



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

# 9. Bereiding van geneesmiddelen

## 9.1. Inleiding

Bereidingen vormen de kern van de farmacopee. Dat lijkt met de meerderheid aan monografieën die gaan over het onderzoek van geneesmiddelen een overschatting. Toch is het bereiden van geneesmiddelen en met name het formuleren van voorschriften ervoor van oudsher de reden om farmacopees te ontwerpen en bindend te verklaren. In dit hoofdstuk komen bereidingen vooral aan de orde om de ontwikkelingen in de wetenschap na te gaan van Nederlandse farmacopees uit de eerste helft van de negentiende tot halverwege de tweede helft van de twintigste eeuw.

De natuurwetenschappen die veel invloed hebben gehad op de artseneij**bereid**kunst zijn vooral de fysische chemie en wat betreft gesteriliseerde geneesmiddelen ook de microbiologie en de fysiologie. De betekenis van de fysische chemie voor het onderzoek van geneesmiddelen werd reeds belicht in voorgaande hoofdstukken. Voor bereidingen zijn vooral relevant de onderdelen osmose, colloïdchemie en grensvlakverschijnselen zoals adsorptie en oppervlaktespanning. Voor het steriliseren van geneesmiddelen komen daar nog bij thermodynamica en faseleer. Snelders<sup>534</sup> schreef in zijn artikel over de toepassing van de fysische scheikunde op de medische wetenschappen vooral over de betekenis voor de geneeskunde. Hij noemde daarbij het vele malen herdrukte leerboek van de Utrechtse hoogleraar Kruyt *Inleiding tot de fysische chemie, de kolloïdchemie in het bijzonder voor biologen en medici*<sup>535</sup>. Farmacie had hier zeker ook bij kunnen staan voor zover het om biofysische principes ging. De grondslagen van de analyse komen namelijk in het genoemde boek nauwelijks aan de orde. Voor het begrip van osmose en isotonie, evenals de ionenleer vormde het evenwel een prima inleiding. In 1926 verscheen de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*, ongeveer gelijktijdig met het voornoemde leerboek van Kruyt. Het boek kan dus goed dienen bij de vergelijking van de stand van de wetenschap en de voorschriften van de farmacopee.

In § 1.4.2. van dit proefschrift zijn drie typen bereidingen gedefinieerd. Onder scheikundige bereiding wordt verstaan de bewerking waarbij twee of meer stoffen bijeen

<sup>534</sup> Snelders, H.A.M., “De toepassing der fysische scheikunde in de medische wetenschappen”, *Gewina* 16 (1993) 18-35

<sup>535</sup> Kruyt, H.R., *Inleiding tot de fysische chemie, de kolloïdchemie in het bijzonder voor biologen en medici* (Amsterdam: Paris <sup>1</sup>1924, <sup>3</sup>1926)

worden gebracht om een reactie tussen de bestanddelen op gang te brengen met het doel een of meer nieuwe stoffen te laten ontstaan. In deze definitie zijn fysieke bewerkingen als isolering, zuivering, destillatie, verdunnen en oplossen inbegrepen. In de vroege uitgaven van de farmacopee stonden veel van dergelijke bereidingen beschreven, in latere ontbreken ze vrijwel geheel.

Farmaceutische bereidingen hebben niet tot doel nieuwe stoffen tot stand te brengen, maar een stabiel product samen te stellen in een vorm die geschikt is om in te nemen of toe te dienen aan de patiënt of gebruiker. Tussenproducten en halffabricaten vallen ook onder deze definitie. De term galenische bereiding wordt in navolging van Goddijn<sup>536</sup> gebruikt voor en beperkt tot het maken van extracten, tincturen e.d. van voornamelijk plantaardig materiaal. Monografieën van bereidingen die niet in een van de voorgaande groepen vallen, handelen over sera, orgaanpreparaten, zoals insuline, antibiotica, en door fermentatie verkregen stoffen zoals penicilline. Ook deze worden in het kort gerefereerd, niet zozeer om de methode van bereiding weer te geven, maar om de vraagstukken die verbonden zijn aan het beschrijven van biologische substraten met een onvoldoende bekende samenstelling in kaart te brengen.

Van elk type worden hierna één of meer monografieën nader beschouwd. Het doel van die beschouwing is allereerst na te gaan welke wetenschappelijke vorderingen waar te nemen zijn, vervolgens welke factoren het bereiden van geneesmiddelen hebben beïnvloed en tenslotte welke wezenlijke veranderingen zich hebben voorgedaan bij de bereiding van geneesmiddelen.

De volgende monografieën worden als vertegenwoordiger van hun type nader beschouwd.

Chemische monografieën:

- Water
- Antimoontrisulfide en -oxide
- Basisch bismutnitraat
- Ferrolactaat
- Blauwzuuroplossing

Galenische monografieën:

- Extracten

Farmaceutische monografieën:

- Steriele geneesmiddelen
- Tabletten
- Enkele hulpstoffen

---

<sup>536</sup> Goddijn, W.A., "Farmacognosie" in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie, zesde deel* (Amsterdam: ENSIE 1949), 606

## 9.2. Chemische monografieën

### 9.2.1. Algemeen

De twintigste-eeuwse uitgaven markeren het omslagpunt van de scheikundige bereiding in de apotheek naar inkoop van gereed product van chemische substanties. In de negentiende-eeuwse farmacopees nam het aantal dergelijke voorschriften af van ongeveer honderd tot minder dan twintig<sup>537</sup>. De navolgende tabel biedt nader inzicht over het verloop in de twintigste eeuw. In de Vierde uitgave stonden 14, in de Vijfde uitgave 8 scheikundige bereidingen. In de Zesde uitgave waren geen scheikundige bereidingen opgenomen.

Tabel 9.1. Anorganisch-chemische bereidingen in NP4, NP5 en NF6

Benaming	NP4-2	NP5-2	NF6-2
Aluminiumacetotartraat	B	N	N
Basisch bismutnitraat, niet uitgewassen	B	N	N
Basisch bismutnitraat, uitgewassen	B	S	S
Bruismagnesia	B	B	S
Calciumfosfaat	B	S	S
Fowler's vloeistof (arsenigzuur)	B	B	O
Ferripyrofosfaat met ammoniumcitraat	B	B	N
Ferri- en ammoniumchloride	B	B	S
Ferri- met ammoniumcitraat	N	B	S
Geel mercurioxide	B	B	S
Mercuri-ammoniumchloride	B	B	S
Mercuriodide	B	S	N
Staalpoeder (Crocus martis)	B	B	N
Uitgedroogd kaliumaluminiumsulfaat	B	S	N
Verduunningen van zuren en logen	B	O	O

(B=bereiding; S=stofbeschrijving; O=oplossing beschreven; N=niet opgenomen)

### 9.2.2. Water

Water is de belangrijkste stof in de natuur en naar het lijkt overvloedig voorhanden. Voor het bereiden van geneesmiddelen moet water aan een bepaalde, voldoende zuivere, kwaliteit voldoen, die juist niet zonder meer beschikbaar is. Heden ten dage wordt water voor de bereiding van geneesmiddelen verkregen door destillatie, demineralisatie of omgekeerde osmose. In 1851 schreven de samenstellers van de *Nederlandsche Apotheek* over water voor farmaceutisch gebruik:

‘Men neme: Regenwater, zoo veel als noodig is. Hale dit over, op eenen behoorlijken graad van warmte, en zette dit voort, tot dat bijna de geheele hoeveelheid in dampen

<sup>537</sup> Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 148

is opgeheven; men verzamele deze en verdigte ze door het aanwenden, van koude in dier voege, dat met dezelve geen vreemde lichamen kunnen worden vermengd en drage tegelijk zorg dat het eerste gedeelte van het opgevangene water, ten bedrage van het achtste gedeelte der hoeveelheid regenwater, die aangewend is geworden, worde weggeworpen. Tot artsensijbereidkundig gebruik moet het aldus gezuiverde water geheel onzijdig zijn, helder, kleurloos, reukeloos en smakeloos, en na uitdampen niets overlaten; (. . .) lichamen, die verwantschap tot het koolzuur bezitten, behoort het water over kalk te zijn overgehaald, ten einde alle koolzuur uit hetzelfde te verwijderen. Door lang voortgezette koking kan zelfs de dampkringslucht uit hetzelfde verdreven worden. Indien het regenwater ammonia bevat, hetgeen dikwijls plaats heeft, moet hetzelfde, bijaldien dit schadelijk zou kunnen zijn, door het met een weinig zwavelzuur over te halen, daarvan bevrijd worden<sup>538</sup>.

Water wordt in deze farmacopee als chemisch zuivere stof gedefinieerd en, consequent volgens de systematiek van de indeling van deze uitgave van de farmacopee, beschreven bij de samengestelde stoffen, namelijk bestaande uit waterstof en zuurstof, onder de paragraaf oxiden. Om het verschil met gewoon water aan te geven is de titel van deze monografie ‘gezuiverd water’, met als synoniemen ‘overgehaald water’, ‘aqua depurata’ en ‘aqua destillata’.

Het valt op dat de bewerking tot gezuiverd water begint bij regenwater. In die tijd bestond er geen waterleiding. Amsterdam was de eerste stad die een, door particuliere actie ontstane, waterleiding kreeg. Rotterdam had in 1875 de primeur van een waterleiding die door de gemeentelijke overheid werd geëxploiteerd<sup>539</sup>. Na 1880 nam de belangstelling van gemeenten voor een drinkwatervoorziening sterk toe, bijvoorbeeld Gouda in 1883<sup>540</sup>.

Voor die tijd werd water opgepompt uit grondwater, geschept uit oppervlaktewater, grachten en sloten, of via goten opgevangen in de regenton. Geen van deze soorten water was zonder risico voor de gezondheid. Aan het gebruik van regenwater kleefde relatief gezien de minste problemen, maar door de opvang via loden goten, loste er met koolzuurrijk water, aantoonbare sporen lood in op<sup>541</sup>. Bronwater stond goed aangeschreven, denk aan het brouwen van bier, maar water uit de veelal sterk verontreinigde sloten en grachten was een bron van onheil<sup>542</sup>.

De Tweede uitgave van de farmacopee uit 1871 beschreef twee kwaliteiten van water. De korte monografie over ‘gewoon water’ (Aqua communis) bevat de volgende tekst:

<sup>538</sup> *Nederlandsche Apotheek* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 240

<sup>539</sup> Lintsen, H.W. (red.), *Geschiedenis van de techniek in Nederland. De wording van moderne samenleving 1800-1890 I* (Zutphen: Walburg Pers 1992), 30

<sup>540</sup> Timmer, H., “Drinkwater in Gouda tot 1945”, *Tidings* (2017) 114-126

<sup>541</sup> Lintsen, H.W. (red.), *Geschiedenis van de techniek in Nederland. De wording van moderne samenleving 1800-1890 III* (Zutphen: Walburg Pers 1993), 214

<sup>542</sup> Bruggemans, K., “Water, bron van leven en dood”, *MENS* (april 1993) 3-11

‘Regenwater- of rivierwater, dat volkomen helder, kleur-, reuk- en smakeloos is. Door zwavelwaterstof of zwavelwaterstof-zwavelammonium mag het niet troebel of gekleurd worden.’

De extra reactie was bedoeld om lood en andere schadelijke metalen uit te sluiten. Daarnaast stond ‘gedestilleerd water’ beschreven. Aan de destillatie moest een chemische bewerking van gewoon water met kaliumpermanganaat en aluinaarde voorafgaan. Het daarna door destillatie verkregen water moest met chemische reacties onderzocht worden op de afwezigheid van verontreinigingen.

In 1889 verscheen de Derde uitgave die beschreef dat gewoon water afkomstig is uit regenwater, water van openbare drinkwaterleidingen en water van andere oorsprong. Dit laatste water alleen voor zover het aan met chemische reacties vast te stellen eisen voldeed. Alle waterkwaliteiten moesten daarnaast ook nog aan een reeks eisen voldoen, die nader omschreven werden.

De redactie van het *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie*, vermoedelijk Wefers Bettink, leverde in 1890 commentaar op de nieuwe monografie van ‘Gewoon water’<sup>543</sup>:

*Aqua communis.*

‘Men had kunnen volstaan de eischen van zuiverheid op te geven; want waarom het gebruik van regenwater met een ammoniakgehalte, en leidingwater van meer dan 500 milligram vaste stof per liter wel toegelaten wordt, daarentegen zuiver bronwater (het water uit diepere aardlagen bevat dikwijls een spoor  $\text{NH}_3$ , maar kan overigens van uitstekende hoedanigheid zijn) met eenzelfde gehalte aan vaste stoffen geweerd moet worden, is ons niet recht duidelijk.’

‘De eisch van ‘zacht water’ (regen- of rivierwater Ed. II) wordt niet meer streng vastgehouden, want ook leidingwater kan hard zijn; daarentegen is die omtrent een gehalte aan organische stoffen veel scherper, terwijl een zeer gevoelige reactie wordt opgegeven om zware metalen aan te wijzen.’

De auteur zag zich op zijn wenken bediend, want bij ‘gedestilleerd water’ was geen bereidingsmethode meer beschreven. De monografie vermeldde slechts reacties ter vaststelling van de kwaliteit. Wel is het opmerkelijk aan het einde van deze monografie het volgende voorschrift te lezen: ‘Ter bereiding van oplossingen voor subcutane injectiën, worde het Water telkens vooraf gekookt.’ De redacteur Wefers Bettink (?) gaf als commentaar op dit voorschrift:

‘Stelt men den eisch dat ter bereiding van oplossingen voor subcutane injectiën, het water telkens vooraf worde gekookt, dan zou ook voorgeschreven moeten zijn dat

<sup>543</sup> Redacteur, “Aqua communis”, *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 23 (1890) 5

zulke oplossingen moeten afgeleverd worden in glazen stopflesschen, die gedurende zekeren tijd bij 100° zijn verhit.’

Deze zinsnede en het commentaar erop krijgen nadere aandacht bij de bespreking van de algemene monografie over gesteriliseerde geneesmiddelen.

Van der Burg, lid van de farmacopee-commissie, reageerde in het *Pharmaceutisch Weekblad*<sup>544</sup> als volgt op de kritiek van zijn vakbroeder:

‘*Aqua communis*. Waarom het gebruik van regenwater met een ammoniakgehalte en waarom leidingwater met meer dan 500 mG. vaste stof per Liter wel toegelaten wordt, daarentegen zuiver bronwater met eenzelfde gehalte aan vaste stoffen geweerd moet worden, is der Redactie niet recht duidelijk. Ook het artikel „*Aqua communis*” heeft der Commissie veel zorg en moeite veroorzaakt en tot telkens gewijzigde redactien aanleiding gegeven; met tal van overwegingen moest rekening gehouden worden en wel allereerst met de verschillende soorten van drinkwater, die in ons land gebruikt worden, daar deze toch in de voornaamste plaats voor het gebruik als gewoon water in aanmerking zouden komen. Terwijl men in Zeeland nog hoofdzakelijk van regenwater en in sommige hoofdplaatsen van leidingwater — afwisselende tusschen duin-, rivier- en meerwater — gebruik maakt, zijn het elders welputten en ook wateren van verdachten oorsprong die in de vereischte behoefte voorzien. Regenwater dat met zorg is opgevangen en met geen metalen in aanraking was, is in den regel vrij zuiver. Komt er al eenige ammonia in voor, die hoeveelheid zal toch gering en niet van dien verdachten oorsprong zijn, welke aan het water, dat met den bodem in aanraking kwam, zijn ammoniagehalte mededeelt.

*Leidingwateren* zijn meestal vooraf en herhaaldelijk zoowel kwalitatief als quantitatief onderzocht, alvorens er de keuze toe bepaald werd. In die onderzoekingen heeft men reeds zekere waarborgen voor de deugdelijkheid vooral ook, omdat bij de beoordeeling der meerdere of mindere geschiktheid voor het beoogde doel, bepaling van vaste stof en ammonia belangrijke factoren zijn.

Gewoonlijk zal ook leidingwater, zoo al dan toch slechts sporen ammonia en minder dan 500 milligr. vaste stof p/L. bevatten. Met, de overige watersoorten, als drinkwater in gebruik, is het geheel anders gesteld; de samenstelling dezer loopt zeer uiteen, zoodat het noodzakelijk werd geoordeeld, wilde men ook deze als *Aqua communis* in de apotheek gebruiken, voor ammoniagehalte en vaste stoffen zekere grenzen te stellen, zoodat men dus niet zijn toevlucht zoude nemen tot het eerste het beste put- of welwater dat onder het bereik lag. Men had kunnen volstaan, zegt de Redactie, met alleen de eischen van zuiverheid op te geven. De Pharmacopee heeft het voorzichtiger geoordeeld dit niet te doen, inzonderheid met het oog op leidingwater, waarvan het

---

<sup>544</sup> Burg, A.E. van der, “Opmerkingen omtrent de kritiek op de Nederlandsche Pharmacopee 3<sup>e</sup> uitgave door het Nederlandsche Tijdschrift voor Pharmacie enz.,” *Pharmaceutisch Weekblad* 26 (1890), nr. 40 bijvoegsel



gehalte aan vaste stoffen door bijzondere omstandigheden, z. a. b. v. in Friesland door den verschillenden stand van het boezemwater, den gestelden grens een enkele maal zoude kunnen overschrijden, en het toch niet aangaat, in dit geval het gebruik van een ander water als „Aqua communis” te verlangen. Als regel toe te laten een water dat meer dan 500 m.G. per Liter bevat, zoude, ook met het oog op het gebruik van aqua communis ter extract-bereiding, minder wenschelijk zijn.

*Aqua destillata.* Nu de eisch gesteld is, dat ter bereiding van oplossingen voor subcutane injectiën, het water telkens vooraf moet gekookt worden, meent de Redactie, dat dan ook zoude moeten voorgeschreven zijn, dat zulke oplossingen moeten afgeleverd worden in glazen stopflesschen die gedurende zekeren, tijd bij 100° zijn verhit. Ook al ware dit voorgeschreven, dan nog had men geen absolute zekerheid dat zich geen lagere organismen in de oplossing zouden ontwikkelen; voor dit doel zoude men heel wat strenger eischen moeten stellen, die in de praktijk belangrijke bezwaren zouden ontmoeten. 't Is juist weder met die praktijk, dat men moet te rade gaan en bedenken de waarheid der spreuk: „Le mieux est l'ennemi du bien”. Worden ook kurk en fleschje vooraf met het kokend water in, aanraking gebracht en omgespoeld, dan zal de deugdelijkheid der oplossing stellig van véél langer duur zijn, dan z. i. die thans wordt afgeleverd<sup>545</sup>.

Met ingang van de Vierde uitgave vond een kleine maar belangrijke wijziging plaats. De titel van de monografie die eerder 'Gedestilleerd Water' werd genoemd, kreeg de naam 'Water'. De benaming van 'Aqua destillata' werd op overeenkomstige wijze omgezet in 'Aqua'<sup>546</sup>. Het te gebruiken water voor de bereiding voor geneesmiddelen werd derhalve als regel door destillatie verkregen water.

Van der Wielen gaf daarop in 1933 als toelichting in zijn leerboek Schröder-van der Wielen, dat water liefst gedestilleerd moet zijn om chemische reacties in bereidingen te vermijden<sup>547</sup>. Gewoon water bleef overigens wel beschreven in alle volgende uitgaven, met een verwijzing naar leiding- en drinkwater, aangevuld met enkele reacties om de kwaliteit te vast te stellen. Bereidingsmethoden werden niet meer vermeld. Toch werden de bereidingswijze in de jaren na de Tweede Wereldoorlog weer actueel. Naast destillatie kwamen demineralisatie en omgekeerde osmose in zwang. De Zesde uitgave beschreef de kwaliteit van water uitsluitend in chemische termen. Dat leek toepassing bij de bereiding van gesteriliseerde geneesmiddelen mogelijk te maken. Met name omgekeerde osmose, gevolgd door diepte- en membraanfiltratie, werd voor de bereiding van water in de grootfabricage, om reden van energiebesparing en ruimte, reeds toegepast. Niet-Europese farmacopees

<sup>545</sup> Deze gedachtewisseling is om twee redenen uitvoerig weergegeven, allereerst om regionale verschillen in de watervoorziening te illustreren, daarnaast ook omdat het een van de zeldzame momenten was dat een commissielid reageerde op commentaar van buiten de commissie.

<sup>546</sup> *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 40

<sup>547</sup> Schröder, M.J., P. van der Wielen, *Leerboek der recepteerkunde* (Groningen: Wolters <sup>8</sup>1933), 494, 569

stonden het gebruik ervan wel toe, onder het stellen van officiële eisen van Good Manufacturing Practice. In hoeverre de genoemde nieuwe technieken toelaatbaar waren voor de bereiding van steriele geneesmiddelen bleef echter wel een strijdpunt. De Achtste uitgave uit 1978 definieerde een aparte kwaliteit van water voor dit doel in een aparte monografie ‘water voor injecties’, bereid door destillatie. Verbonden aan dit technische vraagstuk werd de vraag naar de wettelijke handhaafbaarheid van farmacopee-eisen, die inmiddels ook voor de industrie golden, weer actueel. Zoals in § 3.2. is beschreven had de Nederlandse wetgeving daar lange tijd niet adequaat in voorzien.

### 9.2.3. Antimoonsulfide en -oxide

Het belang van deze chemische, destijds in de apotheek bereide, stof is thans nihil, maar was in het verleden inzet van nauwgezette overheidsvoorschriften en toezicht van artsen bij het bereidingswerk van apothekers. Om historische redenen kan een dergelijke stof daarom niet ontbreken in een hoofdstuk over bereidingen. Het is namelijk een voorbeeld van chemische bereidingen met droge hitte, niet met water, die toentertijd in meerderheid voorkwamen. Rakhorst beschreef hoe in 1747 deze stof, onder de naam Kermes minerale op recept van enkele artsen, die in afwijking van de bestaande afspraak het voorschrift van Gaubius volgden, in Den Haag leidde tot een hooglopend conflict tussen artsen en apothekers<sup>548</sup>. Antimoonverbindingen zijn wegens hun prikkelende werking op slijmvliezen volgens Stokvis<sup>549</sup> in gebruik geweest als braakmiddel, maar wegens giftigheid uit het geneesmiddelenarsenaal verdwenen.

De *Nederlandsche Apotheek* van 1851 beschreef de bereiding, samengevat, als volgt:

‘Zuiver antimoon en zwavel na verfijnen en mengen in een gloeiende kroes samensmelten, daarna enig droog keukenzout toevoegen en verder gaan met samensmelten. Na bekoelen wordt het gevormde antimoonsulfide afgezonderd van het restant van metallisch antimoon. Daarna wordt droog natriumcarbonaat toegevoegd, gemengd met het antimoonsulfide, gegloeid in een Hessische kroes tot smelting optreedt. De geheel gesmolten massa wordt uitgegoten in een stenen mortier en na bekoelen tot poeder verwreven. Daarna wordt een uur lang gekookt met een oplossing van soda, waardoor zich een rood poeder, de kermes, afscheidt, dat wordt afgefilterd. Deze bewerking wordt een aantal keren herhaald. Het verkregen poeder moet in glazen, zwarte flessen worden bewaard<sup>550</sup>.’

<sup>548</sup> Rakhorst, W., *Kermes minerale, conflictstof voor apothekers en medicinae doctores in Den Haag (1747)* (Scriptie) (Amsterdam: Repositorium Vrije Universiteit 2010)

<sup>549</sup> Stokvis, B.J., *Voordrachten over geneesmiddelen* (Haarlem: Erven Bohn <sup>3</sup>1906), II, 103

<sup>550</sup> *Nederlandsche Apotheek* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 268

De Tweede uitgave nam dit preparaat eveneens op met een ongeveer gelijke bereidingswijze. Daarna werd het middel kennelijk obsoleet verklaard en verdween het uit de farmacopee.

#### 9.2.4. Basisch bismutnitraat

In tegenstelling tot de voorgaande antimoonverbinding is de bereiding van basisch bismutnitraat een goed voorbeeld van een chemische reactie in waterig milieu<sup>551</sup>. Het preparaat was een veel gebruikt middel bij maagkwalen. De monografieën vertoonden een sterk verloop van inhoud met uiteenlopende bereidingswijzen. In de twintigste eeuw veranderden ze in een voorschrift voor onderzoek in plaats van bereiding. Dit geneesmiddel is in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee van een monografie voorzien, en leent zich daarom voor bespreking (zie § 10.3).

#### 9.2.5. Ferrolactaat

De *Nederlandsche Apotheek* (1851) beschreef eveneens een bereidingsmethode die kenmerkend was voor een wat in die dagen een nieuwe aanpak genoemd mocht worden, een combinatie van gisting, een fermentatieproces, en chemische behandeling.

‘NA1: Men neme koemelk, welke zuur begint te worden, 24 delen; melksuiker één; ijzervijzel één deel; Men trekke deze gedurende eenige dagen op eene warmte van 30o – 40o, totdat er geen waterstofgas meer ontwikkeld wordt. Men voege er dan eene nieuwe hoeveelheid melksuiker bij en zette trekking voort, zolang er nog waterstof ontwijkt. Wanneer het ijzer bijna verdwenen is, onderhoude men de trekking, en doe het mengsel koken en zijge het nog kokend en zoo spoedig mogelijk door, zoodat men de vloeistof in eene flesch opvangt, welke onmiddellijk na de doorzijing toegesloten moet worden. Na de bekoeling ontstaan er kristallen, die gedurende vele dagen gevormd worden en zich afzetten. Men verzamele deze, wassche ze met water af, en drooge ze zoo snel mogelijk, op eene warme plaats, tusschen vloeipapier. Men beware ze in goed gesloten flesschen. Het melkzuur ijzeroxydule, op deze wijze bereid, is, hoewel niet zuiver, tot geneeskundig gebruik toch volkomen geschikt<sup>552</sup>’

Ferrolactaat<sup>553</sup> stond opgenomen in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee, in de Eerste uitgave (1851) met de bereidingswijze van het chemische preparaat. Verlaan<sup>554</sup> ging uitvoerig op deze bereiding in. Daaruit zou afgeleid mogen worden dat apothekers eind negentiende eeuw deze stof nog steeds zelf bereidden. Schoorl schreef in 1929 over dit geneesmiddel:

<sup>551</sup> Zie ook § 10.2. voor het analytisch onderzoek.

<sup>552</sup> *Nederlandsche Apotheek* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 404

<sup>553</sup> Zie § 8.5.2.1. voor de analyse van ferrolactaat.

<sup>554</sup> Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (’s-Gravenhage: IJkema I:1893), 479-482

‘Vroeger werd wel ferrolactaat gemaakt door wei aan melkzuurgisting te onderwerpen en de zure vloeistof met ijzerpoeder te laten reageren. Dit preparaat was verre van zuiver. Tegenwoordig verkrijgt men gemakkelijk een zuiverder preparaat door uit te gaan van technisch melkzuur en hierin ijzerpoeder op te lossen of door het met ferrocbonaat te neutraliseren<sup>555</sup>.’

De toelichting op het onderzoeksvoorschrift van ferrolactaat is te vinden in § 8.5.2..

### 9.2.6. Blauwzuuroplossing

In de Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1958) stond de bereiding van blauwzuur-oplossing beschreven, in de Vierde uitgave (1905) eveneens, maar als ‘verdund blauwzuur’, zonder bereidingsvoorschrift, in beide gevallen even sterk.

‘Blauwzuuroplossing bevat 2,00 pct waterstofcyanide (HCN, Mol Gew. 27,01) in water. Bereiding: Breng in een fractioneerkolf, welke voorzien is van een scheidtrechter en verbonden is aan een koeler, waarvan het uiteinde wordt geplaatst in ongeveer 50 ml Water<sup>556</sup>, 20 g, tot grof poeder gebracht, kaliumferrocyanide en 40 ml water. Voeg langzaam toe een bekoeld mengsel van 10 g Zwavelzuur en 10 ml Water. Verhit de kolf voorzichtig, totdat de inhoud nagenoeg droog is geworden. Bepaal het waterstofcyanidegehalte van het destillaat en verdun met een voldoende hoeveelheid Water<sup>557 558</sup>.’

De reden om deze chemische bereiding te beschrijven is allereerst om te tonen dat dit type ook nog in de Zesde uitgave voorkwam, zij het slechts in beperkte aantallen. Een ander voorbeeld had kunnen zijn de bereiding van Burowwater uit aluin en loodacetaat. Belangrijker motief om dit preparaat te uit te kiezen was dat de bereiding van cyaan houdende oplossingen de stoot gaf tot het kwantitatief-analytische onderzoek van geneesmiddelen. Een cyaan houdende oplossingen die reeds in de achttiende eeuw in zwang was Aqua Laurocerasi, laurierkerswater. Na de ontdekking van blauwzuur werd de oplossing ervan door Magendie beschreven in zijn ‘*Formulaire*’ (zie § 4.3.1.).

Hickel<sup>559</sup> schreef over de problemen met blauwzuur in Frankrijk in de jaren rond 1820 waar de therapie zeer populair was bij longaandoeningen. De oplossing was onwerkzaam

<sup>555</sup> Schoorl, N., “Lactas ferrosus” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 181-183

<sup>556</sup> Het voorschrift uit de NP6-1 schrijft water en zwavelzuur bewust met een hoofdletter. Het verwijst daarmee naar de desbetreffende monografie in de farmacopee.

<sup>557</sup> *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf, 1958), 522

<sup>558</sup> De hoofdletters van Water, Zwavelzuur en andere stofnamen in de lopende tekst beduiden dat deze stoffen voldoen aan de beschrijving van Water, Zwavelzuur, <Stofnaam> in de farmacopee.

<sup>559</sup> Hickel, E., *Arzneimittel-Standardisierung im 19. Jahrhundert in den Pharmakopöen Deutschlands, Frankreichs, Grossbritanniens und der Vereinigten Staaten von Nordamerika* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1973), 109-113

door onjuiste bereiding of bewaring of veroorzaakte vergiftiging door te sterk dosering. Al snel kwamen er in de Franse *Codex Medicus* van 1818 drie verschillende bereidingsvoorschriften. Sommige artsen volgden het voorschrift van Magendie met een lager gehalte aan blauwzuur. Het verschil in gehalte tussen de preparaten liep uiteen van 1 tot 5 pct. In 1828 overleden als gevolg van een misverstand tussen arts en apotheker in een Parijs ziekenhuis zeven patiënten, – na rapportage hierover bleken er veel meer slachtoffers in het land te zijn – maar het uitvoeren van gehaltebepalingen, die al in 1822 en 1826 waren gepubliceerd in de *Codex*, bleef om merkenrechtelijke redenen nog vijftig jaar achterwege. Handelspreparaten onder merknaam waren beschermd zodat de samenstelling onbekend bleef. Engeland en Pruisen reageerden daarentegen zeer snel met een officieel voorschrift door het gehalte op 2 pct vast te stellen. De Pruisische farmacopee uit 1827 nam voor de drie opgenomen blauwzuurpreparaten een gravimetrische gehaltebepaling op<sup>560</sup>. In Pruisen was de regel dat de gehalte-eis bindend was, de gehaltebepaling mocht naar professioneel inzicht van de apotheker gekozen worden, tenzij er de farmacopee een analyse-voorschrift gaf, dan was ook de methode bindend. Dat werkte in Pruisen weer remmend op de invoering van een volumetrische analyse, die pas in 1882 de verplichte gravimetrische methode verving. In Groot-Brittannië was de gravimetrische reeds in 1864 door een volumetrische vervangen. Daar bestond de gewoonte dat in plaats van het farmacopee-voorschrift, ook een andere analysemethode toegepast mocht worden<sup>561</sup>.

Vanaf het moment dat de blauwzuur-casus zich had voorgedaan werd het gangbaar om kwantitatieve analytische voorschriften op bereidingen met giftige stoffen op te stellen. Daar droeg ook de opkomst van de maatanalyse of volumetrische analyse toe bij, die praktisch hanteerbaarder was dan de gravimetrische analyse.

De uitgaven van Nederlandse farmacopees uit 1851, 1871 en 1889 kenden geen monografie van blauwzuuroplossing. Door de overeenkomst van Brussel uit 1902 inzake de unificatie van de samenstelling van sterk werkzame geneesmiddelen (zie § 3.3.) diende er ook een monografie van blauwzuuroplossing in de Nederlandse farmacopee te komen. Aldus geschiedde in de vierde met een onderzoekvoorschrift en in de Zesde uitgave met een bereidingsvoorschrift, in beide gevallen een 2 pct oplossing. In de Vijfde uitgave stond slechts een verwijzing naar de Brusselse afspraken<sup>562</sup>. Laurierskerswater met de vermelding F.I. stond wel in alle genoemde uitgaven met een kwantitatieve, argentometrische bepaling, nodig om het preparaat in te stellen op 1 promille blauwzuur.

<sup>560</sup> Schneider, W., *Geschichte der Pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972), 225-227

<sup>561</sup> Hickel, *ibidem*, 136-138

<sup>562</sup> *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave, tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij, 1940), XXVIII

### 9.3. Farmaceutische en galenische bereidingen

De commissie die de *Nederlandsche Apotheek* van 1851 samenstelde, hanteerde, anders dan alle volgende commissies, niet de alfabetische volgorde volgens de officiële Latijnse naam van stoffen en bereidingen, maar een indeling in drie hoofdafdelingen: I ‘Ruwe artsenijstoffen’, II ‘Scheikundige bereidingen’, III ‘Pharmaceutische bereidingen, gewoonlijk galenische genoemd.’ De inhoudsopgave uit de derde hoofdafdeling is hieronder ter illustratie weergegeven.

#### Inhoudsopgave ‘Pharmaceutische bereidingen’ in *Nederlandsche Apotheek* 1851

- III. Pharmaceutische geneesmiddelen, gewoonlijk Galenische genoemd
- A. Geneesmiddelen, die door enkel werktuigelijke bewerking worden bereid
- a. Zamengestelde poeders
  - b. Gezuiverde gomharsen
  - c. Vruchten-merg
  - d. Vette oliën
- B. Geneesmiddelen, welke door volkomene of gedeeltelijk oplossing bereid worden
- a. Oplossing door water
    - a1. Plantenslijm
    - a2. Plantenmelk
    - a3. Aftreksels en afkooksels
  - b. Oplossingen met azijn
  - c. Oplossingen door wijn
  - d. Oplossingen door wijngeest
  - e. Oplossing door aether
  - f. Oplossing door olie
- C. Geneesmiddelen, welke verkregen worden door gedeeltelijke oplossing en, verdamping van de daartoe gebezigde vloeistof
- a. Extracten
    - a1. Extracten door uitpersing te bereiden
    - a2. Extracten door weeken in koud regenwater te bereiden
    - a3. Extracten door aftrekken in warm water te bereiden
    - a4. Extracten door weeken in kouden wijngeest te bereiden
    - a5. Extracten door aftrekken in warmen wijn geest te bereiden
    - a6. Extracten door aftrekken met aether te bereiden
    - a7. Extracten door uitkoken met regenwater te bereiden
  - b. Harsen
- D. Geneesmiddelen met suiker bereid
- a. Tabletjes
  - b. Conserven
  - c. Electuarium
  - d. Geleiën
  - e. Rob
  - f. Strophen
  - g. Honig en daarmede bereide geneesmiddelen
  - h. Azijn-honig
- E. Geneesmiddelen die door overhaling bereid worden
- a. Vlugge oliën
  - b. Welriekende overgehaalde waters
  - c. Geestrijke vochten door overhalen te bereiden
- F. Tot uitwendig gebruik bestemde geneesmiddelen
- a. Gezuiverd dierlijk vet
  - b. Zalven
  - c. Pleisters

(PV heeft symbolen bij rubricering enigszins bewerkt ter verduidelijking, de oorspronkelijke spelling is behouden)

Tabel 9.2. Bereidingswijzen van extracten in de *Nederlandsche Apotheek* (1851)

I	II	III	IV	V	VI	VII
Uitpersen	Weken	Warm water	Weken	Alcohol	Ether	Uitkoken
Na kneuzen tot moes	Koud regenwater		Koude alcohol			Regenwater
Bilsenkruid	Bruine kinabast	Bittere alantswortel	Bilsenkruid	Kraanogen	Mannetjes	Graswortel
Monnikskappen	Rabarber	Gele bitterwortel (gentiaan)	Monnikskappen	Struikwinde	varenwortel	Kliswortel
Gevlekte scheerling	Opium	Gezegende distel	Gevlekte scheerling	Zee-ajuin	Wormzaad	Bittere kwassia
Gemeen doodkruid	Driebladig ruigbloemkruid	Kamille moederkruid	Wilde salade			Surinaamse wormbast
Gemeen doornappelkruid	Duivenkervel	Aloe	Gemeen doodkruid			Witte wilgenbast
Wilde salade	Witte malrove	Mirre	Doorn-appelkruid			Bruine kinabast
	Alsem					Bruine kinabast (hard)
	Gemene goudsbloemen					Rode kinabast
	Duizend guldenkruid					Rode kinabast (hard)
	Stinkende gouwe					Ratanhia
	Gemene paardenbloemen					Kaskarille
	Klimmende nachtschade					Verdikte ossegal

Hier is te zien dat farmaceutische en galenische bereidingen als synoniemen van elkaar beschouwd werden. Later werden deze groepen beter onderscheiden. Van der Wielen<sup>563</sup> stelde dat het bij galenica gaat om voorschriften bedoeld voor apothekers, terwijl receptevormen, bedoeld zijn toedieningsvormen, magistrale voorschriften zijn van artsen. In dezelfde lijn definieerde Goddijn<sup>564</sup> galenische preparaten als uittreksels van simplicia verkregen met vloeistoffen als water en spiritus om extracten, tincturen e.d. te maken met een hoger gehalte aan therapeutisch werkzame bestanddelen en minder ballaststoffen.

### 9.3.1. Extracten

#### 9.3.1.1. Inleiding

Het maken van extracten behoorde, wellicht meer nog dan het maken van chemische preparaten, eeuwenlang tot de kenmerkende bezigheden in de apotheek. De bronzen vijzel was, naast de van verre zichtbare gaper die buiten de winkel hing, binnen het hoorbaar symbool van de artsenijbereidkunst<sup>565</sup>. Daarin werden de plantaardige simplicia fijngestampt, een bewerking die voor veel geluidsoverlast zorgde. Pas nadat een bepaalde, in de farmacopee vastgelegde graad van fijnheid was bereikt, kon een begin gemaakt worden met het uittrekken van het materiaal met water of een andere vloeistof. Extracten behoren tot de categorie galenische bereidingen en zijn de meest bekende ervan. Vrijwel alle aspecten die van belang zijn bij dit type bereiding komen erbij voor. De algemene monografie is daarom geschikt om als voorbeeld van deze groep bereidingen nader besproken te worden.



#### Extrau BM 1 en 2.

Ketelset om bij de juiste temperatuur plantaardig materiaal te extraheren. De buitenste ketel bevat water dat op de voorgeschreven temperatuur wordt gebracht, de binnenste ketel het materiaal en de extractievloeistof. (Medisch Farmaceutisch Museum De Griffioen Delft.)

<sup>563</sup> Wielen, P. van der, *De nieuwe Pharmacopee 1906. Algemene beschouwingen en de bereiding der galenische geneesmiddelen* (Dieren: Opwyrd's drukkerij, z.j.), 25

<sup>564</sup> Goddijn, W.A., "Farmacognosie" in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949), 606

<sup>565</sup> Wittop Koning, D.A., *Compendium voor de Geschiedenis van de Pharmacie van Nederland* (Lochem Gent: De Tijdstroom 1986), 26, 60



Tabel 9.3. geeft statistische informatie over de aantallen monografieën van galenica die in de opeenvolgende uitgaven van Nederlandse farmacopees staan beschreven.

Een aantal in de tabel 9.3. vermelde type bereidingen kregen in de loop van de tijd een andere benaming, zo kwam tinctuur in de plaats van alcoholische oplossing. Uit de lange lijst zijn de extracten voor nadere beschouwing uitgekozen. Waar nuttig zijn ook aftreksels (infusen), en afkooksels (decocten) in de beschouwing betrokken.

**Tabel 9.3. Aantallen monografieën van galenica in Nederlandse farmacopees**

Galenica	NA1	NA2	NP3	NP4-2	NP5-2	NF6-2
	1851	1871	1889	1915	1940	1966
Aftreksel afkooksel	2	5	3	3	2	2
Azijnen	3	3	2	4	1	0
Extracten	41	55	38	33	35	22
Kruiden (mengsel)	1	1	3	4	2	2
Likkepotten	3	2	2	1	1	0
Spiritus	9	10	6	4	4	8
Stropen	11	17	14	13	25	16
Tincturen	16	30	35	33	41	26
Wateren	3	13	9	7	8	4
Wijnen	8	8	5	9	8	0
<i>Totaal</i>	<i>97</i>	<i>144</i>	<i>117</i>	<i>111</i>	<i>127</i>	<i>80</i>

#### Monografie Extracten in de Nederlandsche Apotheek 1851

Het is een vereiste, dat de verdikte oplossingen uit gehele planten of uit enkele delen daarvan, hetzij die vers, hetzij ze gedroogd worden aangewend, welke wij gewoon zijn extracten te noemen, om behoorlijk bereid te zijn, haar geneeskrachten in zo klein mogelijke omvang bezitten. Tot dat einde worden verschillende oplossingsmiddelen en onderscheidene wijzen van bereiden gevorderd, naar de aard der planten of liever van haar uit te trekken werkzame delen. Daartoe dienen de extracten bereid te worden

1. door uitpersing \*;
2. weken in koud (regen)water;
3. aftrekken in warm water;
4. weken in koude wijngeest (alcohol) \*;
5. aftrekken in warme wijngeest;
6. aftrekken in ether;
7. of uitkoken.

\*) [De gemarkeerde algemene voorschriften krijgen bij deze bereidingswijzen een vervolg, zie hieronder.]

Daar nu elk voor zich dikwijls een eigene behandeling behoeft, hebben wij de wijze van bereiden voor iedere afdeling afzonderlijk, of ook wel, waar het ons nodig voorkwam, voor elk extract op zich zelf, opgegeven. Niettemin dienen de volgende algemene voorschriften bijna overal gevolgd te worden.

De aan te wenden plantendelen moeten van de beste hoedanigheid zijn, van al wat vreemd of bedorven is gezuiverd en op het juiste tijdstip ingezameld zijn; de verse kruiden moeten doorgaans kort vóór het opengaan der bloemen ingezameld worden, tenzij zulks uitdrukkelijk anders worde voorgeschreven.

Men bezigt of glazen flessen, aarden schalen of vertinde koperen pannen, of waar het te pas komt, ook wel houten kuipen, doch men moet zich steeds zorgvuldig onthouden van niet vertind koperen vaatwerk.

De vochten door weken of door uittrekken verkregen, laat men enige tijd in rust, om de niet opgeloste en vreemde delen te laten bezinken, daarna giet men ze helder af en filtreert men ze door linnen of ook wel door papier.

Het verdampen geschiedt aanvankelijk op een zeer zacht vuur en op een steeds gelijkmatig onderhouden warmtegraad, het vocht moet evenwel nimmer koken, vervolgens op een water- of wel op een dampbad; daarbij wordt de extractmassa dikwijls omgeroerd, opdat zij een gelijkmatige zelfstandigheid verkrijgt.

De extracten dienen in het algemeen de dikte van honig of terpentijn te bezitten, enige echter vorderen in dit opzicht een uitzondering, hetwelk dan uitdrukkelijk is voorgeschreven. [Hierna volgen nog uitgebreide teksten over extractie door uitpersen en over extractie met wijngeest.]

De tekst in de Tweede uitgave was aanzienlijk korter en wat betreft temperatuur exacter. De bereiding door uitpersen werd niet meer vermeld, van uittrekken met alcohol of ether slechts de aanwijzing om de oplosmiddelen uit het filtraat door destillatie grotendeels te verwijderen. Extracten moesten de geur en de smaak hebben van de plant waaruit ze zijn bereid waren. De onderscheiding tussen dunne, dikke en droge extracten werd ingevoerd.

Coster en Opwyrd schreven in hun toelichting op de tekst uit de Tweede uitgave dat in extracten werkzame bestanddelen van basten, bladeren enz. in een kleine omvang zijn verzameld<sup>566</sup>. In de voorgaande uitgave van de farmacopee werd nog gesproken van geneeskrachten in plaats van werkzame bestanddelen. Tot aan het begin van de negentiende eeuw lag bij extractie de nadruk vooral op het verkleinen en concentreren van de hoeveelheid

<sup>566</sup> Coster, D.J., R.J. Opwyrd, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters), II, 577

in te nemen medicament, in de loop van de negentiende eeuw gaandeweg meer op isoleren en bewerken van werkzame stoffen.

Het valt op dat in geen van beide uitgaven van de farmacopee staat beschreven onder welke precieze condities het uittrekken moest plaats vinden, bij welke temperatuur, lang of kortdurend? De specifieke artikelbeschrijving gaf evenmin een aanwijzing. Bij de beschrijving van extracten met de titel 'aftrekken met warm water' stond in het voorschrift 'koking'. Kennelijk werden de juiste condities aan de bereider overgelaten. De enige aanwijzing in de algemene monografie uit 1871 was dat de geur en de reuk van de oorspronkelijke planten behouden moesten blijven. Coster en Opwyrda vermeldden in een tabel welke extracten met kokend water behandeld moesten worden<sup>567</sup>. Overigens wisten zij wel<sup>568</sup> dat het koken in enkele buitenlandse farmacopees verlaten was. De Derde uitgave gaf op dit punt echter evenmin uitsluitel. Wel kwam deze editie met algemene monografieën over aftreksels en afkooksels, zij het dat de beschrijving uiterst summier was.

Uit een artikel van Stoeder in 1893 blijkt dat er nogal wat verwarring over 'koking' bestond.

'Jongere farmaceuten zeiden dat de *Nederlandsche Pharmacopee* [3<sup>e</sup> Ed van 1889] te weinig aandacht had besteed aan de bereidingswijze van galenica. Er zijn namelijk uiteenlopende bereidingswijzen in omloop. De farmacopee-commissie kwam ook niet tot overeenstemming. Ook verschillen de diverse farmacopees onderling. Alleen Duitsland schrijft verwarming<sup>569</sup> voor. Doel moet zijn om het werkzaam bestanddeel in zo groot mogelijk hoeveelheid in de colatuur te bereiken en zo min mogelijk om te zetten. Alleen de colatuur is van belang, niet wat achter blijft. Voorts doet koken of overgieten met kokend water eiwitten stollen, hetgeen het oplossen en vrijzetten van bestanddelen verhindert. Tenslotte zal een allengs stijgende temperatuur vanuit kamertemperatuur de oplosbaarheid bevorderen. Afhankelijk van de aard van de grondstof is meer tijd of temperatuur verhoging gewenst. Uittrekken in gesloten vaten met temperatuurverhoging bevordert behoud van vluchtige stoffen en hun kenmerkende reuk<sup>570</sup>.

De algemene monografie in de Vierde uitgave voerde 90 °C als hoogste temperatuur in en de mogelijkheid om het verkregen filtraat van het extract onder luchtverdunning in te dampen. Voorts werden er eisen aan het watergehalte opgenomen: 20 pct voor dikke en 6 pct voor droge extracten. Ook werden begrippen ingevoerd als macereren (uittrekken bij 15–25 °C), infunderen (uittrekken bij 90–98 °C) en percoleren (herhaald uittrekken)<sup>571</sup>.

<sup>567</sup> Coster, Opwyrda, *ibidem*, I, 557

<sup>568</sup> Coster, Opwyrda, *ibidem*, II, 577

<sup>569</sup> Bedoeld is een temperatuur niet hoger dan 85 °C.

<sup>570</sup> Stoeder, W., "De bereiding van infusen en decocta", *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 26 (1893) 37-42

<sup>571</sup> *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 132-133

Intussen hadden nog lang niet alle bereidende apothekers zich aan de nieuwe inzichten van Stoeder geconformeerd. Zo fulmineerde Van der Wielen<sup>572</sup> tegen de collegae die hun extracten nog steeds kookten. De grootste bijdrage die deze auteur in datzelfde jaar leverde was een beschouwing van en toelichting op de bereiding van de galenische bereidingen in de zojuist in 1905 nieuw verschenen farmacopee. Met de tekst *Algemene beschouwingen en de bereiding der galenische geneesmiddelen*, een boekwerk van 150 bladzijden, werd Van der Wielen de ‘galenicus’ van de vaderlandse farmacie. Van der Wielen (1872–1947), geboren te Leeuwarden, was een veelzijdig mens, die praktijk, wetenschap, kunst en geschiedenis van de farmacie prima wist te combineren en met name bekend was om zijn deskundigheid op het terrein van de galenische bereidingen en de receptuur<sup>573</sup>. Een karakteristiek citaat uit zijn vernoemde boek is:

‘Het streven is om bij al onze bereidingen de werkzame bestanddelen zoo onveranderd en zoo volledig mogelijk in onze preparaten terug te vinden, de zorg welke o.a. besteed moet worden aan onze extracten, wijst hierop. Het groot aantal extracten der eerste uitgave der Nederlandsche Pharmacopee, welke door uitkoking der grondstoffen met water werden gemaakt, zijn in de tweede uitgave tot een viertal gereduceerd, welk, dankzij de critici dier dagen en op juiste wetenschappelijke gronden, de derde uitgave der Pharmacopee niet meer beleefden (zie o.a. Coster en Opwyrdra)<sup>574</sup>

Van der Wielen noemde hier terecht het ontbreken van wetenschappelijk bewijs voor ingeroeste bereidingsmethoden en met kracht ingenomen standpunten. Hij verwees naar de ruime ervaring die in Duitsland was opgedaan met nieuwe, mildere extractiemethoden<sup>575</sup>. Hij nam de proef op de som met thee-infuus<sup>576</sup>:

‘1<sup>ste</sup> proef. 20 g thee werd overgoten met 500 g kokend water in een echt chineesch potje, zodanig dat de thee zich bevond in een zeeffe dat in het water hing. Nadat volgens opgave van een ervaren theehandelaar de theepot met thee en water gedurende 5 minuten op een ketel met kokend water gestaan had, werd het zeeffe verwijderd, nadat eerst gecontroleerd was of er water verdampt was en het verdampde water was aangevuld. Dus gezette thee = Infusum Theae, oude methode.

2<sup>de</sup> proef. Zelfde hoeveelheid geïnfundeerd volgens de Pharmacopee, het spoor water, dat verdampt was, aangevuld. Infusum Theae, methode Ed. IV.

3<sup>de</sup> proef. Zelfde hoeveelheden en verwerkt volgens de kookmethode der Pharmacopee, water aangevuld, dat was verdampt. Decoctum Theae, methode Ed. IV (officieel als tegengift tegen alkaloiden, dus een Pharmacopee-preparaat).

<sup>572</sup> Wielen, *ibidem*, 44

<sup>573</sup> Arkel, C.G. van, “In memoriam P. van der Wielen”, *Pharmaceutisch Weekblad* 82 (1947) 25-40

<sup>574</sup> Wielen, *ibidem*, 45

<sup>575</sup> Wielen, *ibidem*, 46

<sup>576</sup> Wielen, *ibidem*, 47

**Thee zetten; proefneming P. van der Wielen**

THEE ZETTEN	Smaak	Droogrest	Coffeïne	Looistof
		in 150 ml	in 150 ml	in 150 ml
Oude Chinese methode	Aangenaam	775,0 mg	112,0 mg	0,5050 mg
	Aromatisch	19,38%	1,87%	0,84%
Infusum Theae	Samentrekkend	1242,0 mg	159,9 mg	1,0327 mg
	Aromatisch	31,50%	2,67%	1,72%
Decoctum Theae	Samentrekkend	1266,3 mg	165,5 mg	1,0432 mg
		31,89%	2,76%	1,74%

Conclusies: 1. De oude Chinese methode van thee zetten zoals deze sedert eeuwen door de Chinezen is aangegeven en door de Nederlanders het eerst en daarna door andere Europeanen gevolgd werd, levert een drank met een hoog coffeïne- en laag looistofgehalte.

2. De conclusie over infusa en dococcta laat ik aan de lezer over.

De Vierde uitgave kende een aanzienlijk aantal kleinere en grotere verbeteringen in de voorschriften. Zo werd gedestilleerd water als water voor bereidingen van decocten (afkooksels) en infusen (aftreksels) voorgeschreven en verlangde de farmacopee het gebruik van porseleinen of stenen vaten in plaats van metalen vaten<sup>577</sup>. De bereidingswijze werd beschreven of waar dit al was gedaan specifiek. Er vond standaardisatie plaats: 10 delen grondstof moesten leiden tot 100 delen colatuur. De kookmethode, die in de Duitse farmacopee reeds in 1860 was afgezworen, bleef helaas nog bestaan, zoals ook blijkt ook de bovenstaande casus. De conclusie mocht de lezer in 1906 zelf trekken: koken heeft geen toegevoegde waarde, het looistofgehalte neemt toe, de smaak dus af en het coffeïnegehalte is ruim voldoende.

Ook de algemene beschrijving van tincturen werd grondig aangepast<sup>578</sup>, de termijn van maceratie werd bekort van acht naar vijf dagen, ook werd percoleren beschreven. Niet alleen de bewaring moest buiten invloed van licht plaats vinden, ook de bereiding. Standaard werd de bepaling van de droogrest ingevoerd. Bij de bespreking van extracten<sup>579</sup> merkte Van der Wielen op dat het verwarmen van een waterig aftreksel tot 90 °C in een open schaal niet mogelijk is, er verdampst te veel water en verdamping onttrekt warmte aan het wateroppervlak. Standaardisatie van extracten werd bereikt door steeds de verhouding van grondstof en water als volgt vast te stellen: x delen simplex met y delen water worden gemengd en na bewerking gecoleerd, het vocht wordt ingedampt, bij voorkeur onder luchtverdunding, het indampen gaat voort tot de uitgangswaarde x van het simplex is bereikt, het te extraheren

<sup>577</sup> Wielen, *ibidem*, 44

<sup>578</sup> Wielen, *ibidem*, 55

<sup>579</sup> Wielen, *ibidem*, 81

simplex wordt opnieuw bewerkt, gecolect, gevoegd bij het reeds verkregen vocht en weer verder ingedampt tot de waarde x. Het resultaat is dat de hoeveelheid extract gelijk is aan de hoeveelheid stof waar van uit gegaan werd.

De monografieën in de Vijfde en Zesde uitgaven verschilden niet wezenlijk van het bovenstaande.

Aftreksels (infusen) en afkooksels (decocten) kregen in 1926 één gezamenlijk hoofdstuk, de temperatuur werd ook voor afkooksels begrensd tot 90 °C, met als verschil de tijdsduur van beide bereidingen, 15 minuten voor aftreksels en 30 minuten voor afkooksels. De farmacopee van 1958 nam geen monografie afkooksels op. De monografie van aftreksels bleef bestaan, met twee varianten van tijdsduur, 15 en 30 minuten. In beide uitgaven werd afdampen onder luchtverdunding als eis ingevoerd.

Percoleren werd met ingang van de Vierde uitgave de benaming voor de procedure van het extraheren en percolator de naam van het te gebruiken apparaat. Aan de percolatie diende enkele uren macereren vooraf te gaan<sup>580</sup>. Het proces werd in achtereenvolgende uitgaven steeds nauwkeuriger omschreven. De Vijfde uitgave voerde voor alcoholische extracten de methode repercolatie in zo veel mogelijk zonder de toepassing van warmte. De Zesde uitgave stelde dat de percolatie pas mag worden beëindigd als '500 mg van het aflopende vocht, na verdampen, geen rest achterlaat'<sup>581</sup>. Deze aanwijzing is te beschouwen als een van de eerste in-procescontroles die in een Nederlandse farmacopee werden opgenomen. Overigens werd deze zinsnede niet opgenomen in de Achtste uitgave.

Tot besluit: In het licht van de vraagstelling van dit proefschrift in hoeverre de invloed van de wetenschap zichtbaar wordt in de voorschriften voor bereidingen in de farmacopee, kan de conclusie zijn dat de toepassing van kwantitatieve methoden op bereidingsmethodieken nieuwe inzichten opleverde. De bepaling van het gehalte van werkzame stoffen, maar ook de bepaling van het aandeel van als ballast te beschouwen stoffen, heeft bijgedragen aan de verbetering van de bereidingswijzen.

#### 9.4. Algemene monografieën

Naast galenische bestaan er ook farmaceutische bereidingen. Een geneeskrachtige stof kan zelden als zodanig aan de patiënt worden gegeven, het moet eerst in een vorm gebracht worden, een tablet, capsule of poeder om door de mond in te nemen, een zalf om op de huid te smeren, of een injectie om te laten geven door een arts of verpleegkundige. Toedieningsvorm is de verzamelnaam voor al deze gedaanten waarin een geneesmiddel kan worden

<sup>580</sup> *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 132-133

<sup>581</sup> *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf 1958), 261

gebracht. De werkzaamheden die daarvoor nodig zijn heten farmaceutische bereidingen. De farmacopee beschrijft, uitzonderingen daargelaten, geen geneesmiddelen in hun toedieningsvorm, wel soms tussenproducten, ook halffabricaten genoemd. Het werd rond 1900 gangbaar om algemene monografieën voor de belangrijkste toedieningsvormen op te stellen. Onderstaande tabel toont welke toedieningsvormen op die manier beschreven werden en in welke uitgave die zijn terug te vinden. Het geeft ook inzicht in de opkomst van nieuwe toedieningsvormen, zoals die van injecties en tabletten.

Het ontbreken van een algemene monografie voor een toedieningsvorm betekende overigens niet dat zo'n toedieningsvorm niet werd gebruikt. Weliswaar ontbrak in de Vijfde uitgave de algemene beschrijving van pillen, maar er waren wel een aantal specifieke beschrijvingen van pillen, bijvoorbeeld staalpillen, opgenomen. Pillen, in de oorspronkelijke betekenis als kneedbare massa met een mengsel van geneesmiddel en droppoeder, werden buitengewoon veel bereid in apotheken, maar vrijwel uitsluitend op voorschrift van de arts met diens opgave van de bestanddelen.

**Tabel 9.4. Algemene monografieën van toedieningsvormen**

	NA1	NA2	NP3	NP4-2	NP5-2	NF6-2
Toedieningsvormen	1851	1871	1889	1915	1940	1966
Emulsies (van oliën)			✓	✓	✓	
Gesteriliseerde geneesmiddelen					✓	✓
Granulen			✓	✓	✓	
Pillen						✓
Poeders			✓	✓	✓	✓
Staafjes				✓	✓	
Tabletten					✓	✓
Zalven	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zetpillen (zetkaarsjes)			✓	✓	✓	✓

#### 9.4.1. Gesteriliseerde geneesmiddelen

Compleet nieuw waren rond 1900 de gesteriliseerde geneesmiddelen. Onder de farmaceutische bereidingen die in de farmacopee staan beschreven, nemen gesteriliseerde geneesmiddelen een aparte plaats in. Tot aan de twintigste eeuw waren er geen monografieën voor deze categorie geneesmiddelen in de farmacopee, pas laat in de negentiende eeuw verschenen injecties als eerste telg in de reeks van geneesmiddelen die gesteriliseerd moesten worden. Bij de uitgave van de Achtste uitgave in 1978 omvatte deze categorie geneesmiddelen een groot aantal toedieningsvormen<sup>582</sup>: injectievloeistoffen, intraveneuze infusen, poeders voor

<sup>582</sup> *Nederlandse Farmacopee, Achtste uitgave I, II* (s-Gravenhage; Staatsuitgeverij 1978), 348

injectiepreparaten, oogdruppels, oogzalven. Ook behoorden preparaten voor toepassing op- of in wonden gesteriliseerd te zijn: zalven, spoelvloeistoffen voor de blaas en andere lichaamsholten.

In de voorgaande eeuw kende men voornamelijk receptevormen om door de mond in te nemen, dranken, poeders, koekjes, pillen, toen nog in de oorspronkelijke betekenis van mengsels van dropextract en geneeskrachtige stoffen. Aan het einde van deze eeuw kwamen capsules, gelatine omhulsels voor stoffen met een onaangename smaak en geur, in zwang. Zetpillen waren voor rectaal gebruik.

In 1853 had Pravaz de injectiespuit ontworpen<sup>583</sup> om daarmee stoffen snel in het lichaam te kunnen brengen. Het idee om stoffen door de huid in het lichaam te spuiten bestond al langer, anatomen verfraaiden er hun preparaten mee door kleurstoffen in de aderen te spuiten<sup>584</sup>. Aanvankelijk werden slechts onderhuidse injecties gegeven. Kennis van ziekteverwekkende kiemen, zoals bacteriën, kwam pas later in de negentiende eeuw (zie § 6.4.). Voor het bereiden van geneesmiddelen betekende dit inzicht dat deze kiemen niet in een te injecteren vloeistof aanwezig mogen zijn. De eerste keer dat een farmacopee, een overigens uiterst beknopt, voorschrift hierover opnam was in de Derde uitgave uit 1889. In de monografie van gedestilleerd water stond in de laatste regel ‘Ter bereiding van oplossingen voor subcutane injectiën, worde het water telkens vooraf gekookt’ (zie § 9.2.2.). In de Vierde uitgave uit 1905 werd het voorschrift uitgebreid met de toevoeging ‘minstens 10 minuten’. De uiterst beperkte aandacht die de farmacopee-commissie had geschonken aan gesteriliseerde geneesmiddelen leidde tot geprikkelde reacties. Van der Wielen, die in 1898 reeds een uitgebreide serie waardevolle artikelen had gepubliceerd over ‘Het steriliseren in de Receptuur’<sup>585</sup> reageerde in 1909 met een nieuwe serie referaten over dit onderwerp. Hij begon met de opmerking dat in vergelijking met vele andere nieuwere farmacopees in de vierde Nederlandse uitgave slechts zeer weinig aanwijzingen waren opgenomen, zo miste hij vooral algemene regels voor sterilisatie. Aan het einde van zijn serie van totaal 36 bladzijden, besloot hij:

‘Maar, waar naast verplichte zaken, de *Nederlandsche Pharmacopee* in voorbericht, algemeene regelen en zelfs in den tekst tal van goede wenken bevat, daar had ook, hetzij door een algemeene regel, hetzij door enkele voorschriften op te nemen de sterilisatie niet geheel vergeten mogen zijn’<sup>586</sup>.

<sup>583</sup> Vogelenzang, E.H., “Farmacie”, in: *Eerste Nederlandse systematische encyclopedie VI* (Amsterdam: ENSIE 1949), 603

<sup>584</sup> Algra-van der Schaaf, M.A.W., *Mens en Medicijn. Geschiedenis van het geneesmiddel* (Amsterdam: Meulenhoff 2000), 293

<sup>585</sup> Wielen, P. van der, “Het steriliseren in de receptuur” *Nederlandsch Tijdschrift voor Pharmacie, Chemie en Toxicologie* 10 (1898) 171, 196, 227, 261

<sup>586</sup> Wielen, P. van der, “Sterilisatie in de receptuur aan de hand van voorschriften in eenige nieuwere Pharmacopeeën” (referaten) *Pharmaceutisch Weekblad* (1909) 591, 611, 645, 669, 721, 753, 946



Het is niet duidelijk waarom de farmacopee-commissie dit belangrijke onderwerp niet van enkele voorschriften of een algemene monografie voorzag. Wellicht speelde een rol, dat rekening houdend met een voorbereidingstijd van vier à vijf jaar, er onvoldoende tijd was geweest om zich voldoende in de nieuwe materie te verdiepen. Een andere factor was wellicht dat de commissie zich afvroeg welke handelingen wel en welke niet van een officieel voorschrift voorzien moesten worden. De voornaamste aandacht zou uit moeten gaan naar het samenstellen van onderzoekvoorschriften en in die opvatting diende het 'handwerk' overgelaten te worden aan de praktiserende apothekers en apotheekhoudende artsen. Indien een onderwerp als 'gesteriliseerde geneesmiddelen' toch beschreven zou worden, moest de deskundigheid binnen de commissie zelf worden gevonden.

De tweede druk van de Vierde uitgave in 1915 voorzag evenmin in de door Van der Wielen zo verlangde monografieën. Men was niet gewoon tijdens de looptijd van een uitgave wezenlijke veranderingen door te voeren, elke uitgave kende haar eigen stelsel van redactionele regels en algemene uitgangspunten. Monografieën voor nieuwe stoffen werden wel opgenomen, maar steeds binnen het kader van het redactionele beleid van de betreffende uitgave.

In 1926 verscheen de Vijfde uitgave met de lang verbeide algemene monografie 'Medicamenta sterilisata'<sup>587</sup>. Daarin werden drie geheel verschillende onderwerpen behandeld. Allereerst de verschillende methoden van sterilisatie die mogelijk zijn. Daarna welke behandeling grondstoffen, voorwerpen, hulpmiddelen en direct omsluitende verpakkingen dienden te ondergaan. De monografie bevatte een lijst met 84 stoffen met de voor elke stof, met het oog op het vermijden van ontleding, geschikte sterilisatiemethode. Wat betreft de methoden van sterilisatie gaf de farmacopee in totaal tien verschillende methoden, aangeduid

**Tabel 9.5. Sterilisatiemethoden in NP5**

Sterilisatiemethoden in NP5-1 (1926)	Idem in NP5-2 (1940)
a Gloeiing	Idem
b Droge verhitting 1 u 150°	½ u 170°
c Droge verhitting 2 u 120°	2 u 120°
d In stromende waterdamp 1 u bij 100°	Idem
e In waterdamp onder druk ½ u bij 107–110°	Idem
f Uitkoking onder water ½ u	Methode niet meer opgenomen
g Kokking gedurende ½ u	Idem, met steriel water aanvullen
h 5 dagen verwarmen op 60–65 ° 1 u, of 3 dagen verwarmen op 70–80 ° 1 u	Idem
i Door bacteriedodende stoffen	Idem
k Aseptische voorzorgen	Idem

<sup>587</sup> *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 288-293

met een letter, die helaas in opeenvolgende drukken en uitgaven niet steeds dezelfde bleef. De aseptische werkwijze werd eveneens genoemd, in dat geval moesten uitgangsmaterialen, voor zover mogelijk, gesteriliseerd worden, maar aanwijzingen voor mensen en ruimten waren niet opgenomen.

Metalen voorwerpen en hulpmiddelen die daartegen bestand zijn dienden door gloeiing te worden gesteriliseerd. Droge verhitting van vaste stoffen en vetten, in 1926 op 1 uur 150° gesteld, werd in latere uitgaven 170°. De temperatuurverhoging was ingegeven door de waarneming dat sporen van bacteriën nogal bestand waren tegen hitte en na afkoelen weer konden uitgroeien<sup>588</sup>. De Graaff becommentarieerde uitvoerig de verschillen in warmteoverdracht van de onderscheiden methoden<sup>589</sup>. Natte sterilisatie verdiende volgens hem steeds de voorkeur. Daarvoor was een reeks van methoden beschikbaar, die in temperatuur en duur, dus ook in effectiviteit verschilden, maar waaruit gekozen mocht worden indien de werkzame stof niet voldoende bestand was tegen verwarming. De regels voor een verantwoorde werkwijze die Van der Wielen in 1898 had geformuleerd<sup>590</sup> en die merendeels ongewijzigd terug te vinden zijn in zijn *Leerboek der receptuurkunde* uit 1933<sup>591</sup> waren niet opgenomen in de officiële monografie, die volstond met de term ‘aseptische voorzorgen’. De methode om oplossingen te filtreren als behandeling om het aantal kiemen te reduceren werd in de monografie niet vermeld. Onder de vele apparaten die daarvoor beschikbaar waren had Van der Wielen<sup>592</sup> een werktekening van het Seitz-filter opgenomen. Minder professioneel was dat het onderschrift aangaf dat met een fietspomp de nodige persdruk kon worden geleverd. De Graaff had overigens ook al, nogal optimistisch, gewezen op mogelijkheden van bacterie-filtratie: ‘Indien men over de nodige ervaring beschikt, kan in vele gevallen waarin de farmacopee de aseptische werkwijze laat toepassen, de filtratie door de bacterie-kaars worden gekozen, welke oordeelkundig uitgevoerd een volkomen steriele oplossing waarborgt<sup>593</sup>’.

De voornoemde opmerking van De Graaff maakte deel uit van een zeer uitgebreid en op onderdelen nogal kritisch commentaar op de gehele monografie in kwestie<sup>594</sup>. Hij verwelkomde dat er regels waren gekomen, maar betreurde de bonte schakering van methoden. Er waren naar zijn mening concessies gedaan aan een gebrekkige praktijk. Hij onderscheidde de begrippen steriel en gesteriliseerd. ‘Steriel is volkomen kiemvrij’, een opvatting die naar

<sup>588</sup> Schröder, M.J., P. van der Wielen, *Leerboek der receptuurkunde* (Groningen: Wolters <sup>8</sup>1933), 486-582

<sup>589</sup> Graaff, W.C. de, “Medicamenta Sterilisata” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929) 230

<sup>590</sup> Wielen, P. van der, “Het steriliseren in de receptuur”, *ibidem*, 171 e.v.

<sup>591</sup> Schröder, van der Wielen, *Leerboek der receptuurkunde*, *ibidem*, 493-520

<sup>592</sup> Schröder, van der Wielen, *Leerboek der receptuurkunde*, *ibidem*, 490

<sup>593</sup> Graaff, W.C. de, “Medicamenta Sterilisata”, *ibidem*, 230

<sup>594</sup> Graaff, W.C. de, “Medicamenta Sterilisata”, *ibidem*, 221-236

zijn mening niet te verenigen viel met de inzichten over de logaritmische afsterving van micro-organismen. Daarnaast maakte hij onderscheid tussen steriliseren en desinfecteren. Hij stelde dat mechanische methoden zoals filtreren leiden tot kiemvrije filtraten. Behandeling met warmte en licht rekende hij tot de effectieve fysische methoden. Fysische methoden waren volkomen betrouwbaar gebleken. Behandeling met verzadigde waterdamp is effectiever dan droge verhitting. Chemische behandeling met giftige zelfstandigheden noemde hij wel, maar zonder een uitspraak te doen over werkzaamheid. Wel gaf hij aan dat een chemisch middel alleen met toestemming van de geneeskundige mocht worden toegepast. Hij beval het gebruik van een conserveermiddel aan bij een flacon met injectie-oplossing voor meermalig gebruik. De Graaff ging uitvoerig in op de microbiologische inzichten die de achtergrond vormen van de twee methoden van gefractioneerde sterilisatie die onder letter h. beschreven waren, pasteurisatie: ‘door verwarming op 60–65 °C gedurende 1 uur op 5 achtereenvolgende dagen’ en tyndallisatie: ‘door verwarmen op 70–80 °C gedurende 1 uur op 3 achtereenvolgende dagen.’ Pasteurisatie noemde hij een conservering, tyndallisatie een sterilisatie. Uit de dissertatie van Hillen<sup>595</sup> in 1925, geciteerd door De Graaff, bleek dat de sterilisatiemethode bij 100° voor alkaloïde-oplossingen de voorkeur verdiende boven tyndallisatie, mits de bereiding onder aseptische voorzorgen met vooraf gesteriliseerd glaswerk had plaatsgevonden<sup>596</sup>.

De kritiek van De Graaff op de farmacopeemethoden richtte zich ook op de betrekkelijk lage temperatuur, 120° respectievelijk 150°, van de droge sterilisatie en de vochtige methode van ‘uitkoking onder water’, die hij ‘toegeven aan sleur en gemakzucht noemde<sup>597</sup>. Zijn benoeming in 1935 tot lid van de farmacopee-commissie zal ervoor gezorgd hebben dat de tekst in de tweede druk van de Vijfde uitgave in 1940 in de door hem voorgestelde richting werd bijgesteld. Hij uitte zijn twijfel aan de effectiviteit van de sterilisatie in stromende waterdamp, immers microbiologen hadden waargenomen dat voedingsbodems die op die wijze waren behandeld toch nog besmet bleken. Daarom bepleitte hij het gebruik van het toestel van Lentz, een soort hoge drukpan, in plaats van stromende waterdamp, of liever nog een autoclaaf, waarmee men een temperatuur van 120° kon bereiken. Er waren toentertijd reeds apotheken die over het toestel van Lentz beschikten. De Graaff vermeldde daarbij dat de farmacopee terecht een traject van 107–110° toestond, ‘daar het toestel van Lentz op den duur minder nauwkeurig sluit’.

Wat De Graaff ook miste was controle op het sterilisatieproces en steriliteit, of in hedendaagse termen in-procescontrole en eindcontrole. Hij gaf daarvoor in zijn commentaar

<sup>595</sup> Hillen was apotheker van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam.

<sup>596</sup> Hillen, M.J.W., *Over de bereiding van eenige steriele geneesmiddelen met inachtneming van hun Pharmacologische werking* (Dissertatie) (mededeling in *Pharmaceutisch Weekblad* 62 (1925) 730)

<sup>597</sup> Graaff, W.C. de, “Medicamenta Sterilisata”, *ibidem*, 226

nogal wat praktische aanwijzingen, en beval het gebruik van smeltstoffen in een ampul en maximaalthermometers aan.

Over koortsverwekkende stoffen, pyrogenen, waren geen bepalingen opgenomen. Dat wekt wellicht enige verbazing, want Billroth had reeds in 1865 over pyrogenen in gesteriliseerde oplossingen gerapporteerd<sup>598</sup>, want in de Duitse literatuur werd geregeld geschreven over ‘Kochsalzfeber, Salvarsanfehler of Wasserfehler’<sup>599</sup>. De ware aard van het koortsverwekkende agens was in 1929 nog niet bekend. Wel was in 1923 de konijnenproef gepubliceerd en korte tijd later in enkele buitenlandse farmacopees opgenomen. In Nederlandse uitgave verscheen de eis van ‘afwezigheid van pyrogenen’ in 1958 in de tekst van ‘Medicamenta Sterilisatie’, met een bepalingsmethode<sup>600</sup>.

In de tweede druk van de Vijfde uitgave uit 1940 werden geen wezenlijk andere veranderingen aangebracht dan de hiervoor reeds genoemde verwijdering van de methode ‘uitkoken onder water’ en de verhoging van de temperatuur van de droge sterilisatie tot 170°.

De Zesde uitgave uit 1958 schrapt de methoden die berustten op gefractioneerde sterilisatie en de toevoeging van bacteriedodende stoffen. Conserveermiddelen mochten, onder voorwaarden beschreven in de monografie, wel worden toegepast, maar niet gerekend worden tot de sterilisatiemethode. De term ‘aseptische voorzorgen’ uit de vorige uitgave was vervangen door de zinsnede ‘bij het bereiden van steriele geneesmiddelen moet er voor worden gezorgd, dat besmetting met micro-organismen zo veel mogelijk wordt vermeden. Onder dit *voorbehoud* kan de sterilisatie van geneesmiddelen en voorwerpen, aflevering en bewaring daarvan nodig zijn geschieden’, geldend voor alle (!) sterilisatiemethoden.

**Tabel 9.6. Sterilisatiemethoden in de zesde uitgave**

Sterilisatiemethoden in NP6-1 (1958)	Idem in NF6-2 (1966)
a Gloeiing	Idem
b Droge verhitting 30 min. 170°	1 u 170°
c Droge verhitting 2 u 120°	2 u 150°
d Verhitten in waterdamp 30 min. bij 115°	Idem+evacuatie lucht+verzadigde waterdamp
e Verwarmen 30 min. stromende waterdamp	Idem
f Koken, 15 min. in of onder water (aanvullen + sw)	Idem (aanvullen met steriel water)
g Filtreren	Idem

Aantekening: de methoden e, f en g zijn slechts bruikbaar voor een beperkte duur en onder de juiste bewaringscondities. Koortsverwekkende stoffen dienen afwezig te zijn.

<sup>598</sup> Böhme, H., H. Wohjahn, *Kommentar Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, 3. Nachtrag 1959* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft / Frankfurt/M: Govi-Verlag 1964), 51

<sup>599</sup> Vogelenzang, E.H., *Over de beteekenis van den vorm van het geneesmiddel* (Rede) (Amsterdam: Centen 1946), 11

<sup>600</sup> *Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1958), 360

Volledig nieuw in de monografie was de bepaling dat waterige oplossingen zo mogelijk isotonisch met weefselvocht moeten zijn, met formules om uit te rekenen wat de bijdrage van elke stof in de oplossing voor injectie is aan de isotonie. De monografie bevatte voorts paragrafen over het onderzoek op steriliteit en de controle op de afwezigheid van pyrogenen met behulp van dierproeven bij konijnen. Tot besluit van de monografie stond een lange lijst met enkelvoudige stoffen onder vermelding van de letter met verwijzing naar de te kiezen sterilisatiemethode. De nieuwe letter h duidde op de onmogelijkheid om met warmte te steriliseren en dat in de plaats daarvan aseptische voorzorgen in acht genomen dienden te worden.

De tweede druk van de Zesde uitgave uit 1966 was, behoudens wijzigingen in temperaturen van droge sterilisatiemethoden, nagenoeg gelijk aan de eerste druk. Grote wijzigingen onderging de monografie pas weer met de Achtste uitgave in 1978, geschoeid op Europese leest, maar met aanzienlijke inbreng vanuit Nederland<sup>601 602</sup>.

In de Vijfde uitgave werd in de monografie “Medicamenta Sterilisata” bij preparaten voor parenterale toediening geen aandacht besteed aan isotonie, fysiologische zuurgraad en beperkte buffercapaciteit. In het meergenoemde leerboek voor de receptuur Schröder-Van der Wielen stonden wel duidelijke aanwijzingen voor het bereiken van isotonie in oplossingen in een aantekening op één van de laatste bladzijden<sup>603</sup>.

Samenvattend kan gesteld worden dat de nieuwe inzichten die de microbiologie opleverde grote invloed kregen voor de beschrijving van gesteriliseerde geneesmiddelen in de farmacopee. Wat betreft de effectiviteit van sterilisatiemethoden was nieuw inzicht ontstaan, mede door de ervaring opgedaan in microbiologische laboratoria bij het steriliseren van voedingsbodems. De toepassing van inzichten uit de thermodynamica en de faseleer in de beschrijving van sterilisatieprocessen kwam onder meer tot uiting in het voorschrift om verzadigde stoom te gebruiken. Er bestond verschil tussen de dagelijks praktijk in de apotheek en de inzichten van microbiologen en farmaceutische hoogleraren, zodat verouderde methoden nog in gebruik bleven en in de farmacopee werden beschreven. De farmacopee gaf geen voorschriften voor de bewaringsduur van de volgens methode  $f$  tot en met  $k$  gesteriliseerde geneesmiddelen. De vraag is of apotheken alleen voor direct gebruik gesteriliseerde geneesmiddelen afleverden of deze ook op voorraad bereidden. Grote apotheken van gemeenten en ziekenhuizen bereidden reeds in de twintiger jaren gesteriliseerde geneesmiddelen, niet alleen op recept, ook op voorraad<sup>604</sup>.

<sup>601</sup> Teijgeler, C.A., “Mededelingen van de Farmacopee-commissie (sterilisatie van geneesmiddelen)”, *Pharmaceutisch Weekblad* (1976) 241-243

<sup>602</sup> Polderman, J., “Toelichting (sterilisatie van geneesmiddelen)” *Pharmaceutisch Weekblad* 111 (1976) 244-252

<sup>603</sup> Schröder, van der Wielen, *ibidem*, 578

<sup>604</sup> Schulte, M.J., “Vijf en twintig jaar georganiseerde ziekenhuisfarmacie. Een terugblik”, *Pharmaceutisch Weekblad* (1954) 808-816

De eisen te stellen aan gesteriliseerde geneesmiddelen heeft er, evenals eerder het geval was met chemische bereidingen, toe geleid dat slechts grote apotheken en gespecialiseerde fabrikanten de productie op voorraad gingen verzorgen.

#### 9.4.2. Tabletten

‘De bereiding van Gecomprimeerde Tabletten geschiedt door de, zoo nodig tot poeder gebrachte, geneesmiddelen als zoodanig of na toevoeging van daarvoor in aanmerking komende hulpstoffen, al dan niet na granulatie, tot den gewenschten vorm samen te persen’<sup>605</sup>. Aldus opende de tekst van de allereerste algemene monografie over tabletten in de Vijfde uitgave van 1926. Tabletten zijn in de loop van de twintigste eeuw de meest voorkomende toedieningsvorm van geneesmiddelen geworden en hebben daarmee pillen en poeders van de eerste plaats verdrongen. De oude naam ‘pillen’ was zo populair dat die in het dagelijks spraakgebruik synoniem is geworden met het slikken van geneesmiddelen.

De naam tabletten was overigens ook niet direct gemeengoed. Zoals in de titel van de monografie te zien valt, sprak men van gecomprimeerde tabletten. Voor deze toedieningsvorm werd lange tijd ook de aan de Franse taal ontleende term ‘comprimés’ gebruikt. De eerste artikelen over tabletten in het *Pharmaceutisch Weekblad* verschenen kort na 1900. Hofman<sup>606</sup> vatte deze samen in een overzichtsartikel, waarin hij ook enige historische informatie gaf. De tablet als toedieningsvorm zou ontstaan zijn in Amerika. Quakers hadden het gebruik gedroogde geneeskrachtige kruiden samen te persen. In Engeland werd in 1843 een patent verleend om door persing pillen en tabletten te fabriceren. Een dertigtal jaren later werd in Duitsland een apparaat beschreven om volumineuze massa’s te comprimeren. Een uitvoerige studie van de Fransman Bruère uit 1908 gaf Hofman aanleiding om zijn artikel te schrijven. Daarin ging het over veel meer producten dan alleen farmaceutica, ook stoffen voor de chemische analyse, middelen om water te ontsmetten, reagentia voor het ontwikkelen van foto’s, zelfs voedingsmiddelen voor onderweg kwamen aan bod. Binnen de groep van farmaceutische artikelen werd onderscheid gemaakt in soorten tabletten, zuigtabletten voor de mondholte, om door te slikken, om op te lossen in water, om er een drankje van te maken of een spoelvloeistof voor de huid. Er werden zelfs tabletten ontwikkeld om daaruit een onderhuidse inspuiting te maken. Wat het fabriceren betreft was het belangrijkste voordeel dat groot- zowel als kleinschalige productie mogelijk was. Standaardisatie en gelijkmatigheid lagen binnen handbereik.

<sup>605</sup> “Gecomprimeerde tabletten”, *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 493

<sup>606</sup> Hofman, J.J., “Gecomprimeerde tabletten”, *Pharmaceutisch Weekblad* 48 (1911) 968-976

E.I. van Itallie<sup>607</sup> <sup>608</sup>die als militair-apotheker verbonden was aan het Rijksmagazijn van Geneesmiddelen (RMG) had veel ervaring opgedaan met het slaan van tabletten. Hij gaf hier lezingen over, onder meer tijdens de wetenschappelijke dag van de Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Hij vertelde dat tabletten op grote schaal met succes meegegeven waren aan het Britse expeditieleger tijdens de Boerenoorlog die van 1899 tot 1902 in Zuid-Afrika woedde. Prompt was er ook in Nederland een militair onderzoek gestart naar de bruikbaarheid van tabletten, het resulteerde in grootschalige productie. Het RMG produceerde gemiddeld 800.000 tabletten per jaar, in het mobilisatiejaar 1914 liep dit aantal op tot vier miljoen stuks. De populariteit van de tablet illustreerde hij met het soldatenliedje ‘aspirientje’ van de cabaretier Dirk Witte, die gemobiliseerd was als soldaat-ziekendrager.

Ook de farmaceutische industrie die in het laatste kwartaal van de negentiende eeuw sterk was opgekomen, ontdekte de bruikbaarheid van de tablet. Hoechst produceerde in 1902 het populaire middel tegen hoofdpijn Migränin in tabletvorm, volgens Rinsema<sup>609</sup> betrekkelijk laat vergeleken met andere fabrikanten. Hofman had reeds geschetst welke mogelijkheden voor de apotheker in zijn officina open stonden. De eenvoudigste vorm van tabletteren was een hoeveelheid van een mengsel afwegen en per stuk samenpersen in een daartoe ontwikkeld apparaat. Maar er waren ook toestellen waarmee kleine series konden worden gemaakt. Hofman vertelde dat hij bij zijn reis door Duitsland had gezien dat apothekers aldaar in de eigen zaak gemaakte tabletten onder huismerk verkochten. De eerste monografie over de toedieningsvorm tabletten verscheen in 1926. Eerder, in de uitgave van 1889, was al eens incidenteel een algemene monografie over capsules opgesteld, maar die droeg meer het karakter van een bereidingsvoorschrift.

De monografie gaf uitgangspunten en aanwijzingen voor de bereiding van tabletten. De methode van granuleren, dat is het maken van korrels met alle bestanddelen van het mengsel, voorafgaande aan het samenpersen, langs de droge en vochtige weg werd beschreven. Ook maakten lijsten van direct te tabletteren substanties en die welke slechts tezamen met hulpstoffen bereid konden worden, deel uit van de beschrijving. Tot slot werd een test voorgeschreven op de uiteenvaltijd van tabletten voor orale inname, de tablet moest binnen 5 minuten uiteenvallen in kunstmatig maagsap. Uit de tekst blijkt dat slechts tabletten werden bedoeld om op te zuigen of in te nemen.

<sup>607</sup> Itallie, E.A. van, “Gecomprimeerde geneesmiddelen”, (Voordracht) *Pharmaceutisch Weekblad* 54 (1917) 1205-1215

<sup>608</sup> Itallie, E.A. van, “Gecomprimeerde geneesmiddelen”, (Voordracht) *Pharmaceutisch Weekblad* 56 (1919) 1717-1720

<sup>609</sup> Rinsema, T.J., *De natuur voorbij. Het begin van de productie van synthetische geneesmiddelen* (Meppel 2000), 111

De belangrijkste vooruitgang die in de monografie in Zesde uitgave zichtbaar werd, was de opgave van de benodigde hulpstoffen en de reden waarom ze toegepast werden. Allereerst werd voorgeschreven dat ze onschadelijk moesten zijn: 'therapeutisch indifferent'. Daarop volgde de indeling in vier groepen: vulmiddelen, zwelmiddelen, bindmiddelen en glijmiddelen, waaruit de betekenis van deze hulpmiddelen is af te leiden.

Nieuw waren de eisen dat tabletten onderling niet meer in gewicht mochten verschillen dan in de tabel was aangegeven met een statistische benadering en dat het gehalte aan werkzame stoffen binnen 90 en 110 pct van de opgegeven hoeveelheid moest liggen. De eis voor het uiteenvallen werd verruimd van 5 naar 15 minuten. De uitzondering op deze eis, reeds in de Vijfde uitgave vermeld voor zuigtabletten, werd verruimd bij implantatietabletten. De vooruitgang in de beide besproken monografieën had in de eerste plaats te maken met technologische vernieuwingen, die vooral in de farmaceutische industrie hadden plaatsgevonden. De grootschalige productie van gesteriliseerde geneesmiddelen en tabletten in allerlei gedaanten kreeg een flinke voorsprong op de officinale bereidingen. Het leidde tot afname van bereidingsfaciliteiten in apotheken. Enkele grote openbare apotheken en apotheken van samenwerkende ziekenhuizen legden zich juist toe op grootschalige fabricage, vooral van preparaten voor instellingen die in hun eigen verzorgingsgebied lagen.

### 9.4.3. Hulpstoffen

In de farmacopees stonden in de Eerste tot en met de Zesde uitgaven steeds ook stoffen beschreven die een ondersteunende werking bij de bereiding van geneesmiddelen hebben. Ze hebben geen therapeutische werkzaamheid, maar zijn onmisbaar voor de bereiding van een toedieningsvorm. Tabel 9.7. biedt een overzicht van hulpstoffen.

Anders dan het geval is bij het onderzoek van geneesmiddelen valt de wetenschappelijke vooruitgang in de *arsenijbereidkunde* minder duidelijk te markeren. Toch zijn er zeker vorderingen aan te wijzen, zij het dat deze merendeels later in de twintigste eeuw plaats vonden. Ze zijn vooral terug te vinden in de groep van hulpstoffen, nodig voor de vervaardiging van toedieningsvormen van geneesmiddelen. De bij het tableteren genoemde vulmiddelen, zwelmiddelen, bindmiddelen en glijmiddelen en de hulpmiddelen voor de bereiding van halfvaste bereidingen, zoals zalven en emulsies, staan voor even zovele fysisch-chemische principes: adhesie, adsorptie, resorptie, grensvlakverschijnselen, hydrofiel-lipofielbalans, om slechts enkele te noemen. Deze begrippen komen in de commentaar op de Vijfde uitgave<sup>610</sup> en in het leerboek voor de receptuur<sup>611</sup> niet of slechts terloops aanbod.

<sup>610</sup> Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek, I:1927, II:1928, III:1929, IV:1931)

<sup>611</sup> Schröder, M.J., P. van der Wielen, *Leerboek der recepteerkunde* (Groningen: Wolters 81933)



Tabel 9.7. Hulpstoffen voor farmaceutische bereidingen in farmaceeën

Hulpstoffen	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6-1	NF6-2
	1851	1871	1889	1905	1926	1958	1966
Bentoniet						✓	✓
Bolus, wit		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cacaoboter	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Calciumfosfaat		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Calciumhypofosfiet		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Carboxymethylcellulose							✓
Carrageen (incl. Iers Mos, IJslands mos)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Drop(poeder)		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gelatine			✓	✓	✓	✓	✓
Glycerine		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gom, arabische	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Honing	✓	✓	✓				
Kweepittenslijm	✓	✓					
Lanoline				✓	✓	✓	✓
Lecithine					✓		
Lijnmeel			✓	✓	✓	✓	✓
Lycopodium		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Magnesiumstearaat							✓
Manna	✓	✓					
Mannitol			✓	✓	✓	✓	✓
Marmer, wit		✓			✓	✓	✓
Melksuiker	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Methylcellulose							✓
Monostearine						✓	✓
Oliën, vette		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Paraffine			✓	✓	✓	✓	✓
Petroleumether				✓	✓	✓	✓
Polyethyleenglycolen							✓
Polysorbaten							✓
Propyleenglycol							✓
Reuzel	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ricinusolie	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Suiker		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Talk				✓	✓	✓	✓
Terpentijn (-olie)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tragacanth (-slijm)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vaseline, gele			✓	✓	✓	✓	✓
Vaseline, witte			✓	✓	✓	✓	✓
Water	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wolvet			✓	✓	✓	✓	✓
Zetmeel, aardappel-			✓	✓	✓	✓	✓
Zetmeel, cassave-				✓	✓		
Zetmeel, maranta-		✓		✓	✓		
Zetmeel, rijst-				✓	✓	✓	✓
Zetmeel, tarwe-		✓		✓	✓	✓	✓

De algemene monografie over emulsies biedt daarvan een goed voorbeeld. Bij vergelijking van de teksten die Van der Wielen leverde in de commentaar<sup>612</sup> en in zijn leerboek receptuur<sup>613</sup>, met het leerboek van Kruyt<sup>614</sup> uit 1926, blijkt dat bij Van der Wielen de begrippen colloïd, suspensie en emulsie vaag bleven, terwijl Kruyt juist zeer bruikbare definities had gegeven. Van der Wielen noemde de suspensie van oliedruppels in water ‘gelijkend op een colloïdale oplossing’<sup>615</sup>. In zijn leerboek<sup>616</sup> besprak hij een groot aantal recepten met de bereidingswijze van eenzelfde emulsie uit binnenlandse en buitenlandse farmacopees en handboeken en de wisselende resultaten, zonder daarvoor een verklaring te kunnen geven. Hij kwam in zijn leerboek bij zijn commentaar op een bepaald recept tot de conclusie dat de emulsie een suspensie is van olie in water, waarbij de kleine druppels door de lijvige slijm van de Arabische gom het samenvloeien van de olie belemmerde<sup>617</sup>. De rol van oppervlakte-actieve stoffen was nog niet in beeld. Tabel 9.8. geeft de hulpstoffen met dergelijke eigenschappen die in de tweede druk van de Zesde uitgave van de *Nederlandse Farmacopee* uit 1966.

**Tabel 9.8. Hulpstoffen in de NF6-2 (1966)**<sup>618</sup>

Naam	Fysisch-chemisch principe
Bentoniet	Viscositeit; stabiliseren disperse systemen
Carboxymethylcellulosenatrium	Viscositeit; stabiliseren disperse systemen
Monostearine	Water in olie emulgator
Magnesiumstearaat	Grensvlakactiviteit
Methylcellulose	Viscositeit; stabiliseren disperse systemen
Natriumlaurylsulfaat	Anionactieve grensvlakactiviteit
Polyethyleenglycol 400	Hydrofiele basis, vloeibaar
Polyethyleenglycol 1000	Hydrofiele basis halfvast
Polyethyleenglycol 1540	Hydrofiele basis vast
Polyethyleenglycol 4000	Hydrofiele basis vast
Polyethyleenglycol 6000	Hydrofiele basis vast
Polysorbaat 20	Olie in water emulgator
Polysorbaat 80	Olie in water emulgator
Propyleenglycol	Weekmaker, solubilisator

<sup>612</sup> Wielen, P. van der, “Emulsa”, in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek II:1928), 442

<sup>613</sup> Schröder, van der Wielen, *ibidem*, 190

<sup>614</sup> Kruyt, H.R., *Inleiding tot de fysieke chemie, de kolloïdchemie in het bijzonder voor biologen en medici* (Amsterdam: Paris 31926)

<sup>615</sup> Wielen, “Emulsa”, *ibidem*, 442

<sup>616</sup> Schröder, van der Wielen, *ibidem*, 194-217

<sup>617</sup> Schröder, van der Wielen, *ibidem*, 214

<sup>618</sup> Bolhuis G.K., H.L.M. Cox, J. Zuidema, *Recepteerkunde* (’s-Gravenhage: KNMP 1992), 135

De kern van het nieuwe inzicht is dat de substantie die als een onwerkzame of ‘therapeutisch indifferent’ stof werd geduid de therapeutische werking van het toegediende geneesmiddel kon bevorderen of integendeel, in het ergste geval, kon belemmeren.

## 9.5. Vooruitblik

In de periode na de Tweede Wereldoorlog was E. H. Vogelenzang (Meppel 1899 – Leiden 1982) de toonaangevende hoogleraar, ‘jarenlang het farmaceutisch gezag in Nederland’. Hij studeerde farmacie te Utrecht, werd apotheker te Veendam, was daar consulent van de aardappelindustrie, promoveerde op een sterrenkundig onderwerp en was van 1934–1946 apotheker van het Stads- en Academisch Ziekenhuis te Utrecht. In 1946 werd hij benoemd tot hoogleraar in Leiden. Hij was lid en later voorzitter van de farmacopee-commissie en in 1964 de eerste vicevoorzitter van de Europese Farmacopee Commissie. ‘Hij was zijn tijd ver vooruit’ aldus stelde het *Pharmaceutisch Weekblad* na zijn overlijden<sup>619</sup>.

Vogelenzang stelde in 1946 bij de aanvaarding van het hoogleraarschap in de farmaceutische chemie twee thema’s aan de orde die van grote invloed zouden worden op zowel de opleiding tot apotheker als op het farmaceutisch-wetenschappelijke onderzoek<sup>620</sup>. Het eerste thema was de noodzaak van diepgaande farmacotherapeutische kennis van de apotheker en het tweede de vorm van het geneesmiddel. Met wat we nu terugblikkend weten over de vakgebieden farmaceutische technologie, biofarmacie en farmacokinetiek, had hij een voorspellende geest. Dergelijke vragen waren niet eerder met deze nadruk aan de orde gesteld. Vogelenzang stelde dat talrijke problemen van technologische aard bij de vervaardiging van tabletten en injectievloeistoffen wetenschappelijke vorming en onderzoek vergen. Hij illustreerde zijn pleidooi met een scala aan voorbeelden. Stoffen met een snel voorbijgaande werking kunnen door chemische modificatie of door farmaceutische vormgeving in een depotpreparaat langer werken. De keuze van de juiste zalfbasis is van belang voor het bevorderen van de resorptie van de werkzame stof in de huid. Eveneens signaleerde hij de grote vlucht van parenterale geneesmiddelen, waarbij niet alleen bleek dat de werking sneller intrad, maar ook in veel sterkere mate. Kennelijk was het geneesmiddel bij toediening langs orale weg niet voldoende geresorbeerd of voortijdig ontleed.

Mede door deze nieuwe inzichten aan de ene kant en de groei van grootschalige farmaceutische bereidingen aan de andere kant, om slechts enkele factoren te noemen, ontstonden er nieuwe vakgebieden als farmaceutische technologie, biofarmacie en farmacokinetiek. Deze

<sup>619</sup> Sloot, H.A., “In memoriam E.H. Vogelenzang”, *Pharmaceutisch Weekblad* 117 (1982) XXVIII

<sup>620</sup> Vogelenzang, E.H., *Over de betekenis van den vorm van het geneesmiddel* (Rede) (Amsterdam: Centen 1946)

hadden weer grote invloed op de samenstelling van de farmacopee en de daarin te stellen kwaliteitseisen. Na een periode van ongeveer zestig jaar (1890–1950), waarin de aandacht van het bereiden naar het onderzoek van geneesmiddelen was verschoven, kwamen de eisen te stellen aan toedieningsvormen en daarmee ook de bereidingstechnieken, weer in beeld. De realisatie hiervan in de farmacopee begon in de zestiger jaren en in versterkte mate daarna in de Europese farmacopee.

## 9.6. Samenvatting en conclusie

De conclusie luidt dat men in de twintiger en dertiger jaren van de twintigste eeuw kennisnam van nieuwe inzichten uit de fysische chemie, maar aanvankelijk nog slechts in beperkte mate kon toepassen in de artsenijsbereidkunde. In de vijftiger jaren kwam er meer aandacht voor het belang van de toedieningsvorm en het proces van het ter beschikking komen van het werkzame bestanddeel. Nieuwe toedieningsvormen als tabletten en injecties vereisten bereidingsfaciliteiten, die voor veel apotheken buiten bereik lagen. De ontwikkelingen komen ook tot uiting bij de ingebruikname van nieuwe hulpstoffen, met name beschreven in de tweede druk van de Zesde uitgave. De oude en de nieuwe hulpstoffen en de principes van het gebruik, ontleend aan de fysische chemie, leidden tot een nieuw vakgebied met de Engelse term ‘physical pharmacy’. De kleinschalige bereiding in apotheken bleef treffend gekarakteriseerd met de termen recepteerkunde en voorraadreceptuur<sup>621</sup>. De hiervoor genoemde ontwikkelingen leidden ook tot het nieuwe vakgebied van de biofarmacie. De vruchten daarvan voor de farmacopee werden pas ver na 1966 geoogst.

---

<sup>621</sup> Bolhuis G.K., H.L.M. Cox, J. Zuidema, *Recepteerkunde* (’s-Gravenhage: KNMP 1992)



