

⁵²² Schoorl, N., "De zuiverheidsreacties der Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 44 (1907) 121

⁵²³ Hoeke, M., "Over de betekenis van grensreacties op onzuiverheden", *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 630

8.5. Typerende voorbeelden

8.5.1. Inleiding

Om een indruk te geven van de aard van de voorschriften volgen hierna typerende voorbeelden en opgave van de soorten onderzoek met aantallen.

8.5.2. Voorbeelden van kwantitatieve bepalingen

Met een tweetal voorbeelden kan geïllustreerd worden wanneer en hoe kwantitatieve bepalingen werden ingezet. Ferrolactaat is niet alleen als eigen bereiding een mooi voorbeeld (zie het voorschrift in § 9.2.5.), het geeft de verfijning van de bepalingmethode weer. De bepalingmethode van mercuri-oxycyanide getuigt van vernuft bij de inzet van verschillende typen chemische reacties.

8.5.2.1. Ferrolactaat

Het voorbeeld van ferrolactaat geeft weer hoe het voorschrift voor de chemische bereiding in de apotheek veranderde in het voorschrift naar een ingekocht product. Op eigen bereidingen werd geen onderzoek uitgevoerd. De gedachte daarbij was dat de apotheker zelf verantwoordelijk was voor wat hij had bereid. Onderzoek naar ingekochte stoffen werd verricht om de eigen verantwoordelijk voor de kwaliteit te kunnen dragen voor alle in de apotheek aanwezige en te verstrekken stoffen en producten. Eerst rond 1960 vond de omslag in het denken plaats dat onderzoek naar eigen bereidingen deel uit maakt van een verantwoord kwaliteitsbeleid. Het bereidingsvoorschrift voor ferrolactaat uit 1851 wordt in § 9.2.5. beschreven.

De eerste drie uitgaven van de farmacopee schreven geen gehaltebepaling voor, de Vierde uitgave bevatte een gravimetrische bepaling van het ijzergehalte, de Vijfde uitgave voerde voor het eerst een jodometrische bepaling in, de Zesde uitgave koos voor de methode met ceriumsulfaat als oxidatiemiddel. Deze beide laatstgenoemde voorschriften luiden:

NP5: Ferrolactaat wordt met permanganaat-reagens, niet als titrans, behandeld, waarbij de melkzuurrest van ferrolactaat wordt geoxideerd tot koolzuur en water en ijzer tot de driewaardig vorm ferri. Het ijzer is daarmee een oxiderend agens geworden en laat jodium ontstaan uit een oplossing van kaliumjodide. Het gevormde jodium wordt getitreerd met volumetrisch thiosulfaat⁵²⁴.

NP6: Ferrolactaat wordt rechtstreeks getitreerd met volumetrisch cerisulfaat. Dat is mogelijk aangezien het vierwaardige cerium-ion wel het tweewaardige ijzer kan oxideren, maar niet de melkzuurrest tot koolzuur en water⁵²⁵.

⁵²⁴ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 276

⁵²⁵ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf¹1958), 278

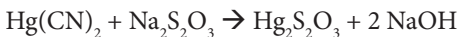
Cerisulfaat werd wegens de mildere oxidatieve eigenschappen als een aanwinst beschouwd en voor het eerst als volumetrische oplossing opgenomen in de Zesde uitgave.

8.5.2.2. *Mercuri-oxycyanide (NP5) = Hydrargyri-oxycyanidum (NP6)*

Een complexer voorbeeld, om aan te geven hoe ver de mogelijkheden van volumetrie waren opgerekt, is de gehaltesbepaling van mercuri-oxycyanide. Dit preparaat, als antisepticum in gebruik bij katheterisaties, werd in de tweede druk van de Vijfde uitgave in 1940 voor het eerst opgenomen. De Zesde uitgave had een identieke monografie. Het voorschrift voor de gehaltesbepaling is dat mercuri-oxycyanide met gelijke delen keukenzout onder verwarmen op een waterbad wordt opgelost in water:



Het bij deze reactie vrijkomende natriumhydroxide wordt getitreerd met volumetrisch zuur. Daarna wordt thiosulfaat toegevoegd, als reagens, niet als titrans.



Opnieuw komt natronloog vrij, dat verder wordt getitreerd met volumetrisch zuur. Jodometrie is niet mogelijk wegens verstoring van de kleur. Verwarming op een waterbad was een veiligheidsmaatregel, omdat de stof explosief is. Het bewaringsvoorschrift van de stof luidde derhalve: ‘voor de afsluiting der vaten mogen geen stoppen van glas, aardewerk of metaal worden gebruikt’⁵²⁶.

8.5.3. Alkaloïden

Eeuwenlang heeft het tot vaardigheden van de apotheker behoord om extracten van geneeskrachtige planten te maken. Aldus werden de medicinale eigenschappen van de plant geconcentreerd. (Voor de bereiding van extracten zie § 9.3.1.) Zowel van de simplicia als van de galenische bereidingen waren gehaltesbepalingen nodig.

In de tweede helft van de negentiende eeuw ontstond de praktijk om de werkzame stoffen, met name alkaloïden en glycosiden, in plantaardige simplicia kwantitatief te bepalen. Dergelijke stoffen oefenen een sterke werking uit en men beseftte dat de juiste dosering van belang is voor het gewenste effect. Een te lage dosering leidde niet tot de gewenste werking en een te hoge tot vergiftigingsverschijnselen. Voor elk simplex waren wel een of meer voorschriften van extracties in omloop, een situatie die tot verwarring aanleiding gaf. Standaardisatie

⁵²⁶ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf¹1958), 305

in een farmacopee werd daarmee noodzaak. Allereerst werd de extractiemethode vastgelegd, de volgende stap was om het gehalte van de werkzame bestanddelen na het bereidingsproces te bepalen. In § 7.3.4. werd reeds aangegeven dat Geerts en Verlaan in hun boeken aandacht schonken aan de bepaling van alkaloiden. Voor sterkwerkende geneesmiddelen werden hierover in 1902 van overheidswege internationale afspraken gemaakt (zie § 3.3.).

Het raamwerk van een voorschrift voor de kwantitatieve bepaling van alkaloiden in simplicia omvat tenminste twee stappen. De eerste stap bestaat uit het isoleren, liefst zo volledig mogelijk, van de werkzame bestanddelen uit het plantenmateriaal. Extractiemethoden zijn gebaseerd op drie eigenschappen van alkaloiden, ze hebben zwak alkalische eigenschappen, ze zijn oplosbaar in organische oplosmiddelen en ze zijn onoplosbaar in water, in zuur waterig milieu lossen alkaloiden wel op. Alkaloiden zijn in planten meestal niet als zodanig in vrije vorm aanwezig, maar gebonden aan plantenzuren, gevat binnen stevige plantaardige structuren. De procedure om deze stoffen te isoleren kent dan ook een aantal nogal rigoureuze ingrepen, zoals mechanische verfijning en behandeling met sterke chemicaliën. De ingrepen mogen evenwel niet zo krachtig zijn dat de werkzame bestanddelen aangetast raken. De tweede stap is om het verkregen bestanddeel te zuiveren en het gehalte ervan te bepalen, hetzij door wegen, hetzij door titratie. Wat betreft alkaloiden geschiedt dit op basis van het principe dat een zwakke base met een zuur geneutraliseerd wordt. Voor het uitvoeren van de titratie is vereist dat het alkaloid, dat niet of moeilijk oplosbaar is in water, met een organische oplosmiddel in oplossing wordt gebracht, liefst alcohol dat mengbaar is met water, eventueel ether of chloroform, beide niet mengbaar met water, onder voortdurend schudden. Het nadeel is dan wel dat een dergelijke titratie lastiger wordt en de nauwkeurigheid van de bepaling afneemt.

Van der Wielen becommentarieerde ruim dertig jaar later de eerste stap van de bepaling van alkaloiden in de Vijfde uitgave van de farmacopee uit 1926 als volgt⁵²⁷:

‘De alkaloidenbepalingen van de farmacopee, zowel voor grondstoffen als preparaten, zijn alle varianten op de methode van Keller uit 1893, waarbij de alkaloiden, door een of ander geschikt alkali in vrijheid worden gesteld, door een met water niet of slecht mengbare vloeistof worden uitgeschud, waarna een evenredig deel van de gebruikte uitschudvloeistof wordt verzameld. Deze aanpak is benaderend, want een groter of kleiner deel blijft aan de grondstof geadsorbeerd of niet uitgetrokken, en daarvan slechts een deel weer in aangezuurd water oplost.’ Hij waarschuwde dat het alkali het alkaloid niet mag aantasten, of er een verbinding doen ontstaan. Ether koos hij voorkeur als uitschudvloeistof, want die is scherper te scheiden van water.’

⁵²⁷ Wielen, P. van der, “De alkaloidenbepalingen der Pharmacopee” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, I:1927), 138-144

In 1893 had Keller een methode gepubliceerd die alle voornoemde stappen bevatte en veel navolging kreeg. Hier volgt de uitwerking van de tweede stap, namelijk de bepaling van het alkaloïde emetine in ipecacuanhawortel, ontleend aan referaten van diens artikel in het *Nederlandse Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie*⁵²⁸ en in de *Deutsche Apotheker Zeitung*⁵²⁹.

10 g zeer fijn, Ipecacuanha radix, bij 90–100 gr C gedroogd, poeder van Ipecacuanhawortel wordt in een droog flesje van 150 ml gebracht en overgoten met 40 g chloroform en 60 g ether en gedurende enige minuten goed geschud. Voegt men nu 10 g ammonia 10% toe, dan verzamelt zich na omschudden, het in de vloeistof verdeelde ipecacuanhapoeder als een neerslag op de bodem van het flesje en het emetine gaat in oplossing. Men schudt het mengsel gedurende een uur nu en dan sterk om, voegt dan nogmaals 5 g ammonia bij, waardoor het poeder tot een klomp samenpakt en het chloroform-ethermengsel volkomen helder wordt. Bijna de gehele hoeveelheid vloeistof 90–95 g, kan helder afgegoten worden. Men brengt 50 g der oplossing, overeenkomend met 5 g ipecacuanha, in een gewogen kolfje en destilleert de ether en de chloroform af. De rest behandelt men twee maal telkens met 10 ml ether en verdampt de ether. Na kortstondig drogen op het waterbad wordt gewogen. Tenslotte wordt het alkaloïde getitreerd door de rest in 0,1 N zoutzuur onder verwarmen op te lossen en met 0,01 N alkali terug te titreren, met hematoxyline als indicator.

De Duitse referent gaf een andere versie van Keller's titratievoorschrift dan de Nederlandse referent:

'De rest met het alkaloïde wordt opgelost in 10 ml absolute alcohol, waarna water wordt toegevoegd tot blijvende troebeling, daarna worden 1 à 2 druppels hematoxyline toegevoegd, waardoor het mengsel een violetrode kleur aanneemt. Dan volgt titratie met 0,1 N zoutzuur tot de kleur zuiver geel wordt.'

De beide versies van deze bepaling van emetine volgens Keller laten een opvallend verschil zien tussen de twee referenten over de titratiemethode. Dit verschil of deze 'fout?' is een voorbeeld van het verschil van mening over de bepaling van zwak-alkalische verbindingen tussen Nederlandse en buitenlandse deskundigen, dat bleef bestaan tot 1951 (*Internationale Pharmacopoe*) en 1967 (*Europese Farmacopoe*). Moet het werkzame bestanddeel zelf rechtstreeks worden getitreerd, of mag door berekening uit de terugtitratie op het verbruikte onwerkzame tegenion geconcludeerd worden tot het gehalte aan werkzame bestanddeel? Deze discussie bleef niet beperkt tot emetine maar raakte alle zwak-alkalische geneesmiddelen.

⁵²⁸ Referent E., "Waardebepaling van Radix Ipecacuanhae", *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 4 (1893) 117

⁵²⁹ Referent, (Ipecacuanha), *Repertorium der Pharmazie, Beilage zur Deutsche Apotheker Zeitung*, IV, nr 6 (10 Juni 1893)

Veel alkaloiden als base en als zout stonden eveneens in zuivere vorm beschreven. Het was wetenschappelijk omstreden om de titratie te richten op het onwerkzame tegenion. Farmacopee-commissies van veel andere landen kozen ervoor het gehalte van het alkaloid te bepalen na isolering van de base⁵³⁰. Die aanpak werd ook internationaal verkozen. De invoering van titratie in watervrij azijnzuur maakte definitief een einde aan deze discussie. In watervrij azijnzuur gedraagt het alkaloid zich als een sterke base en kan het nauwkeurig met een sterk zuur getitreerd worden. Tabel 8.5. geeft de beschreven stoffen en de beknopte weergave van de volumetrische methode.

8.5.4. Statistische informatie over farmacopeemonografieën

In deze paragraaf is allerlei statistische informatie verzameld om daarmee getalsmatig een beeld te geven van de verschuivingen in achtereenvolgende uitgaven. Tabel 8.4. is gebaseerd op de aantallen monografieën die in een bepaalde categorie kunnen worden ondergebracht. Het gaat daarbij om een betrouwbare indruk. Er zijn namelijk artikelen die in meer dan één categorie zijn onder te brengen. Een voorbeeld is zinkundecylenaat, zowel zink als undecyleenzuur hebben een eigen werking. Zink is een anorganische stof met een beschermende werking op de huid, undecyleenzuur is organische verbinding, een vetzuur

Tabel 8.4. Verschuivingen in het aandeel *in percentages* van de onderscheiden stofgroepen en preparaten in de farmacopees van 1851 tot 1966 (identiek aan tabel 2.3. onder § 2.5.1.)

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

Aantal N duidt op het totaal aan monografieën in de laatste druk van de uitgave.

⁵³⁰ Os, D. van, "De internationale Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 86 (1951) 685

Tabel 8.5. Kwantitatieve bepalingen van werkzame stoffen in plantaardige simplicia

	Vierde uitgave, tweede druk	Methode	Vijfde uitgave, tweede druk	Methode	Zesde uitgave, tweede druk	Methode
Aconitumknol	Geen		Alkaloid	Volu	Alkaloid	Volu
Belladonna-blad	Geen		Alkaloid	Volu	Alkaloid	Volu
Colazaad	Coffeine	Gravi	Coffeine	Gravi	Coffeine	Gravi
Colchicumzaad	Geen		Colchicine	Gravi	Colchicine	Volu
Derriswortel	Monografie afwezig		Monografie afwezig		Rotenon	Rotatie
Digitalisblad	Geen		Glycosiden	Biol	Glycosiden	Biol
Granaatbast	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu
Hennepkruid, Indisch	Hars	Gravi	Hars	Gravi	Hars	Gravi
Hydrastiswortel	Geen		Hydrastine	Gravi	Hydrastine	Gravi
Hyoscyamuskruid	Geen		Geen		Alkaloid	Volu
Ipecacuanhawortel	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Alkaloid	Volu
Jalappewortel	Hars	Gravi	Hars	Gravi	Hars	Gravi
Kinabast	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Alkaloid	Volu
Lobeliakruid	Geen		Alkaloïden	Gravi	Lobeline	Volu
Moederkoorn	Geen		Geen		Alkaloid	Spectr
Mosterzaad (zwart)	Sulfo-verbinding	Gravi	Sulfo-verbinding	Gravi	Sulfo-verbinding	Gravi
Opium	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu
Podofylumwortel	Podofyllinetoxine	Gravi	Podofyllinetoxine	Gravi	Podofyllotoxine	Gravi
Ratanhiawortel	Geen		Geen		Geen	
Saffraan	Kleurstof	Color	Kleurstof	Color	Kleurstof	Color
Scillabul	Geen		Geen		Geen	
Spaanse Vlieg	Cantharidine	Gravi	Cantharidine	Gravi	Cantharidine	Gravi
Stramoniumkruid	Geen		Geen		Hyoscyamine	Volu
Strychnoszaad	Alkaloïden	Volu	Alkaloïden	Volu	Strychnine	Volu
Varenwortel	Geen		Geen		Filicine	Gravi
Zoethoutwortel	Glycyrrizine	Gravi	Glycyrrizine	Gravi	Glycyrrizine	Gravi

+ invoering gehalteebeoordeling vluchtige olie voor 20 andere simplicia (NP6-1, p.32-33) (NP6-2, p.72-73)

gravi = gravimetrisch; volu = volumetrisch; color = colorimetrisch

met een schimmeldodende werking⁵³¹. Undecyleenzuur is een chemische bewerking van een vetzuur uit ricinusolie, ook wel wonderolie genoemd. Het uitdrukken van getallen in percentages is in een dergelijke situatie geschikter dan het geven van absolute aantallen.

Het aandeel van onderscheiden stofgroepen varieerde in de achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee. Het aandeel van synthetische geneesmiddelen, zie kolommen in groep 3, steeg sterk van 1 naar 25 pct en die van de stoffen uit de natuur, (groep 2), van 7 tot 16 pct. Afname is te zien van het aandeel van plant en delen van planten (groep 4), van 22 naar 10 pct, plantaardige producten (groep 5) gaan van 12 naar 8 pct. Het percentage galenische bereidingen (groep 7) daalde gestaag van 14 naar 8, die van farmaceutische bereidingen (groep 9) bleek lang rond de 26 pct, maar daalde in de Zesde uitgave plotsklaps naar 15 pct.

Een volgende telling heeft betrekking op het onderzoek dat op 26 plantaardige simplicia werd uitgevoerd in de Vierde, Vijfde en Zesde uitgave, steeds de tweede druk. Tabel 8.5. geeft het werkzame bestanddeel waarop het onderzoek zich richtte en tabel 8.6. het resultaat van de telling.

De gele kleur van saffraan wordt gemeten tegen standaard kaliumbichromaat, alkaloiden uit moederkoorn worden spectrofotometrisch bepaald en rotenon in derriswortel met rotatie.

Op 20 simplicia met vluchtige olie werd in de Zesde uitgave eveneens een standaard bepaling op vluchtige olie uitgevoerd.

Uit tabel 8.6 blijkt dat het aantal plantaardige simplicia waarop geen gehaltebepaling werd uitgevoerd sterk afnam. De aantallen gravimetrische en volumetrische bepalingen zijn in dezelfde orde van grootte. Nieuwe onderzoeksmethoden maakten een begin.

Tabel 8.6. Aantallen gehaltebepalingen in plantaardige simplicia opgenomen in tabel 8.5.

Aantallen	NP4	NP5	NF6
Gehaltebepaling	1915	1940	1966
Zonder	11	6	3
Gravimetrisch	7	10	9
Volumetrisch	5	7	11
Colorimetrisch	1	1	1
Spectrofotometrisch			1
Biologisch		1	1
<i>Aantal beschreven simplicia</i>	24	25	26

⁵³¹ Sweetman, S.C., *Martindale's extra Pharmacopoeia* (London: The Pharmaceutical Press ³³2002) 395-3

Uit de plantaardige zelfstandigheden werden galenische preparaten, vooral extracten en tincturen bereid. Tabel 8.7 geeft inzicht in alkaloïde-bevattende galenische preparaten in de vierde *Nederlandsche Pharmacopee* die voorzien waren van een gehalteebeeping en de gevolgde methode.

Tabel 8.7. Gehalteebeepingen van alkaloïden in galenica in NP4-I (1905)

<i>Simplicia</i>	<i>Methode</i>
Colazaad	Gravimetrisch
Granaatbast	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Ipecacuanhawortel	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Kinabast	Titratie in gelijke delen water en spiritus
Opium	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Strychnoszaad	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
<i>Galenica</i>	<i>Methode</i>
Aconitumtinctuur	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Belladonna-extract	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Granaatbastextract	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Hydrastisextract, vloeibaar	Gravimetrisch
Kina-extract	Titratie in gelijke delen water en spiritus
Kina-extract, vloeibaar	Titratie in gelijke delen water en spiritus
Opiumextract	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Opiumpoeder, samengesteld	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Opiumtinctuur	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Strychnosextract	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Strychnostinctuur	Terugtitratie van overmaat zuur met alkali
Overige gehalteebeepingen in simplicia	
Cantharidine in Spaanse Vlieg	Gravimetrisch
Podofylline	Gravimetrisch
Schildklierpoeder	Jodiumgehalte

Er waren in de genoemde uitgave eveneens gehalteebeepingen van preparaten met andere werkzame bestanddelen dan alkaloïden: cantharidine in Spaanse Vlieg: gravimetrisch; podofylline: gravimetrisch; schildklierpoeder: jodiumgehalte. Deze uitgave kende ook monografieën met gehaltee-eisen zonder een bepalingsmethode, zoals voor kininezouten. Opvallend is de titratie van kina-extracten in water-spiritueus milieu, de eerste keer dat dit medium werd toegepast in een Nederlandse farmacopee.

Om de ontwikkeling in de volumetrie te tonen, volgt het overzicht van de gehalteebeepingen van zuivere alkaloïden- en zouten, opgenomen in de uitgaven van 1940 en 1966 (tabel 8.8.).

Tabel 8.8. Gehaltebepalingen van alkaloiden en -zouten in zuivere vorm in NP5-2 en NF6-2

Benaming	NP5-2 (1940)	Oplosmiddelen	NF6-2 (1966)
Atropinesulfaat	Met alkali op sulfaat	Met toevoeging van chloroform	Uitgeschudde base opl in zuur en terugtitreren (nagenoeg) identiek aan NP5-2
Cocainehydrochloride	Met alkali op chloride	In water en spiritus 1:3	(nagenoeg) identiek aan NP5-2
Codeïnehydrochloride	Met alkali op chloride	In gelijke delen water en spiritus	Met zuur in spiritus en water 1:10
Efedrine	Geen monografie		(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Efedrinehydrochloride	Met zilver op chloride	In water	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Emetinehydrochloride	Met alkali op chloride	Met toevoeging van chloroform	Geen monografie
Ethylhydrocupreïnehydrochloride	Met alkali op chloride	In spiritus en water 3:2	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Ethylmorphinehydrochloride	Met alkali op chloride	In spiritus en water 3:1	Geen monografie
Fysostigminesulfaat	Met alkali op chloride	Met toevoeging van chloroform	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Fysostigminesulfaat	Met alkali op sulfaat	Met toevoeging van chloroform	Geen monografie
Homatropinehydrobromide	Met alkali op bromide	In water	Met alkali op bromide en enig chloroform
Kinidinesulfaat	Met alkali op sulfaat	In sterke spiritus en chloroform 2:1	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Kinine	Terugtitratie met alkali	In sterke spiritus en zuur 1:4	Terugtitratie na oplossen in sterke spiritus
Kininebisulfaat	Geen monografie		Als kininesulfaat
Kinine-ethylcarbonaat	Geen monografie		Terugtitratie na oplossen in sterke spiritus
Kininehydrobromide	Geen monografie		Met alkali op bromide in sterke spiritus
Kininehydrochloride	Met alkali op chloride	In water	Geen monografie
Kininesulfaat	Met alkali op sulfaat	In sterke spiritus en chloroform 2:1	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Kininetannaat	Terugtitratie met alkali	In sterke spiritus + zuur 1:4 na splitsing	Geen monografie
Morfinehydrochloride	Met alkali op chloride	In water onder krachtig schudden	Als NP-5 met toevoeging van chloroform
Narceïnehydrochloride	Met alkali op chloride	In kokend water met 1 g NaCl	Geen gehaltebepaling
Narcotinehydrochloride	Met alkali op chloride	In gelijke delen water en spiritus	Meer spiritus, verder identiek aan NP5-2,
Papaverinehydrochloride	Met alkali op chloride	In warm, neutraal water	In gelijke delen water en spiritus
Pilocarpinehydrochloride	Met alkali op chloride	In sterke spiritus en water 2:3	In 2 ml water, 4 ml spiritus, 8 ml chloroform
Pilocarpinenitraat	Met alkali op nitraat	In sterke spiritus en water 2:3	In 2 ml water, 4 ml spiritus, 8 ml chloroform
Scopolaminehydrobromide	Met alkali op bromide	Met toevoeging van chloroform	(Nagenoeg) identiek aan NP5-2
Strychninenitraat	Met alkali op nitraat	In water	In ruim water en chloroform 4:1
Thebainehydrochloride	Met alkali op chloride	In gelijke delen water en spiritus	Als NP-5, met water en spiritus 3:1
Tropacocainehydrochloride			Geen monografie

In de Vierde uitgave hebben alleen ethylmorphinehydrochloride en tropacocainehydrochloride een kwantitatieve bepaling, in beide gevallen in water en chloroform als medium.

Deze opsomming laat zien dat de volumetrische bepaling bericht was op het onwerkzame tegen-ion van het alkaloidzout, alsmede het gebruik van organische oplosmiddelen. Ook de bepalingen van zwak-alkalische synthetische geneesmiddelen (zie tabel 8.9.) toonden hetzelfde beeld, namelijk dat in het geval van een base-zuurrest-verbinding de bepaling veelal plaats vond op de onwerkzame zuurrest en niet op het werkzame bestanddeel, de base. Dat gaf discussie met farmacopee-autoriteiten van andere landen, die, ondanks grotere bewerkelijkheid, om principiële redenen kozen voor de bepaling van het actieve principe⁵³².

Tabel 8.9. Gehaltebepaling van zwak-alkalische, synthetische geneesmiddelen in NF6-2

Amfetaminesulfaat	Blokkade aminogroep met formaldehyde, titratie met alkali
Dexamfetaminesulfaat	Blokkade aminogroep met formaldehyde, titratie met alkali
Difenhydraminehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Fenothiazine	Geen gehaltebepaling
Fenylefrinehydrochloride	Na toevoegen kaliumbromide titreren met kaliumbromaat
Histaminefosfaat	Geen gehaltebepaling
Hydrocodonbitartraat	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Hydrocodonhydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Isoprenalinesulfaat	Geen gehaltebepaling
Lidocainehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Methylamfetaminehydrochloride	Titratie met zilvernitraat op chloride
Nafazolinenitraat	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Neostigminebromide	Destillatie van base, opvangen in zuur, terugtitratie
Neostigminemethylsulfaat	Destillatie van base, opvangen in zuur, terugtitratie
Oxychinolinesulfaat	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Pethidinehydrochloride	Titratie met zilvernitraat op chloride
Piperazine-adipaat	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Procainehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Pyranisaminehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Tetracainehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Trihexyfenidolhydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden
Tripelennaminehydrochloride	(Nagenoeg) gelijk aan bepaling van alkaloiden

De Zesde uitgave bevatte ook monografieën van alkaloiden en zouten ervan die niet in eerdere uitgaven waren opgenomen. Te noemen zijn: arecoline hydrobromide (voor veterinair gebruik), lobeline hydrochloride, ergotaminetartraat en ergometrinemaleaat. De bepaling van het gehalte van arecoline week niet af van het patroon hierboven geschetst; lobeline kreeg geen gehaltebepaling. Daarentegen toonde de analyse van de secale-alkaloiden een wezenlijk vernieuwende aanpak van de bepaling van het gehalte. Naast de specifieke rotaties

⁵³² Os, D. van, "De internationale Pharmacopee", *Pharmaceutisch Weekblad* 86 (1951) 685

van ergometrinemaleaat en ergotaminebase, werden nu ook de extincties bij een golflengte van 550 nm opgegeven van het derivaat van deze stoffen met dimethylaminobenzaldehyde⁵³³.

Als afsluiting van de paragraaf met statistische informatie volgt een samenvattende tabel met het overzicht van de aantallen kwantitatieve bepalingen in achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee (tabel 8.10.).

Uit de tabellen met getallen blijkt dat het aantal bepalingen in de loop van de twintigste-eeuwse uitgaven een sterke toename vertoonde, ook het assortiment bepalingen en de complexiteit ervan nam toe. Biologische meetmethoden werden opgenomen, maar konden niet in de apotheek worden uitgevoerd. Instrumentele analysemethoden werden, op een enkele uitzondering na, evenmin opgenomen in de farmacopee. Daarentegen vonden relatief eenvoudige complexometrische titraties opvallend genoeg nog geen ingang.

Het meest indrukwekkend is de toename van het kwantitatieve onderzoek in de achtereenvolgende uitgaven, van 1 pct naar 60 pct van de monografieën. Zelfs bij vergelijking van de uitgaven van 1915 en 1966, een periode van vijftig jaar, is er nog een viervoudige toename waar te nemen.

Tabel 8.10. Aantallen en soorten kwantitatieve bepalingen in achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee

Soort methode	Principe	NA2	NP3	NP4	NP5	NF6
		1871	1889	1915	1940	1966
Fysische meetmethode	Draaiing; s.g.; spectrum				13	30
Gravimetrie	Wegen	3	20	28	46	54
Acidimetrie	Zuur-basereactie	-	4	18	42	87
Alkalimetrie	Zuur-basereactie	-	9	26	93	111
Bromometrie	Redox	-	-	-	14	34
Jodometrie	Redox	-	15	15	34	48
Permanganometrie	Redox	-	2	5	6	3
Mercurimetrie	Neerslag (complex)	-	1	1	1	9
Argentometrie	Neerslag (complex)	-	3	8	21	40
Cerimetrie	Redox	-	-	-	-	5
Biologische waardebepaling	Fysiologisch effect	-	1	1	8	19
Methoxy-bepaling						1
Totalen		3	55	102	278	441
Aandeel in totaal		< 1%	10%	15%	39%	60%
Op aantal monografieën		636	527	660	711	736

⁵³³ Volgens een naderhand aangebrachte verbetering in de tweede druk van de Zesde uitgave.

8.6. Samenvatting van het hoofdstuk onderzoek van geneesmiddelen

Onder invloed van de wetenschappelijke vorderingen in de fysische en analytische scheikunde nam het onderzoek naar de kwaliteit van geneesmiddelen sterk toe. De achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee weerspiegelden dit in zo sterke mate dat de indruk kon ontstaan dat de farmacopee voornamelijk een analyseboek is. Bij de keuze van de methoden werd in rekening gehouden met faciliteiten van de apotheek. Gaandeweg bleek het onontkoombaar ook niet in de apotheek toepasbare methodieken in te voeren, zoals biologische waardebevestigingen. Het analytisch instrumentarium van de apotheek bleef als regel beperkt tot balansen, oven voor de gravimetrie, microscoop, refractometer, polarimeter en glaswerk voor de volumetrie. Evenwel werden de beschikbare, eenvoudige hulpmiddelen op vernuftige wijze toegepast.

