



Universiteit
Leiden
The Netherlands

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

Vree, P.H.

Citation

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

Version: Publisher's Version

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

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

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

Cover Page



Universiteit Leiden



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

Author: Vree, P.H.

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

Issue date: 2020-10-21

10. Vergelijking van monografieën

10.1. Inleiding

Vergelijking van enkele monografieën die in alle uitgaven van Nederlandse farmacopees zijn verschenen, leent zich voor een andere benadering van de gestelde onderzoeksvragen (zie § 1.2.2.): Welke wetenschappen waren van betekenis voor de geneesmiddelentherapie en de artsennijbereidkunde en welke wetenschappelijke vorderingen bleken van betekenis te zijn voor het opstellen van voorschriften voor de er in opgenomen geneesmiddelen?

De keuze valt allereerst op de monografieën van Natriumchloride, keukenzout, een mineraal dat in de natuur wordt gevonden en van steeds grotere betekenis werd nadat het als stof voor de bereiding van steriele, parenterale geneesmiddelen toepassing vond.

De volgende keuze is Bismutsubnitraat, een chemische bereiding waarvan reeds in de zeventiende eeuw melding werd gemaakt⁶²² en waarnaar steeds opnieuw farmaceutisch-chemisch onderzoek werd verricht. De monografie markeert ook de omslag van de eigen chemisch bereiding in de apotheek naar het kwaliteitsonderzoek van het ingekochte product.

Voor de vergelijking van monografieën van plantaardige simplicia in de achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee zijn Digitalis en Opium uitgekozen. Deze zelfstandigheden (simplicia) zijn in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee te vinden. De papaververucht (slaapbol), waaruit opium wordt gewonnen, werd niet meer beschreven in de Zesde uitgave, opium wel. De vergelijking van opium-monografieën geeft ook de mogelijkheid om de opiumalkaloïden, met name morfine, in de vergelijking te betrekken. Morfinezouten zijn in alle uitgaven van Nederlandse farmacopees te vinden.

10.2. Natriumchloride

10.2.1. Inleiding

Keukenzout is een van de bekendste stoffen uit de natuur. Het wordt gebruikt in voeding en heeft ook bij de bereiding van geneesmiddelen een belangrijke plaats. Natriumchloride heeft

⁶²² Coster, D.J., R.J. Opwyrd, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters III:1886), 452

in de twintigste eeuw aan betekenis gewonnen als onmisbaar bestanddeel van injectie- en infusievloeistoffen. De chemische naam is natriumchloride, het maakt deel uit van het rijk van de mineralen, de anorganische stoffen. Het staat in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee beschreven en leent zich daarom voor vergelijking van de beschrijvingen in opeenvolgende uitgaven. Er zijn twee punten van vergelijking, als eerste de redactionele stijl van de monografie en als tweede de natuurwetenschappelijke kennis.

10.2.2. Tekst van drie monografieën in de *Nederlandsche Apotheek* 1851

De *Nederlandsche Apotheek* van 1851 bevat drie beschrijvingen van natriumchloride^{623 624 625}, de eerste tekst als mineraal, gewonnen uit de natuurlijke omgeving, de tweede tekst als gezuiverd product en de derde tekst als gedroogd product.

1. CHLOR NATRIUM, CHLORETUM NATRICUM, CHLOORWATERSTOFZURE SODA, ZOUTZURE SODA, GEWOON ZOUT, ZEE ZOUT, KEUKENZOUT, CHLORETUM NATRII, HYDRO-CHLORAS SODAE, MURIAS SODAE, SAL COMMUNIS MARINUS, SAL CULINARIS

Het is bekend, dat dit zout in verschillende zoutlagen en in vele wateren, vooral zeewater, opgelost gevonden wordt. Fabrieksmatig wordt het bereid door uitdamping van zeewater of zout-bronwater op eene bijzondere wijze sterker gemaakt, of van de oplossing van klip-zout, of in water, of in zee-water. De kristallen zijn of klein, onregelmatig, of grooter, hol, vierkant, trechtervormig, wit, doorschijnend, zonder reuk, doch van eenen zouten smaak. De waterdampen trekken zij uit de lucht tot zich, en zij worden vochtig. In de lucht wordt het voor het overige niet veranderd. Door water wordt het gemakkelijk opgelost, door zwavelzuur ontleed, en het ontwikkelt nevelachtige dampen uit chlorwaterstofzuur en water van de lucht gevormd. Zoodra het verwarmd wordt knapt het.

De oplossing wordt na de toevoeging eener oplossing van chlor-barium, of koolzure kali, of zuringzure ammonia troebel, dewijl de sporen van zwavelzure natron of magnesia, chlor-magnesium, zwavelzure kalk of chlor-calcium bevat. In water moet het geheel oplossen en de heldere oplossing moet door zwavelwaterstofzuur noch gekleurd noch troebel gemaakt worden noch door de toevoeging van eenige druppels chlor-water en gekookte stijfsel blaauw gekleurd worden en alzoo geen iodium toonen te bevatten. Door wijnsteen zuur of chlor-platina moet het niet worden nedergeslagen.

⁶²³ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 34

⁶²⁴ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 275

⁶²⁵ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 277

2. CHLOR-METALEN, HALOÏDE ZOUTEN, CHLOR-METALEN, GEZUIVERD CHLOR-NATRIUM, CHLORETUM NATRICUM DEPURATUM, NaCl^2 , CHLORWATERSTOFZURE SODA, ZOUTZURE SODA, GEZUIVERD KEUKENZOUT, CHLORETUM NATRII, NATRIUM CHLORATUM, HYDROCHLORAS SODAE, NATRUM MURIATICUM, *MURIAS SODAE DEPURATUM*, *SAL MARINUM AUT CULINARE DEPURATUM*

Men neme: Gewoon chlor natrium zoo veel men verkiest. Losse het op in Kokend Water drie deelen. Men droppele in de oplossing: Eene oplossing van zuivere koolzure natron tot dat er geene troebelwording meer wordt opgemerkt. Het vocht worde door papier gezegen en verdampt zoo dat gedurende de zachte verdamping de kristallen gevormd worden die in eenen trechter worden geplaatst en zoo lang met eene kleine hoeveelheid zuiver water worden afgewasschen, als het aflopend water door eene oplossing van chlor-baryum troebel wordt. Zij worden op papier gedroogd en in eene flesch voor het gebruik bewaard.

Het zijn cubische, zelden octaëdrische, of tetraëdrische, uitgeholde kristallen, naarmate de indamping langzaam of snel, en van eene grootere of kleinere hoeveelheid oplossing heeft plaats gehad, ongekleurd, in de lucht onveranderlijk, zout van smaak, in drie deelen water volkomen oplosbaar. In het vuur knappen de kristallen, en door zeer sterke verhitting smelt het zout. In kleine hoeveelheid wordt het in het met water verdunden alcohol opgelost.

De oplossing in water levert, na de toevoeging eener oplossing van salpeterzuur zilveroxyde, een wit nederplofse, dat niet door salpeterzuur, maar wel door ammonia wordt opgelost.

De oplossing van dit zout in water moet, na de toevoeging van die van koolzure natron, of chlor-baryum niet troebel worden, noch gekleurd worden na toevoeging eener versche oplossing van zwavelwaterstofzuur, of na de indropping eener oplossing van cyan-kalium-ijzer. Met wijnsteen zuur moet zij geen zure wijnsteen zure kali afzetten. Ofschoon er in het gewoon zout, in ons vaderland, meestal geen iodium wordt gevonden, zoo moet men toch weten, dat het iodium in het poeder van dit zout ontdekt kan ontdekt worden door de toevoeging van gekookte stijfsel en voorzigtige indropping van weinige droppels versch breid chlor-water. Indien het zout eenige iodium-verbinding bevat, dan wordt er eene heldere blaauwe kleur opgemerkt, die na de toevoeging van meer chlore wordt vernietigd.

3. GEDROOGD CHLOR-NATRIUM, NATRIUM CHLORETUM NATRICUM EXSICCATUM, NaCl^2 , AFGEKNAPT KEUKENZOUT, CHLORETUM NATRICUM DECREPITATUM, *SAL COMMUNE*, *AUT CULINARE DECREPITATUM*

Men neme: Gewoon chlor-natrium zoo veel men verkiest. Men brenge het in eenen met een deksel gesloten kroes dien men gloeije in een kolen-vuur, tot dat het knappen op Houdt en het zout poederachtig ondoorschijnend en wit van kleur geworden is. In eene gesloten flesch worde het voor het gebruik bewaard. Het bezit de beschrevene eigenschappen van dit zout doch in onzuiveren toestand; in het vuur evenwel knapt het niet meer, en eene doorgezogene oplossing daarvan wordt door die van koolzure natron en chlor-baryum troebel.

10.2.3. Bespreking

In de *Bataafsche Apotheek* (1807) staat van natriumchloride nog slechts weinig vermeld. De artikelnaam is zoutzure soda, als synoniemen zijn de gangbare benamingen ‘gemeen zout, zeezout en keukenzout’ opgenomen. Een korte beschrijving ‘Een middelzout, bestaande uit zoutzuur en soda, van eene witte kleur, zouten smaak, met taarlingsche kristallen, en in de opene lucht noch uiteenvallend noch smeltend’ volstaat.

De *Nederlandsche Apotheek* (Belgica) 1826 hanteert als artikelnaam ‘Soda’ met de toevoeging ‘(zoutzure)’ en vermeldt, kennelijk uit praktische overwegingen, een groter aantal synoniemen, de stofbeschrijving wijkt niet wezenlijk af van de tekst uit 1807. In plaats van het begrip ‘smeltend’ staat de passender term ‘vervloeiend’.

De *Nederlandsche Apotheek* 1851 is in de Nederlandse taal geschreven, met de Latijnse naam in de titel te beginnen met een hoofdletter. Dit wijst op de regel die in alle latere uitgaven van de Nederlandse farmacopees is gevolgd: het gebruik van de Latijnse titel in teksten, op etiketten, op flessen, potten en vaten houdt in dat stof met deze benaming aan de eisen van de vigerende farmacopee voldoet. Natriumchloride had in 1851 de Latijnse naam *Chloretum natricum*. Er volgen als tegemoetkoming aan de praktijk nog twaalf synoniemen. Er bestond toentertijd nog geen eenheid van opvatting over de naamgeving van chemische stoffen. Bierman⁶²⁶ gaat in haar boek *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* dieper in op het vraagstuk van de nomenclatuur. Het was toentertijd namelijk voor de samenstellers van de farmacopee de vraag of de gebruikers van de farmacopee voldoende op de hoogte waren van de chemische inzichten die tot de, als regel modernere, naamgeving hadden geleid. De stofbeschrijving omvat naast de uiterlijke kenmerken ook de fabrieksmatige bereiding uit zee- of bronwater, gevolgd door enige identiteits- en zuiverheidsreacties, zie tweede alinea eerste tekst beginnend met ‘De oplossing wordt ... [en verder]’. Naast deze stofbeschrijving kende deze editie ook nog een bereidingsmethode voor gezuiverde natriumchloride (zie tweede tekst). De derde tekst gaat over gedroogd, niet gezuiverd keukenzout.

De Tweede uitgave van de *Nederlandsche Apotheek* in 1871 stelde zich op het standpunt dat veel kennis reeds in hand- en leerboeken voorhanden was en beperkte de tekst van de stofbeschrijving. Onder de titel ‘*Chloretum natricum*’⁶²⁷ staat ‘Gezuiverd natriumchloride volgens de eerste uitgave’. Het ongezuiverde, in de natuur voorkomende product, is dus niet meer opgenomen in deze uitgave. De beschrijving gaat verder: ‘Kubische, kleine, witte kristallen, die in warmte knappen, bij eene sterke hitte smelten, en gemakkelijk en volledig in water oplossen.’

⁶²⁶ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 136

⁶²⁷ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 86

De zuiverheidsreacties zijn beknopt geformuleerd: 'Deze oplossing [van het zout] in water mag niet troebel worden door chloorbaryum of koolzure natron, en niet gekleurd door zwavelwaterstof, ferrocyankali, of chlooroplossing, hetzij met of zonder toevoeging van stijfselpap.' Meer staat er niet in. Merk op dat er geen enkele getalsmatige aanduiding is van hoeveelheden uitgangsmateriaal en reagentia. In deze *Nederlandsche Apotheek* bevat tabel IV een opgave van toe te passen reagentia, niet meer dan een lijst met namen, zonder vereisten over de samenstelling ervan.

Dat veranderde met ingang van de Derde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*. In deze uitgave is al iets te herkennen van de in § 2.3.1. beschreven systematische indeling die in de twintigste eeuw werd toegepast. De beknopte stijl van de Tweede uitgave is gehandhaafd maar wel aangevuld met kwantitatieve aanduidingen. De tekst luidt, hier ook voorzien van een duidelijk markering in alinea's, overigens zonder aan te geven dat het respectievelijk om beschrijving, identiteit en zuiverheid gaat:

'Een wit, kristallijn poeder, dat een niet lichtend vlam terstond en blijvend geel kleurt. 'Natriumchloride geeft met 3 deelen water een heldere oplossing, die neutraal reageert en met zilvernitraat een wit vlokkig neerslag geeft, dat in ammonia gemakkelijk oplost'. 'De oplossing in water (1=20) worde niet troebel door baryumchloride of door natriumcarbonaat, en niet gekleurd noch door Nessler's reagens, noch door zwavelwaterstof, noch door zwavelammonium'⁶²⁸.

De 'Lijst van Reagentia' in deze uitgave geeft de samenstelling van de reagentia aan, bijvoorbeeld: 'Baryumchloride: Een oplossing in water (1=10)'.

De Vierde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee* 1905 bouwt voort op deze semi-kwantitatieve aanpak van de reacties op identiteit en zuiverheid. De titel van de monografie is: 'Chloretum natricum, Natriumchloride'. Nieuw is de toevoeging van de gebruikelijke naam 'Keukenzout' en de bruto formule 'NaCl'. Ook bij andere enkelvoudige en goed gedefinieerde chemische stoffen zijn bruto formules opgegeven en gebruikelijke namen vermeld. Bij de beschrijving van natriumchloride valt op dat de kristallijne structuur nu, anders dan in de derde, maar net als in Tweede uitgave, nader wordt aangeduid: in de tweede nog als 'kubische kristallen', in de Vierde uitgave als 'kleine hexaëders'. In de Vierde uitgave wordt voor het eerst voor het onderzoek van vooral plantaardige substanties het gebruik van de microscoop voorgeschreven en nu kennelijk ook toegepast op de kristalvorm van chemische stoffen. De oplosbaarheid van natriumchloride in water behoort ook bij de beschrijving van de stof en wordt nauwkeuriger, te weten '1 in 2,8 deelen', in de vorige uitgave nog '1 in 3 deelen' opgegeven. Uit de 'Algemene regelen' die aan de monografieën vooraf gaan, blijkt dat deze waarde van de oplosbaarheid geldt bij de temperatuur van de omgeving (kamertemperatuur)

⁶²⁸ *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage Algemeene Landsdrukkerij 1889), 51

van 15 °C. Ook deze conditie is nieuw vergeleken met de Derde uitgave. De tekst van de gehele monografie is als volgt:

‘Witte kleine hexaëders. Natriumchloride is in 2,8 deelen water oplosbaar, doch in spiritus bijna onoplosbaar. [Identiteit] ‘Natriumchloride kleurt een niet oplichtende vlam terstond geel. De oplossing in water (1=20) geeft met zilvernitraat een wit neerslag, dat in ammonia gemakkelijk oplost. [Zuiverheid] ‘1 G. Natriumchloride moet met 1 G. wijnsteenzuur en 5 cm³ water een heldere oplossing geven. De oplossing in water (1=20) moet helder, kleurloos en neutraal zijn en mag door zwavelwaterstof, door natriumcarbonaat, door Nessler’s reagens, door baryumnitraat en door zwavelzuur niet van uiterlijk veranderen. Natriumchloride mag, bij 100 °C gedroogd, niet meer dan 1 pct aan gewicht verliezen’⁶²⁹.

Opmerkelijk is dat in deze editie voor het eerst stelselmatig de hoeveelheid water wordt genoemd, namelijk ‘niet meer dan 1 pct’. ‘Water is de meest voorkomende verontreiniging’, zo stelde Vogelenzang in zijn colleges farmaceutische chemie.

In 1926 verscheen de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*, die tot 1958 van kracht bleef. De meest opvallende wijzigingen in de opzet van monografieën (zie § 2.3.1.) zijn ook terug te vinden bij die van natriumchloride. Aan de bruto formule van NaCl wordt het molecuulgewicht toegevoegd: ‘NaCl = 58,4’. De gegevens over de oplosbaarheid zijn uit de beschrijving gehaald en ondergebracht in een aparte alinea. Voor zuiverheidsreacties wordt een nieuw aanpak ingevoerd: ‘geen reactie op ...’, hetgeen verwijst naar de inleiding tot de monografieën met de titel ‘Algemeene reacties ter vaststelling van de identiteit en zuiverheid’ waarin alle gestandaardiseerde reacties worden beschreven. De eis dat de oplossing van Natriumchloride in water (1=10) ‘Neutraal ten opzichte van methyloord’ moet zijn, betekent derhalve dat ‘10 cm³ der vloeistof met 1 druppel methyloord een tint aanneemt die niet rooder dan eigen is aan 10 cm³ eener oplossing die, in 100 cm³ 10 cm³ verdund azijnzuur en 10 cm³ natriumacetaat (2 N.) bevat, met 1 druppel methyloord en niet geler dan eigen is aan 10 cm³ eener oplossing die, in 100 cm³ 1 cm³ verdund azijnzuur en 10 cm³ natriumacetaat (2 N.) bevat, met 1 druppel methyloord (pH 5–6).’ Nieuw is ook dat het begrip pH voor zuurgraad wordt gebruikt en dat buffer-oplossingen zijn beschreven die nodig zijn om de grenzen van de zuurgraad van de oplossing van natriumchloride in water te bepalen. ‘Geen reactie op baryum’ betekent ‘dat de oplossing met verdund zwavelzuur, ook na 5 minuten, helder moet blijven.’ Op gelijke wijze worden zware metalen, ijzer, aardalkaliën, kalium, ammonium en sulfaat uitgesloten. Nieuw in deze stofbeschrijving is ook dat op natriumchloride een gehaltebepaling wordt voorgeschreven: ‘Wordt de oplossing van 233,6 mg Natriumchloride in water, na toevoeging van 1 druppel kaliumchromaat, met 1/10 N

⁶²⁹ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 95

zilvernitraat getitreerd, dan moeten daarvan 39,5–40,0 cm³ vereischt worden.’ Eveneens is de vermelding dat natriumchloride water aantrekt bij een relatieve waterdampspanning der lucht van 0,75 een nieuw opgenomen gegeven.

Schoorl schrijft in zijn bijdrage aan het *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee Vijfde uitgave*⁶³⁰ dat natriumchloride op drie manieren wordt gewonnen, als steenzout, met een gehalte van 98–99 pct, door indamping van zeewater, met een duidelijk lager gehalte en vooral met calciumsulfaat (gips) verontreinigd en door uitlogen van ononderaardse beddingen zoals in Boekelo, inkoken bij 110 °C en drogen, met een gehalte boven 99 pct. Het is duidelijk dat het zuiverheidsonderzoek gericht is op de verontreinigingen die samenhangen met de herkomst en de bereidingsmethode. De farmacopee eist fijne kristallen want grote kristallen bevatten tot 1 pct vacuolewater. Zuiver natriumchloride trekt water aan bij een luchtvochtigheid hoger dan 75, maar reeds bij een lagere waarde als het met calciumchloride en magnesiumchloride verontreinigd is. Hij attendeert erop dat de ogenschijnlijk droge zoutkristallen toch nog 3–4 pct water kunnen bevatten in de vorm van pekkel aan het kristaloppervlak. Het zuiverheidsonderzoek laat calcium, magnesium, kalium en sulfaat in beperkte hoeveelheid toe – Schoorl rekent de hoeveelheden ervan uit – en vereist de afwezigheid van zware metalen en ijzer. Hij laat zich kritisch uit over de eis dat de afwezigheid van ammonium moet worden vastgesteld, maar wil juist een scherpere eis op de afwezigheid van barium, vooral bij afwezigheid van sulfaat als verontreiniging. Hij mist een reactie op fosfaat.

Schoorl had in 1907 reeds aangegeven dat het onderzoek naar de aanwezigheid van sulfaat in een drietal zouten met een grensreactie sterk uiteenlopende uitkomsten gaf⁶³¹. In een oplossing van 30 pct natriumchloride in water was de aantoonbaarheidsgrens 10 mg/l, in een oplossing van 30 pct natriumacetaat 30 mg/l, en in 5 pct borax-oplossing 10 mg/l. In water was deze waarde 2 mg/l. Het bracht hem tot de conclusie dat het moeilijk is met gestandaardiseerde oplossingen voor de uitvoering van grensreacties te besluiten tot de hoeveelheid aanwezige verontreinigingen. Hoeke heeft in 1970, refererend aan dit onderzoek van Schoorl, gerapporteerd over de grensreactie op sulfaat met bariumreagens in een zevental nationale farmacopees. Zij stelt dat het onjuist is aan een grensreactie een kwantitatieve waarde toe te kennen. Het is beter de grensreactie te beschouwen als een kwalitatieve uitdrukking van de zuiverheid van de stof⁶³².

De Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1958) scherpert de beschrijving van natriumchloride nog verder aan⁶³³, onder andere in verband het gebruik van deze stof in

⁶³⁰ Schoorl, N., “Chloretum natricum” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek II:1928), 327

⁶³¹ Schoorl, N., “De zuiverheidsreacties der Pharmacopee”, *Pharmaceutisch Weekblad* 44 (1907) 121

⁶³² Hoeke, M., “Over de betekenis van grensreacties op onzuiverheden”, *Pharmaceutisch Weekblad* 104 (1969) 630-640

⁶³³ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf 1958), 395

injectie- en infusievloeistoffen en steriele oplossingen in betrekkelijke grote hoeveelheden tot meer dan 10 gram per dag. 'Natrii Chloridum bevat natriumchloride en niet meer dan 0,5 pct water. Het, door drogen watervrij gemaakte, zout bevat niet minder dan 99,5 pct natriumchloride.' De monografie Natrii Chloridum bevat, vergeleken met die uit de Vijfde uitgave, een aantal verfijningen, Mol. Gew. 58,43 (was: 58,4). Aanvullingen zijn de vereiste grensreacties op de verontreiniging met bromide, jodide en arseen.

10.2.4. Samenvatting en conclusie

De beschrijving van natriumchloride wordt steeds nauwkeuriger en specifieker. De nieuwe toepassing in vloeistoffen voor intraveneuze toediening maakt dat de eisen van zuiverheid en gehalte aangescherpt worden. De strakke redactionele opzet van monografieën is duidelijk te zien.

10.3. Basisch Bismutnitraat

10.3.1. Inleiding

Bismut is een zwaar metaal dat, vergeleken met andere zware metalen, een betrekkelijke geringe toxiciteit heeft. Deels is dat ook te danken aan de beperkte oplosbaarheid van de toegepaste verbindingen. In de loop van voorgaande eeuwen zijn vele bismutpreparaten in gebruik geweest voor allerlei aandoeningen. Bismutsubnitraat vond toepassing bij de behandeling van maagzweren en stond beschreven in alle Nederlandse farmacopees. Het geneesmiddel leent zich dus voor vergelijking van de teksten in de onderscheiden edities.

10.3.2. Teksten in de Tweede, Derde en Vierde uitgave

Het voorschrift uit de *Nederlandsche Apotheek* 1871 luidde als volgt:

'Nitrās bismuthicus basicus; Basisch Salpeterzuur Bismuthoxyde; Magisterium Bismuthi⁶³⁴

Men neme: Salpeterzuur vijf deelen en Gedestilleerd water twee deelen. Doe ze in eene kolf, en voeg er bij gedeelten bij bismuth tot een grof poeder gebracht, zoveel daarvan opgelost kan worden, ongeveer twee deelen. Voeg bij de oplossing zoo veel gedestilleerd water, totdat er een weinig van een blijvenden witten neerslag gevormd is. Laat haar eenige uren staan. Filtreer, en giet het vocht onder sterk roeren, uit in Heet Gedestilleerd water, honderd deelen. Giet het bovenstaande vocht, nadat het bekoeld is, helder af, wasch den neerslag nog tweemaal met een weinig gedestilleerd water uit,

⁶³⁴ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 202

breng hem op een linnen doek, pers hem zacht uit, en laat hem bij eene zeer zachte warmte, buiten het licht, drogen.’

Bierman⁶³⁵ gaf de bereidingsvoorschriften uit de negentiende eeuw volledig weer. Zij stelde dat de beschrijvingen van de bereidingen in de Batava en de Belgica onvolledig waren en ongeschikt voor het leveren van een gestandaardiseerd preparaat. Volgende edities gaven meer gespecificeerde, zeer uitvoerige, bereidingsvoorschriften. In al deze situaties ontbrak de opgave van de samenstelling. De Nederlandse benaming van het bismutzout was in de Tweede uitgave nog geschreven in de dualistische nomenclatuur die Berzelius aan het begin van de eeuw had ontworpen: zuuranhydride + base-anhydride, in plaats van het zout, zoals in de Vierde uitgave het geval was. Coster en Opwyrdra gaven een uitgebreide toelichting op de bereiding⁶³⁶. Zij missen in het voorschrift uit 1871 de aanwijzing om zoveel mogelijk bismut onder verwarmen tot 100 °C op te lossen tot geen nitreuze dampen meer verschijnen – het oplossen van bismut moest in de zuurkast plaats vinden –. De uitvoering van de procedure moet zorgvuldig volgens het voorschrift plaats vinden om aldus eventuele verontreinigingen met arseen te verwijderen. De bereidingswijze in de Vierde uitgave volgde in hoofdzaak de Duitse en Franse farmacopees, waarbij eerst bismutnitraat kristallijn wordt verkregen. Van daaruit wordt ‘hydrobismutnitraat’ gevormd. Coster en Opwyrdra gingen uitgebreid in op alle mogelijke verontreinigingen die vanuit het ruwe bismuterts mee konden komen in het bereide preparaat. Ze citeerden ook een aantal aanbevolen bereidingswijze uit de buitenlandse literatuur. De auteurs gaven een uitgebreide toelichting op het zuiverheidsonderzoek, uit te voeren op carbonaten van bismut, magnesium en calcium, op chloriden en sulfaten, op lood en arseen. Ook verontreiniging met seleen en telluur kwam soms voor.

Het witte neerslag van het bismutzout dat ontstond had een moeilijk te karakteriseren samenstelling. Bismutverbindingen waren therapeutisch zeer in trek. De Derde uitgave was overigens de eerste van de reeks uitgaven die geen bereidingswijze opnam. Men ging er kennelijk van uit dat de grondstof kant en klaar werd ingekocht. De monografie werd derhalve uitsluitend een onderzoekvoorschrift in plaats van een bereidingsvoorschrift. De Vierde uitgave gaf een voorschrift voor bereiding en voor onderzoek, de vijfde en zesde alleen voor onderzoek.

Uit dit commentaar wordt niet duidelijk of er ook een therapeutische noodzaak schuilging achter de discussie over de juiste bereidingswijze. Basisch bismutnitraat werd, volgens Coster en Opwyrdra, wegens een adstringerende werking aanbevolen bij maagklachten en -zweren in doseringen van 200 tot 1000 mg per keer in poeders of pillen, meermalen daags.

⁶³⁵ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 149-150

⁶³⁶ Coster, D.J., R.J. Opwyrdra, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters III:1886), 451-458

Het voorschrift uit de *Nederlandsche Pharmacopee* 1889 luidde als volgt:

‘Nitras bismuthicus basicus; Basisch Bismuthnitraat; Magisterium Bismuthi⁶³⁷

Een wit, kristallijn poeder, dat bevochtigd lakmoespapier rood kleurt en bij verhitting bruine dampen uitstoot. Basisch Bismuthnitraat geeft met chloorwaterstofzuur, met verdund zwavelzuur en met salpeterzuur, zonder op te bruisen, kleurloze oplossingen. De vloeistof, verkregen door 500 mG Basisch Bismuthnitraat op te lossen in 2 cM³ verwarmd salpeterzuur en deze met 25 cM³ water te verdunnen, zij helder en worde noch door baryumnitraat, noch door zilvernitraat troebel; zij geve, na door ammonia van bismuth bevrijd te zijn, een kleurloos vocht, dat, na verdampt te zijn, en nadat het overgeblevene zacht gegloeid is, niets weegbaars achterlaat. Een oplossing van 400 mG Basisch Bismuthnitraat in 4 cM³ verwarmd chloorwaterstofzuur mag, na met haar eigen volumen stannochloride verwarmd te zijn, niet troebel of gekleurd worden. Basisch Bismuthnitraat mag, als er natronloog aan wordt toegevoegd, geen reuk van ammoniak doen ontstaan. Na verhit te zijn, late Basisch Bismuthnitraat 78–82 pct geel Bismuthoxyde achter.’

Verlaan⁶³⁸ besprak deze monografie, de eerste keer dat niet de bereiding maar het onderzoek van de substantie, stond beschreven.

‘Het normale, neutrale bismuthzout van salpeterzuur is $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$. (...) Op verschillende wijzen, kunnen onder verlies van salpeterzuur uit dit zout, basische zouten ontstaan van verschillende samenstelling, waarom derhalve voor de bereiding van een zout van bepaalde samenstelling ook steeds een bepaald voorschrift moet worden gevolgd. Een dier basische zouten is het Basisch Bismuthnitraat der Pharmacopee, waarvan de samenstelling (...) kan worden uitgedrukt door de formule $\text{Bi}^3(\text{NO}_3)^2(\text{OH})^7$, waarschijnlijk een mengsel van $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2\text{OH}$ en $\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{OH})^2$ met enig bismuthhydroxyde $\text{Bi}(\text{OH})^3$, bovendien nog ongeveer 5 pct kristalwater bevattend.’ (Daarna volgt een zeer uitgebreide beschrijving van de bereiding, met de opmerking:) ‘Alhoewel de Pharmacopee geene bereiding opgeeft, zal het wel de bedoeling zijn, dat een der laatstgenoemde preparaten, en wel waarschijnlijk het door de vorige Pharmacopee bedoelde tweede, bij ons gebruikt moet worden.’

Het voorschrift uit de *Nederlandsche Pharmacopee* 1905 luidde als volgt:

‘Nitras bismuthicus basicus; Basisch Bismuthnitraat; Magisterium Bismuthi⁶³⁹

Breng tien deelen Bismuth, tot grof poeder gebracht, bij kleine hoeveelheden in een vooraf op 75°–90° verwarmd mengsel van zeven en twintig deelen Salpeterzuur en drie en twintig deelen Water en ondersteun de, in het begin heftige, reactie tegen het

⁶³⁷ *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (’s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1889), 143

⁶³⁸ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (’s-Gravenhage: IJkema I:1893), 531

⁶³⁹ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 267

einde door verwarmen. Laat de verkregen oplossing bezinken; giet haar na eenige dagen helder af, en damp haar uit tot kristallisatie. Verzamel de kristallen, en spoel ze af met een kleine hoeveelheid, met salpeterzuur zuur gemaakt, water. Meng een deel der aldus verkregen Kristallen met vier deelen Water tot een gelijkmatige brij, en giet deze, al roerende, uit in een en twintig deelen kokend Water. Verwijder, terstond nadat het neerslag bezonken is, de bovenstaande warme vloeistof; bevrijd het neerslag door snel afzuigen zooveel mogelijk van het aanhangende vocht, en droog het zonder verder afwassen bij 30°.

De Vijfde uitgave gaf als eerste een getalsmatige benadering 'ongeveer $6 \text{ Bi}_2\text{O}_3, 5 \text{ N}_2\text{O}_5, 8 \text{ H}_2\text{O}$ ', de zesde editie definieerde de stof als volgt 'Bismuthi Subnitras is een bismutoxidenitraat; het bevat niet minder dan 71,1 pct en niet meer dan 72,9 pct bismut. Het zuurrestgehalte, berekend als distikstofpentoxide bedraagt niet minder dan 14,0 pct en niet meer dan 16,2 pct'.

In de Derde, Vijfde en Zesde uitgave⁶⁴⁰ waarin niet de bereiding, maar wel de stof stond beschreven werd een gehaltebepaling vereist, die berust op gravimetrische analyse. De derde editie vereiste een bismutgehalte van 78–82 pct, de vijfde editie 79–81 pct, de zesde editie, nogal lager, 71,1–72,9 pct.

Schoorl schonk eveneens uitgebreid aandacht aan dit preparaat⁶⁴¹. Om de beschrijving van het preparaat niet te gecompliceerd te maken, schreef hij $6 \text{ Bi}_2\text{O}_3, 5 \text{ N}_2\text{O}_5, 8 \text{ H}_2\text{O}$ op als (B=base) B 6-5-8 en gaf hij aan dat tijdens de diverse fasen van de bereiding achtereenvolgens met toenemende basiditeit ontstaan: B 1-1-2, B 10-9-7, B 6-5-8 en B 2-1-1. Het door de Vijfde uitgave van de farmacopee vereiste preparaat is dan B 6-5-8, vermengd met kleine hoeveelheden B 2-1-1. Het komt overeen met het in de Vierde uitgave beschreven 'uitgewasschen' preparaat. 'Nitras Bismuthicus Basicus non elutus Ed. IV' komt volgens Schoorl overeen met B 10-9-7.

Hij noemde gelet op de herkomst van bismut uit ertsen als te verwachten onzuiverheden koper, lood en arseen en beval aan te reageren op de afwezigheid van carbonaat en ammonium, als indicatie voor een goed verlopen bereidingsproces.

10.3.3. Samenvatting en conclusie

Bismutsubnitraat is een preparaat waar relatief veel chemisch onderzoek naar is gedaan, zonder dat duidelijk werd wat de therapeutische of toxicologische relevantie ervan was. Alle auteurs zijn het er over eens dat de bereiding nauwkeurig volgens het voorschrift moest plaats vinden, niettemin lopen de gehalten aan bismut, het bestanddeel met de aangeprezen werking, nogal uiteen in de onderscheiden uitgaven. Wellicht was de oplosbaarheid van

⁶⁴⁰ In de Vierde uitgave staat de bereiding beschreven, zonder gehaltebepaling.

⁶⁴¹ Schoorl, N., "Nitras bismuthicus basicus" in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek, III:1929), 267-271

bismutsubnitraat in de maag mede bepalend voor de werking en de werkingsduur, een veronderstelling die overigens niet in de literatuur terug gevonden kon worden.

10.4. Digitalis

10.4.1. Teksten

Het voorschrift uit de *Nederlandsche Apotheek* 1871 luidde als volgt:

Digitalis purpurea L.; Gewoon Vingerhoedskruid⁶⁴²

Eene tweejarige plant, die vooral in de bergstreken van Midden-Europa, maar ook op enkele plaatsen in Nederland voorkomt. Scrophularineeën.

De bladen. Vingerhoedsbladen (Folia Digitalis; Herba Digitalis purpureae Ed.I), zijn langwerpig, eirond of veelal eirond-langwerpig, gekarteld, aan hun voet meer of minder getand, netsgewijs geaderd, rimpelig van oppervlakte, van onder zachtharig, laag aan den stengel lang-, hooger op ongesteeld. Zij smaken onaangenaam, bitter.

Men behoort ze van de bloeiende plant te verzamelen, in de schaduw te drogen, en in vaten te bewaren, die van het licht zijn afgesloten.

10.4.2. Vergelijking van de teksten

Batava (1807): In navolging van de *Amsterdamsche Apotheek* van 1792 nam ook de *Batava* dit simplex op. De beschrijving verlangt de in het wild groeiende plant en noemt enkele niet al te specifieke uiterlijke kenmerken, ook geur en smaak. De bladeren worden wel apart beschreven maar niet uitdrukkelijk geëist in plaats van de gehele plant. In de *Belgica* (1826) werd de beschrijving enigszins uitgebreid. De *Nederlandsche Apotheek* 1851 schreef dat de naam het kruid van paars vingerhoed aanduidt, dus de gehele plant⁶⁴³. De beschrijving wordt specifieker en geeft ook richtlijnen voor de oogsttijd. Vooral de bladeren worden beschreven, maar de naamgeving van het simplex is kruid en nog geen blad. Wel wordt aangegeven welk delen van de bladeren moet worden verwijderd. De slotregel luidt 'Omtrent de scheikundige bestanddeelen, aan welke de geneeskracht moet worden toegeschreven, zijn de scheikundigen het tot dusverre nog niet eens.'

De monografie in de *Nederlandsche Apotheek* 1871 is hierboven volledig weergegeven. De titel is kortweg Digitalis, daarmee doelend op het kruid, ofwel zoals gedefinieerd in de toelichting vooraf⁶⁴⁴, als blad met stengel. Een goed advies is het voorschrift – in het licht van latere kennis – om het kruid in de bloeitijd te verzamelen, in de schaduw te drogen en in

⁶⁴² *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 109

⁶⁴³ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 141

⁶⁴⁴ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), XXII

van licht afgesloten vaten te bewaren. In de *Nederlandsche Pharmacopee* 1889 wordt de titel van de monografie *Digitalisbladen*. De beschrijving is nauwkeuriger, zowel wat betreft het onderscheid tussen de bovenkant als de onderkant van het blad, het voorschrift is *gekweekte* exemplaren te benutten, een chemische reactie ter bevestiging van de botanische kenmerken is gegeven en de hoogste keerdosis en de maximale dagdosis staan vermeld.

Verdere verfijning volgt in de *Nederlandsche Pharmacopee* 1905. De botanische beschrijving is vanaf deze uitgave zoveel mogelijk ontleend aan de Kew Index (Index Kewensis), een Brits initiatief, met internationale uitstraling, om planten eenduidig te benoemen en te beschrijven. Een tweede vernieuwing is dat de microscopische beschrijving van het poeder van de plant is opgenomen, niet zozeer om daarmee de identiteit vast te stellen, maar om vervalsingen en verwisselingen uit te sluiten en verontreinigingen op te sporen. De algemene regels in deze Vierde uitgave geven op pagina XII–XIII hiervoor nadere aanwijzingen. Chemische reacties zijn niet opgenomen.

Een grote stap voorwaarts is te vinden in de *Nederlandsche Pharmacopee* 1926: ‘de biologische waardebeoordeling van de sterkte van het simplex en de daaruit bereide preparaten wordt ingevoerd. De sterkte wordt opgegeven in Internationale Eenheden. Bladeren kunnen worden gemengd om de gewenste sterkte te bereiken’ (zie ook § 6.7.1. over biologische waardebeoordelingen).

De Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* in 1958 gaf een voorschrift dat niet wezenlijk verschilde van de Vijfde uitgave. Nieuw was dat de as niet meer mag zijn dan 13 pct en de in zoutzuur onoplosbare rest niet groter dan 5 pct (mangaan). De chemische inhoudsstoffen staan in geen van deze monografieën vermeld. De biologische waardebeoordeling⁶⁴⁵ staat daarentegen uitvoerig beschreven.

10.4.3. Commentaren

Oudemans wijdt in zijn boek ‘*Aanteekeningen*’ uit 1854–1856 uitgebreid aandacht aan *Digitalis*. Hij beschrijft als eerste de botanische kenmerken van de plant *Digitalis purpurea* L., daarna de uiterlijke kenmerken van het simplex Vingerhoedskruid en vervolgt⁶⁴⁶:

Versch, verspreiden zij, tusschen de vingers gewreven, een walgelijken reuk, hoewel zij in droogen toestand reukeloos zijn. Zij smaken zeer bitter en scherp, en moeten, gedurende den bloeitijd, van tweejarige, liefst wilde, planten gezameld en van de bladstelen der onderste bladen en de hoofdnerf ontdaan worden. Men drooge hen voorzigtig en beware hen in goed gesloten vaatwerk. (. . .) Omtrent de scheikundige bestanddeelen, waaraan de geneeskracht moet worden toegeschreven, zijn de geleerden het nog niet eens.

⁶⁴⁵ *Nederlandse Pharmacopee, Zesde uitgave* (’s-Gravenhage: Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf 1958), 245

⁶⁴⁶ Oudemans, C.A.J.A., *Aanteekeningen op het systematisch- en pharmacognostisch-botanische gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica* (Rotterdam: Petri 1854-1856), 335

Verderop vermeldt hij 'dat onder sommige omstandigheden gekweekte planten even goed kunnen wezen.' Wat de inhoudsstoffen betreft verwijst hij naar de omvangrijke verhandeling van Homolle en Quevenne, die tot de conclusie komen dat digitaline de enige stof is waaraan de geneeskrachtige werking van *Digitalis* moet worden toegeschreven⁶⁴⁷.

Verlaan⁶⁴⁸ geeft in 1893 het volgende commentaar op de monografie⁶⁴⁹ in de *Nederlandsche Pharmacopee* van 1889:

'De bladen moeten in het tweede levensjaar van de plant verzameld worden, wijl het gehalte aan werkzame stoffen alsdan grooter is dan in het eerste. Bovendien bevatten de bladen in het eerste jaar veel pectinestoffen, waardoor het daaruit bereide aftreksel troebel is en spoedig bederft.

Men gebruikt uitsluitend de bladen van gekweekte planten, omdat, afgezien van een verschil in werkzaamheid, wat niet met zekerheid is geconstateerd, de wilde plant niet veelvuldig genoeg bij ons voorkomt en het gehalte aan werkzame stoffen bij wilde planten zeker meer kan afwisselen dan bij gekweekte exemplaren, terwijl bovendien mogelijke verwisseling met andere planten is buitengesloten. De bladen van in 't wild groeiende planten zijn daaraan te herkennen, dat zij aan beide zijden zacht en kort behaard zijn, terwijl die der gekweekte plant vooral aan de bovenzijde, soms ook aan beide zijden onbehaard of tenminste veel minder behaard zijn.

Zij worden in den bloeitijd verzameld, als de plant aan hare bloemen duidelijk te herkennen is, als wanneer zij tevens het rijkst aan werkzame bestanddeelen zijn. Men verzamelt alleen de hooger geplaatste, kort- of niet-gesteelde, gave en niet onderste, groote en lang-gesteelde stengel- of de wortelstandige bladen, droogt ze bij eene zachte temperatuur (5=1) en bewaart ze verder buiten invloed van licht en vocht, zoodat zij niet verkleurden aan de bovenzijde licht- en aan de ondervlakte grijsgroen verkleurd zijn. Zij moeten elk jaar ververscht en vóór 't gebruik van de bladstelen ontdaan worden, daar deze slechts zeer weinig of geene werkzame bestanddeelen bevatten. Wordt het poeder der bladen in voorraad gehouden, dan moet eveneens buiten het licht en in kalkstopflesschen bewaard en dikwerf vernieuwd worden. Als kenmerk van deugdzaamheid geldt, dat in 10 Grm. der waterige infusie van 1 Grm. der bladen of van het poeder daarvan zich met tannine terstond een sterk neêrslag van werkzame bestanddeelen afscheidt.'

De bespreking in het *Pharmaceutisch Weekblad* van de monografie over *Digitalis* in de Vierde uitgave was voornamelijk een toelichting op de internationale afspraken van de Conferentie van Brussel uit 1902. Van Italië bekritiseerde de gehaltebepaling van digitoxine via de methode met looizuur, opgenomen in de Duitse farmacopee, want die is slechts gericht op

⁶⁴⁷ Oudemans, *ibidem*, 336

⁶⁴⁸ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage: IJkema I:1893), 334

⁶⁴⁹ *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage Algemeene Landsdrukkerij 1889), 98

één glycoside. Hij pleitte voor de biologische waardebeoordeling⁶⁵⁰. Issekutz vermeldde dat de eerste biologische waardebeoordeling in 1898 plaats vond op kikkers, later op kikkerharten. In 1910 ontwikkelden Hatcher en Brody de intraveneuze infusiemethode bij katten, in 1926 bij cavia's (Knafl-Lenz). In 1928 kwam een internationale afspraak tot stand over de waardebeoordeling van en de internationale standaard voor digitalispreparaten⁶⁵¹. Baljet citeerde deze bevindingen eveneens en veronderstelde daarnaast dat stoffen met een gelijke werking op het hart ook een chemische verwantschap zouden hebben. Hij maakte gebruik van een door Keller in 1897 beschreven en door Kiliani gemodificeerde kleurreactie. Overigens werd de chemische structuur van hartglycosiden pas veel later opgehelderd. In het autoreferaat van zijn dissertatie⁶⁵² gaf hij aan dat de actieve hartglycosiden vooral te vinden zijn in de epidermis met haren en de endodermis van het blad. Verse en vers-gedroogde bladeren bleken minder actieve glycosiden te bevatten dan gedroogde exemplaren. Dat gold voor alle twaalf onderzochte digitalissoorten.

10.4.4. RIPTO-monografie (1922)

Het Rijksinstituut voor Pharmacotherapeutisch onderzoek (RIPTO), opgericht in 1920, waarvoor L. van Itallie zich zeer had ingespannen, publiceerde monografieën en gaf mededelingen uit. De monografie over hartglycosiden verscheen in 1922 met de titel *De Digitalis en hare therapeutische toepassing*⁶⁵³, een boekwerk met ruim 100 bladzijden. Het was een gelukkige poging alle aspecten van een groep van geneesmiddelen vanuit zo veel mogelijk gezichtshoeken te behandelen. In deze integrale aanpak werden alle aspecten van dit type geneesmiddel behandeld: farmaceutische chemie, biologische waardebeoordeling, klinische ijking, farmacologische werking en klinische gegevens. Meulenhoff, de persoon die secretaris van de farmacopee-commissie was, verzorgde in deze RIPTO-publicatie het hoofdstuk over de farmaceutisch chemie.

⁶⁵⁰ Itallie, L. van, "De redactie van het artikel Folia Digitalis" (referaat) *Pharmaceutisch Weekblad* 43 (1906) 948

⁶⁵¹ Issekutz, B., *Die Geschichte der Arzneimittelforschung* (Budapest Akademiai Kiado 1971), 253

⁶⁵² Baljet, H., "Glucosiden met digitaliswerking. Een nieuwe identiteitsreactie", *Pharmaceutisch Weekblad* 55 (1918) 457-467; 602-608

⁶⁵³ Bijlsma, U.G., e.a., *De digitalis en hare therapeutische toepassing* (RIPTO) ('s-Gravenhage: Algemeene landsdrukkerij 1922, ²1938), 22-51

10.4.5. Commentaar (1928)

De Graaff besprak in de *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee Folia Digitalis*⁶⁵⁴ uitvoerig, en citeerde uit de voornoemde RIPTO-monografie:

‘de werkzame bestanddelen zijn bekend, een in water uiterst moeilijk oplosbaar glycoside, het digitoxine, waarvan niet met zekerheid kan worden gezegd, of het gepraeformeerd in de bladeren aanwezig is; het lichaam is in waterige, zoowel als in alcoholische aftreksels van de bladen te vinden. Of digitoxine, of de stof, waaruit het bij de afscheiding mogelijk ontstaat, het uitsluitend werkzame bestanddeel is, is evenmin bekend’.

Hij begon met een uitvoerige beschrijving van de plant, noemde cultuur en inzameling: zowel wild als gekweekt; vindplaatsen, verspreidingsgebied. Hij stelde: ‘De bepaling de bladeren uitsluitend van bloeiende planten te verzamelen, is niet langer gehandhaafd (. . .) bladeren van het tweede jaar zijn niet werkzamer dan die in het eerste levensjaar (. . .) voornamelijk de culturen leveren de grondstof zodat bloemen niet nodig zijn om vergissing en verwisseling uit te sluiten’, zulks in tegenstelling tot het verzamelen van plant uit het wild. Daarna volgde een opsomming van planten waarmee *Digitalis* verwisseld kan worden, zowel andere *digitalis*-soorten als niet-*digitalis*-soorten. De bladeren van de laatste groep lijken erg veel op *digitalis*, de bloemen lijken er echter in het geheel niet op. De Graaff waarschuwde dat de bladeren zowel uit ’t wild als uit de cultuur zeer uiteenlopend kunnen zijn met betrekking tot hun werkzaamheid. Waaraan die verschillen waren te wijten, was niet duidelijk, maar wel dat klimaat en bodem invloed hebben. ‘Dit geneeskruid behoort tot de voornaamste in ons land gekweekte geneeskrachtige gewassen’. Over kweektuinen merkte De Graaff op:

‘Bij een zoo belangrijk artikel, als *Folia Digitalis* zijn, valt het op, hoe weinig wetenschappelijk de cultuur van de geneeskruiden nog ontwikkeld is. Nergens is van eenige selectie sprake, of wordt door middel van bastaardeering naar een beter type gezocht, noch vinden onder deskundige leiding kweek- en bemestingsproeven plaats, waardoor men mogelijk tot een verbetering van het gewas zou kunnen komen. (. . .) De vraag is zelfs gerechtvaardigd, of men in de culturen wel een zuivere soort heeft aangeplant, voor zoover ons bekend, heeft een onderzoek in die richting nimmer plaats gevonden. (. . .) Men zal hebben te trachten door oordeelkundige cultuur niet alleen tot een krachtig werkzaam product te geraken, maar bovendien tot een grondstof van meer constante samenstelling en werkzaamheid. De moeilijkheid is dat zoo weinige eenvoudige en doeltreffende hulpmiddelen ter beschikking staan, om de waarde van het blad snel en juist te beoordelen’⁶⁵⁵.

⁶⁵⁴ Graaff, W.C. de, “*Folia Digitalis*” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht: Oosthoek II:1928), 546-556

⁶⁵⁵ Graaff, W.C. de, “*Folia Digitalis*”, *ibidem*, 549

De Graaff vermeldde met enige trots dat Van der Wielen en Ruitinga, ten behoeve van het Departement Amsterdam van de N.M.P., uit de cultuur in Noordwijk met succes een goede kwaliteit Folia Digitalis hadden weten te betrekken. De controlemethodiek berustte op de fysiologische waardebepaling, die ook in de Vijfde uitgave was opgenomen. Hij ging in op de cultivering van andere digitalissoorten en andere planten die hartglycosiden bevatten zoals Semen Strophanti, Herba Adonis vernalis en Bulbus Scillae. Alle digitalis soorten laten na branden as achter, niet van calciumoxalaat maar van mangaan verbindingen, in percentage van 7,5–12,8. De farmacopeemonografie staat ten hoogste 10 pct as toe.

10.4.6. RIPTO-monografie 1938

In 1938 verscheen de tweede druk ervan, met een ongewijzigde heropname van de bijdrage van de inmiddels overleden Meulenhoff, aangevuld met de nieuwste bevindingen over de bestanddelen van digitalis door een van de redacteurs, gegevens voor een groot deel ontleend aan het boek van Stoll over *The cardiac glycosides*⁶⁵⁶ uit 1937⁶⁵⁷. Op het hart werkende glycosiden zijn te vinden in planten die tot verschillende families behoren, maar hebben niettemin een nauwe chemische verwantschap, zoals vooral blijkt uit de bouw van het aglucon, het suikervrije bestanddeel van het glycoside. De afsplitsing van de suikerdelen vindt plaats onder invloed van zuur of enzymen. Digitoxine ontstaat door afsplitsing van glucose, het aglucon digitoxigenine door afsplitsing van digitoxose. Deze suiker is de oorzaak van de reactie van Keller-Kiliani, waarbij een blauwe grenslaag ontstaat indien geconcentreerd zwavelzuur gebracht wordt onder de, een weinig ferrichloride bevattende, oplossing van het glycoside in ijsazijn. Het vermoeden van De Graaff dat er nog meer werkzame glycosiden in *D. purpurea* zijn te vinden was inmiddels bevestigd, ook het geïsoleerde gitoxine bleek werkzaam. Na ingegaan te zijn op de scheikundige samenstelling van de diverse suikers, volgde een overzicht van alle agluconen die inmiddels waren onderzocht. Bijna alle bevatten ze 23 koolstofatomen en hebben ze een analoge structuur, die terug te voeren is op een sterolskelet, zoals ook te vinden is galzuren, enkele hormonen en het paddengif bufotonine. De monografie gaf een structuurformule van digitoxigenine. Door de opheldering van de structuur kwam ook het verband tussen de hartglycosiden van *D. lanata* en *D. purpurea* aan het licht, waarmee naast digitoxine ook digoxine als werkzaam bestanddeel bekend werd. De RIPTO-monografie gaf een tabel met daarin de toxiciteit van de gevonden hartglycosiden. Bij kikkers is digitoxine giftiger dan digoxine en bij katten juist andersom.

⁶⁵⁶ Stoll, A., *The cardiac glycosides* (London: The Pharmaceutical Press 1937)

⁶⁵⁷ In de RIPTO-monografie staan uitgebreide citaten uit William Withering's klassieke werk (1785) over *Digitalis: An Account of the Foxglove and Some of its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy, and Other Diseases*.

10.4.7. Digitoxine en digoxine

Digitoxine en digoxine werden niet als zuivere chemische entiteiten beschreven in de Zesde uitgave, wel stond digitonine vermeld in de reagentialijst. *Digitalis Folium*, afkomstig van *Digitalis purpurea* L., stond wel in deze uitgave. Digitoxine was wel opgenomen in 3. *Nachtrag* uit 1959 van het *Deutsches Arzneibuch* 6. *Ausgabe*, digoxine niet. Aldaar was vastgelegd dat digitoxine geen zuiver preparaat is en aan hartglycosiden, berekend als digitoxine, 95,0–100,0 pct bevat, met ten hoogste 5 pct gitoxine.

Het Duitse commentaar schreef daarbij⁶⁵⁸:

‘Digitoxine wordt gewonnen uit bladeren van onderscheiden digitalissoorten, bij voorkeur *D. purpurea*. De in de handel verkrijgbare bladeren bevatten, afhankelijk van ras, groei- en oogstcondities, na enzymatische ontleding tot 0,06% digitoxine en tot 0,07% gitoxine. Digitoxine is een samengesteld volproduct dat na fermentatieve afsplitsing van een eindstandige glucose uit een mengsel van werkzame hartglycosiden, gevolgd door scheidingsprocedures, waaronder adsorptiechromatografie, wordt verkregen.’

Steinegger en Hänsel beschreven de stand van zaken in de zestiger jaren van de twintigste eeuw als volgt⁶⁵⁹. Er zijn vele soorten digitalis die hartglycosiden bevatten. Naast *D. purpurea* won na 1928 vooral *D. lanata* aan betekenis. Deze soort is gemakkelijker te kweken en bevat driemaal meer werkzame stof die eenvoudiger in kristallijne vorm gewonnen kan worden. Naast plantaardige kenmerken kunnen Digitaliskruiden goed onderscheiden worden wat betreft hun verhouding van het cumulerende digitoxine en het snelwerkende gitoxin. (zie het DAB 6 Kommentar hierboven). *D. lanata* werd ontdekt via systematisch wetenschappelijk onderzoek van gekweekte digitalissoorten. Cultivering van *D. lanata* lag voor de hand wegens een eenvoudig opwerkingsprocedure en een hogere opbrengst. De oogstcondities zijn een factor drie minder bij uitgebloeide planten vergeleken met die met bladrozetten. Ook de verhouding tussen de onderscheiden werkzame hartglycosiden verandert in loop van de bloeiperiode en blijkt ook afhankelijk van de hoeveelheid zonuren. Voor de houdbaarheid is het van groot belang de fermentatie na plukken te reguleren. Afsplitsing van glucose van het in de plant aanwezige glycoside verhoogt, maar die van digitoxose vermindert de werkzaamheid. Ontleding door fermentatie wordt voorkomen door de enzymen onwerkzaam te maken en water te onttrekken. De beste condities daarvoor zijn drogen bij ten hoogste 60 °C, bij hogere temperatuur neemt de ontleding van de hartglycosiden toe.

De chemie van de op het hart werkzame stoffen laat zich als volgt beschrijven. Het aglycon heeft een steröide structuur, ook wel cardenolide genoemd en is verbonden met een aantal van 1 tot 5 suikers tot een digitalisglycoside. Er zijn bijna 40 werkzame hartglycosiden geïsoleerd.

⁶⁵⁸ Böhme, H., H. Wojahn, *Kommentar zum Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe, 3. Nachtrag 1959* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1964), 199

⁶⁵⁹ Steinegger, E., R. Hänsel, *Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie* (Berlin: Springer-Verlag 1963), 211

De voornaamste aglyconen (cardenoliden) zijn digitoxigenine, gitoxigenine en digoxigenine. Digitoxine bestaat uit digitoxigenine met een keten van drie digitoxose (C_6 -suikers); gitoxine bestaat uit gitoxigenine met drie digitoxose, en digoxine uit digoxigenine met drie digitoxose. Digitoxose is een C_6 -suiker die lijkt op glucose maar een hydroxyl-groep minder heeft. Deze suiker is verantwoordelijk voor de blauwe kleur in de reactie van Keller-Kiliani. De aglyconen hebben op een enkele uitzondering na 23 koolstofatomen waardoor het vermoeden ontstond dat de structuur analogieën vertoont, inderdaad de zogenaamde stereoïde structuur, die ook gevonden wordt bij sterolen, galzuren, sommige hormonen en paddengif. De structuur werd in 1946 definitief opgehelderd.

10.4.8. Samenvatting en conclusie

In de genoemde uitgaven van de farmacopee zijn de volgende wetenschappelijke inzichten aan te wijzen. In de farmacopees tot 1851 was verbetering van de beschrijving van de wilde plant de voornaamste vooruitgang. Rond 1900 ontstond het inzicht dat gekweekte soorten meer bestendige kwaliteit konden bieden. De koppeling aan de Kew Index en microscopisch onderzoek bracht verbetering van de kwaliteitscontrole. Ook nam de moeizame zoektocht naar de werkzame bestanddelen en de chemische structuur ervan een aanvang, onderzoek dat pas een halve eeuw later werd afgerond. Een grote stap voorwaarts was de introductie van de biologische waardebeoordeling en de Internationale Harmonisatie. Daarmee werd de vooruitgang in de fysiologie en de farmacologie ook vanaf 1926 geïntroduceerd in de farmacopee. In de dertiger en veertiger jaren werd de structuur gaandeweg duidelijker en kwamen zuivere stoffen, met name digoxine, beschikbaar. Het duurde echter geruime tijd voordat de werkzame stoffen digitoxine en digoxine in de farmacopee opgenomen werden. Opmerkelijk is dat het onderzoek naar deze natuurstoffen zich in de bestudeerde periode vrijwel geheel in de universitaire wereld en overheidslaboratoria heeft afgespeeld (zie ook § 6.2.2.). Natuurstoffen zijn immers niet te patenteren, bij de daaruit door chemische synthese afgeleide derivaten is dat wel mogelijk.

10

10.5. Opium en morfine

10.5.1. Teksten over papaver, opium en morfine

De voorschriften uit de *Bataafsche Apotheek* (1807) en de *Nederlandsche Apotheek* (1826) melden over de plant *Papaver* slechts: 'Eene plant die veelvuldig bij ons gekweekt wordt; het heulsap wordt echter alleen uit den maankop verzameld, die in het Oosten en in Perzië gekweekt wordt'. De zaden werden wel nader beschreven evenals een aantal extracten en bereidingen.

Aangezien de beschrijvingen van de plant *Papaver somniferum* L. in de Eerste tot en met de Vijfde uitgaven van Nederlandse farmacopees niet wezenlijk van elkaar verschillen, worden de monografieën van de plant niet vergeleken.

De voorschriften uit de *Nederlandsche Apotheek* 1851 luiden als volgt ^{660 661 662}:

SLAAPVERWEKKENDE MAANKOP PAPAVER SOMNIFERUM L. OPIUM.
HEULSAP. OPIUM

Opium is het uitgedroogd, zeer samengesteld en in de verhouding van zijn bestanddeelen zeer afwisselend, melkachtig sap, vloeijende uit de gewonde, onrijpe zaaddoozen van deze plant.

Smyrnaasch, Turksch, Levantisch, door sommigen ook Konstantinopolitaansch genoemd, opium. Het komt voor in den vorm van ballen of rondachtige koeken, van verschillende omvang, van de grootte eener vuist tot die van een kinderhoofd, wier oppervlakte gewikkeld is in de maankopbladen en bestrooid met de vruchtjes van eene zuringsoort (*Rumex orientalis* Koch), waarmede zij in de kisten aan alle kanten omgeven zijn. De oppervlakte is bijna glad, zoo al niet hard, ten minste digt; de inwendige zelfstandigheid is min of meer zacht, zoodat zij zich laat snijden en van één breken. Daarenboven moeten de ballen van binnen gelijkvormig, niet met holten en zoo veerkrachtig zijn, dat de indruk van een vinger gedeeltelijk weder verdwijnt; zij zijn ondoorschijnend, gewreven zijnde eenigszins glinsterend, als 't ware den glans van was vertoonende. De kleur verschilt van bruinachtig tot zwartachtig; de beste ballen hebben de kleur van chocolade, hoewel deze doorgaans meer van de opperhuid van de zaaddoozen bevatten, dan de zwarte. De geur is sterk, walgelijk, als van slaapbollen, hetwelk men voornamelijk gewaar wordt in den verschen staaten als het opium verwarmd of tusschen de vingers gewreven wordt. De smaak is walgelijk, scherp, bitter, die ook voortduurt, indien de geur door ouderdom is verloren gegaan. Het speeksel wordt groenachtig en schuimt sterk, als men opium kaawt. In den drooieren toestand is het soort. gew. = 1,336 tot 1,363. Het poeder is bruineel; het pakt gemakkelijk zamen tot kleine hoopjes of korrels. In het algemeen bevatten 100 deelen opium 45 in water oplosbare deelen, zeer zelden minder dan 40, somtijds echter 52, voorts 32 in water onoplosbare deelen, en 23 deelen water. De oplossing is bruin en vrij helder, indien terstond eene grootere hoeveelheid waters wordt aangewend.

Wijngeest laat bijna dezelfde stoffen en in dezelfde evenredigheid na als water; hetgeen echter geenszins geldt van den alcohol.

De geconcentreerde waterige oplossing moet door oplossingen van alcalien zeer troebel worden. Het voornaamste kenmerk echter is in de aanwezigheid van *meconium-zuur*

⁶⁶⁰ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 159

⁶⁶¹ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 159

⁶⁶² *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 472

en *morphine*. De oplossing moet namelijk neêrgeslagen worden door azijnzuur-lood en dan het neêrplofsel worden ontleed door verdund zwavelzuur; daarna veronzijdige men het met ammonia en eindelijk behoort, na bijmenging van opgelost chloretum ferricum, eene roode kleur tevoorschijn te komen, welke eigen is aan meconiumzuur ijzerverzuursel. Ten anderen worde het vocht geconcentreerd en de nederploffing bewerkstelligd met eene kleine hoeveelheid ammonia; na afwasschen met water, worde het gemengd met stijfsel-pap en iodium-zuur bijgevoegd. De aanwezigheid van morphine blijkt dan door de violette kleur van het stijfsel.

Men moet zich onthouden van alle opium van mindere hoedanigheid, onder welken naam het ook moge voorkomen. Men behoort de zachtere, samengepakte ballen, wier tuschenruimten dikwerf met schimmel bedekt zijn, te verwerpen. Zij schijnen soms met olie besmet te zijn, in welk geval zij vet zijn op het gevoel, terwijl de waterige oplossing als het ware melkig is. Men wachte zich verder voor opium, hetwelk tuschen de tanden knerst en het speeksel met eene donker-bruine kleur verwt. De geur mag niet brandig wezen. Men zorge eindelijk, geen gebruik te maken van opium, waaruit de morphine reeds getrokken is, hetwelk men door de boven opgegeven kenmerken moet opsporen.

EXTRACT VAN OPIUM EXTRACTUM OPII

Men neeme: Opium, zooveel mogelijk verkleinde, zoo veel men wil.

Men kneede het bij gedeelten met deszelfs twaalf dubbele hoeveelheid koud water, en late het dan eenigen tijd weken, om zodoende alle in water oplosbare deelen er af te scheiden. Men late al het ondereen gemengde vocht zorgvuldig bezinken, giete het door linnen en verdampt het tot de vereischte dikte.

Dit extract dient genoegzaam dezelfde dikte als het oorspronkelijke opium te bezitten, het moet donkerbruin en enigszins doorschijnend wezen. In koud zoo wel als warm water wordt het gemakkelijk opgenomen, echter niet volkomen opgelost, daar eene vlokachtige zelfstandigheid terug blijft. Sterke wijngeest lost er slechts een zeer gering gedeelte van op, slappere echtere, vooral van 0,09 soort gew. geeft een volkomen heldere oplossing. Het bevat bijna geen narcotine, doch aanmerkelijk meer morphine, dan het oorspronkelijke opium.

Oudemans leverde vele bladzijden ‘*Aanteekeningen*’ bij Opium⁶⁶³. Hij vermeldde dat opium wat betreft samenstelling zeer onstandvastig is. Ongeveer de helft is oplosbaar in water en brandewijn, meer in alcohol. Het voornaamste kenmerk van opium is de aanwezigheid van meconiumzuur en morfine. Opium kleurt rood met ferrichloride hetgeen wijst op meconiumzuur. Hij uit kritiek op de farmacopeetekst wat de beschrijving van de inzameling

⁶⁶³ Oudemans, C.A.J.A., *Aanteekeningen op het systematisch- en pharmacognostisch-botanische gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica* (Rotterdam: Petri 1854-1856), 406-422

van de vruchten en het tijdstip van inzameling betreft. Hem vallen de verschillen op tussen enerzijds de farmacopees van Londen en Dublin die rijpe vruchten en Edinburgh en Pruisen die onrijpe vruchten voorschrijven. In de literatuur is veel tegenstrijdige informatie te vinden op welk moment slaapbollen de meeste morfine bevatten. Hij komt tot de conclusie dat grotere bollen verhoudingsgewijs meer morfine bevatten dan kleine en dat het grootste gehalte aan morfine te vinden is op moment dat de zaaddozen van blauwgroen veranderen in bleek groen en de zaden rammelen bij het schudden van de bollen. Voorts vermeldt Oudemans dat *Papaver somniferum* wordt gekweekt in Noordwijk en bericht dat de Fransman Aubergier een Europese variëteit heeft gekweekt die constant tien procent morfine bevat. Op de wereldtentoonstelling in Parijs van 1853 verwierf hij hiermee een gouden medaille. De in Oudemans' boek genoemde bestanddelen van opium zijn de plantenbasen: morfine, codeïne, narcotine, pseudomorfine, thebaine, papaverine, (opianine) en indifferente stoffen. Wat betreft de kwantitatieve bepaling van morfine noemt hij de gravimetrische bepaling van Guillermond, gewijzigd door De Vrij⁶⁶⁴. Oudemans betreurt dat farmacopee geen bepaling van het morfinegehalte en vaststelling ervan op 10 pct voorschrijft. Wel is er een kwalitatieve reactie op morfine opgenomen. Blijkens een artikel van Haaxman wisselden de gehalten aan morfine in diverse monsters opium sterk, ook binnen die afkomstig uit één streek, bijvoorbeeld Smyrna (het huidige Izmir, Turkije), en waren er ook nogal wat vervalsingen van opium in omloop. Er was zelfs opium gevonden waaruit de morfine reeds verwijderd was⁶⁶⁵. Het onderzoek naar de deugdzaamheid⁶⁶⁶ van morfine was derhalve meer dan ooit noodzakelijk.

De voorschriften uit de *Nederlandsche Apotheek* 1871 luiden als volgt ⁶⁶⁷ ⁶⁶⁸:

+ Opium. Heulsap.

Papaver somniferum L. Maankop. Eene éénjarige plant, die in het Oosten in het wil groeit en dáár vooral gekweekt wordt. Papaveraceëen.

Het melksap, dat uit de nog niet volkomen rijpe ingesneden zaaddoozen naar buiten gevloeid en in de lucht hard geworden is, Heulsap (Opium), komt meestal voor in platachtige of bijna kogelronde koeken, die in bladen van den Maankop gewikkeld en soms met de vruchtjes eener soort van Zuring bestrooid zijn.

⁶⁶⁴ Vrij, J.E. de, "Onderzoek naar Opium", *Haaxman's tijdschrift voor wetenschappelijk pharmacie*, 2 (1850) 138

⁶⁶⁵ Haaxman, P.J., "Opzettelijke vervalsingen van scheikundige geneesmiddelen en droogerijen, en verwisselingen van geneeskrachtige plantendeelen met andere, uit bedrog of onkunde, XII, Opium, *Haaxman's tijdschrift voor wetenschappelijk pharmacie*, 2 (1850) 296

⁶⁶⁶ Het woord deugdzaamheid is in de vigerende *Nederlandsche Apotheek* van 1826 de gebruikelijke term voor deugdelijkheid.

⁶⁶⁷ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 223

⁶⁶⁸ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), XXIX

Versch, zijn die koeken week, inwendig bleekbruin, en, zooals bij het doorsnijden blijken kan, uit kleine korrels of tranen samengesteld; gedroogd daarentegen donkerder, glanzig op de breuk, roodbruin. In spiritus en in water lossen zij gedeeltelijk op. Zij rieken walgelijk narcotisch en smaken bitter.

Uit voorwoord:

Ten opzichte van de bepaling van het gehalte aan alcaloïden van Opium en Kina, dienen het volgende:

Opium. Daar het Opium des handels in zijn gehalte aan morphine aanmerkelijk verschillen kan, en aan den eisch, dat genoemd alcaloïde daarin binnen nauwer bepaalde grenzen vervat zij, moeilijk voldaan kan worden, is Pulvis Opii van een gehalte aan morphine van 9–12 procent, voorgeschreven. Dit laatste kan uit stukken Opium van verschillend gehalte door vermenging bereid worden.

De *Nederlandsche Apotheek* 1871 bevatte negen voorschriften voor de bereiding van geneesmiddelen met opium. De tekst van opiumpoeder wordt hier weergegeven aangezien een voorschrift van de gravimetrische bepaling van het gehalte was opgenomen. Oudemans was inmiddels lid van de farmacopee-commissie geworden. Het voorschrift van opiumstroop vermeldde, toen het medicinale gewicht in de IJkwet van 1869 met ingang van 1872 was afgeschaft⁶⁶⁹, naast 'gram', uit het oogpunt van veiligheid, ook nog 'ons' en 'grein'.

Pulvis Opii. Poeder van Opium⁶⁷⁰

Snijd Opium in dunne stukjes, droog deze bij 30° en stamp ze tot poeder. Dit poeder moet, volgens onderstaande handelwijze onderzocht, negen tot twaalf (9–12) procent Morphine bevatten.

Meng, tot het omschreven doel, zes en een half (6,5) gram Poeder van Opium nauwkeurig met drie (3) grammen Kalkhydraat en tien (10) grammen water. Doe het mengsel in een gewogen glazen kolfje, en voeg er zoveel Water bij, dat het geheele mengsel vier en zeventig en een half (74½) gram bedrage. Laat het één uur op een waterbad bij 90°–92° trekken, vul het verdampte water door ander aan, schud alles dooreen, en giet het door een klein filtrum. Voeg bij vijftig (50) kubiek centimeters van het filtraat drie (3) kubiek centimeters Aether en acht (8) druppels Benzol. Schud alles krachtig dooreen, en voeg er bij: vier en een half (4½) gram Chloorammonium. Schud nogmaals dooreen, en zet het vocht vier tot twaalf uren in een gesloten vat weg. Verzamel den neerslag op een gewogen filtrum, wasch hem zoolang met water af totdat dit kleurloos afvloeit, droog hem met het filtrum bij 50°, wasch den gedroogden neerslag met twee (2), en daarna nog tweemaal met één (1) kubiek centimeter Chloroform af, droog hem weder bij 50° en weeg hem. Het gevonden gewicht geeft het Morphinegehalte aan van vijf (5) grammen Poeder van Opium.

⁶⁶⁹ Bierman, A.I., *Van Artsenijmengkunde naar Artsenijbereidkunde* (Amsterdam: Rodopi 1988), 155

⁶⁷⁰ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 242

Syrupus Opiatus Stroop van Opium⁶⁷¹

Neem: Opiumwijn 1 deel, meng dit met Eenvoudige Stroop 47 deelen.

Een en dertig grammen (één ons) van deze Stroop bevatten de oplosbare deelen van dertien centigrammen (twee grein) Opiumpoeder.

Coster en Opwyrd a becommentariëren in hun *Handleiding*⁶⁷² uitgebreid de zeven locaties waar opium gewonnen en de markten waar het in de handel gebracht werd. Zij concludeerden dat in feite alleen de Klein-Aziatische soort voor Europa betekenis heeft, de andere soorten hebben een te wisselend en meestal laag gehalte, of zijn aangelengd met niet werkzame bruine vulmiddelen. Zij merkten dat waar het morfine-gehalte relatief laag en het narcotine-gehalte op de verwachte waarde ligt, er sprake is van onoordeelkundige bewaring⁶⁷³. Narcotine werd al in 1803 ontdekt en de naam herinnert er aan dat hieraan de verdovende eigenschappen werden toegeschreven, ten onrechte zoals later bleek toen morfine was gevonden. In opium werden meer dan twintig alkaloiden, en meconzuur en indifferente stoffen ontdekt. Coster e.a. gaven gedetailleerd de samenstelling op van het in de farmacopee beschreven Opium.

De verhouding der bestanddeelen in het officinale Opium zijn: 10–14 pct morphine; 0,2–0,5 pct codeïne; 4–8 pct narcotine; 0,5–1 pct papaverine; 0,1–0,4 pct narceïne; 0,001–0,2 pct paramorphine, rhoeadine, mekonine, enz.; 5–8 pct mekonzuur; benevens thebolactinezuur; 1–3 pct vetsubstantie; 3–8 pct kaoutchoukachtige stof; 2–6 pct hars; 25–35 pct in water oplosbaar plantenextract; 10–20 pct slijmachtige zelfstandigheid; 10–20 pct vochtigheid. (. . .) alkaloiden voor een deel met zwavelzuur verbonden. Gedroogd opium bevat ongeveer 50–60 pct in water oplosbare deelen (* Hager's Commentar zur Pharm. germ., Ed.alter., II, 441-445).

Het voorschrift voor Opium uit de *Nederlandsche Pharmacopee* 1889 luidt als volgt:

Opium Opium⁶⁷⁴

Het melksap, aan onrijpe Zaaddoozen van *Papaver somniferum* L. in Klein-Azië gekweekt, onttrokken, in de lucht dik geworden en gedroogd (Smyrna'sch Opium). Een bruine, uitwendig vaste, inwendig weekere en niet homogene, in volkomen drogen staat broze massa, die enigszins glanzend is op de breuk. Zij komt voor in min of meer onregelmatig afgeplatte bollen, die meestal in *Papaver*bladen gewikkeld en doorgaans met de vruchten eener soort van *Rumex* bestrooid zijn. Reuk: verdoovend; smaak bitter-scherp.

Het poeder, verkregen uit Opium, dat bij niet meer dan 50° gedroogd is, moet 10 pct Morphine bevatten en ten minste 50 pct droog Extract opleveren. Zijn Morphinegehalte

⁶⁷¹ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 325

⁶⁷² Coster, D.J., R.J. Opwyrd a, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (Groningen: Wolters III:1886), 606-620

⁶⁷³ Coster, Opwyrd a, *Handleiding*, ibidem, III, 615

⁶⁷⁴ *Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1889), 158

worde op de volgende wijze bepaald:

Meng 1 Grm. calciumhydroxyde met 10 Grm. water en 3 Grm. Opiumpoeder; voeg aan dit mengsel zoo veel water toe, dat het gewicht 32,5 Grm. bedrage; macereer het, onder herhaald schudden, onder herhaald schudden, ten minste 12 uur en filtreer. Schud 20 Grm. van het filtraat met 10 cM³. aether en 5 droppels benzol, en los er, zacht schuddend. 250 mG. Ammoniumchloride in op. Schud het mengsel nogmaals herhaaldelijk; neem na 24 uur de aetherlaag weg; herhaal de uitschudding met 5 cM³. aether; neem ook dezen weg en verzamel de afgescheiden kristallen. Wasch het eerst met water zoo lang af totdat dit kleurloos afloopt, daarna met 5 cM³. spiritus van 40 pct en droog ze bij 100°.

De afgescheiden Morphine wege 200 mG., hetgeen overeenkomt met het vereischte gehalte. Een Opiumpoeder, dat minder bevat, mag niet gebruikt worden. Is het gehalte hooger, dan worde dit, door vermenging van het Poeder met Aardappelzetmeel, tot de juiste verhouding gebracht.

De afgescheiden Morphine zij in haar honderdvoudig gewicht kalkwater geheel oplosbaar, en late, na verbrand te zijn, bijna niets achter.

De Derde uitgave kende, anders dan de vorige uitgave, niet twee monografieën Opium en Opiumpoeder, maar verenigde deze tot één artikelbeschrijving. Het eerdere morfinegehalte van 9–12 pct in Opiumpoeder werd in de Derde uitgave vastgezet op 10 pct. De laatste regel van het voorschrift is een zuiverheidseis, de methode berust op de specifieke eigenschap van morfine, met het bezit van een fenolgroep, oplosbaar te zijn in een zwak-alkalische oplossing. De galenische bereidingen van Opium werden eveneens gestandaardiseerd.

Galenische bereidingen van opium in de NP3 (1889)

Opiumextract (bevat 18 pct Morphine)

Opiumpoeder (Samengesteld) (bevat 0,9–1,0 pct Morphine)

Opiumstroop (bevat 0,5 deel opiumpoeder per 100 cM³ stroop)

Opiumtinctuur (bevat 0,9–1,0 pct Morphine)

Opiumwijn (Aromatische) (bevat 0,9–1,0 pct Morphine)

Van der Wielen hield in 1913 een pleidooi voor 'Normaal Opium', gestandaardiseerd op 10 pct morfine⁶⁷⁵, en stelde voor om rekening te houden met het gehalte van drie andere werkzame bestanddelen: narcotine, codeïne en meconzuur. Hij meende dat het niet mogelijk was opium te titreren langs fysiologische weg zoals digitalis, want het veroorzaakt geen specifieke reactie op enig orgaan, zodat men zich tevreden moet stellen met een chemische methode. Het voorschrift voor Opium uit de *Nederlandsche Pharmacopee* 1905 voerde

⁶⁷⁵ Wielen, P. van der, *Pharmaceutisch Weekblad* 50 (1913) 817-824

microscopisch onderzoek van Opium in⁶⁷⁶. De bepaling van morfine veranderde, na de extractie van morfine, van een gravimetrische in een volumetrische methode. De analyse in de Vijfde uitgave uit 1926 was vrijwel gelijk⁶⁷⁷. Wel werd de relatief ongevoelige indicator hematoxyline vervangen door methylrood. Het gehalte aan morfine in opium werd vastgezet op 9,8–10,2 pct.

10.5.2. Commentaren

L. van Itallie beschreef in de RIPTO-monografie *Opium en Morphine*⁶⁷⁸ uit 1925 beknopt de vroege geschiedenis van opium. Papaverzaad bevat geen- of weinig alkaloiden, daarentegen het melksap dat door insnijding van de zaaddoos uitstroomt een hele reeks, in wisselende samenstelling en gehalten al naar gelang van de variëteit van de papaversoort en de herkomst. Voor geneeskrachtige doeleinden wordt voornamelijk het uit Klein-Azië afkomstige opium gebruikt. 'Als kostbare drogerij is opium natuurlijk aan grove vervalsching onderhevig⁶⁷⁹'.

Net als Coster e.a. hiervoor geciteerd, vermeldde hij dat een 23-tal alkaloiden hoofdbestanddelen van opium zijn. Deze zijn voor een deel aan zwavelzuur, melkzuur en meconzuur gebonden. Daarnaast bevat het melksap meconine, was, caoutchouc, vet, eiwit, glucose, slijm en water. Het gehalte aan alkaloiden is verschillend. De genoemde waarden van de belangrijkste zijn gemiddelden: morfine 9 pct, narcotine 5 pct, papaverine 0,8 pct, thebaïne 0,4 pct, codeïne 0,3 pct, en narceïne 0,2 pct. Zij dragen alle bij aan de werking van opium, met morfine in de hoofdrol. De meeste farmacopees verlangen een gehalte van morfine van 10–10,5 pct en laten het gehalte aan andere alkaloiden buiten beschouwing.

Van Itallie wees erop dat niet van alle bereidingen van opiumpreparaten eenzelfde werking verwacht mag worden⁶⁸⁰. Slechts in preparaten waarin opiumpoeder is verwerkt kan de totale werkzaamheid van opium verwacht worden. De preparaten die door en na extractie zijn bereid zal een deel van de bestanddelen niet bevatten. Hij citeerde onderzoek uit 1909 dat in het extract 90 pct van de morfine terugvond, maar minder dan de helft van narcotine en codeïne. Andere onderzoekers vonden weer andere getallen. Deze leidden tot een gestandaardiseerde combinatie van opiumalkaloiden in de Vijfde uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopee*: Opial, bestaande uit zoutzure zouten van 2 delen narceïne, 4 delen thebaïne, 5 delen codeïne, 8 delen papaverine, 60 delen narcotine en 100 delen morfine, alsmede van 21 delen natriumchloride.

⁶⁷⁶ *Nederlandsche Pharmacopee, Vierde uitgave* (Amsterdam: De Bussy 1905), 303

⁶⁷⁷ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1926), 335

⁶⁷⁸ Bijlsma, *Opium en Morphine* (RIPTO) (Leiden: Sijthoff 1925), 1-3

⁶⁷⁹ Bijlsma, *Opium en Morphine*, ibidem, 4

⁶⁸⁰ Bijlsma, U.G., e.a., *Opium en Morphine*, ibidem, 7

In 1929 becommentarieerde De Graaff de monografieën over opium en opiumpoeder⁶⁸¹. Opium wordt zowel op uiterlijke als microscopische kenmerken onderzocht. Dat laatste onderzoek maakt gebruik van een chloralhydraat-preparaat, waardoor weefsel-elementen goed zichtbaar worden. Dit onderzoek is gericht op de aanwezigheid van zetmeel, steencellen, bastvezels, vaatbundels, haren en kristallen, die slechts in zeer beperkte hoeveelheid mogen voorkomen. Meconzuur is een kenmerkend bestanddeel van opium, de hoeveelheid ervan bedraagt rond 5 pct. Het kleurt met waterige oplossingen van ferri-zouten bloedrood. De auteur ging, net als Oudemans en Haaxman⁶⁸², ook in op vervalsingen: 10 pct van het in Smyrna aangevoerde opium zou vervalst zijn, met bijvoorbeeld aarde, stenen, aardappelen, metalen voorwerpen (om het gewicht te verhogen), of ook wel: pruimen, dadels, rozijnen, salep, talk, meel, dextrine, gebrande suiker, eigeel, gepoederde papavervruchten en zaden; ook middelen om de kleur te verbeteren, zoals oker. De vervalsingen met tragacanth en kersegom zijn niet gemakkelijk op te sporen.

Van der Wielen vervolgde het commentaar op de artikelbeschrijving “Opium” van De Graaff met drie waardebepalingen⁶⁸³. Deze bestonden uit een kwantitatieve bepaling van het gehalte aan in water oplosbare bestanddelen, de as na verbranden en de morfine als enige alkaloïde. Hij had aanzienlijke kritiek op de bepaling van het gehalte aan in water oplosbare bestanddelen. Allereerst wees hij erop dat de te volgen extractiemethode, namelijk die van de bereiding van opiumextract, met twee achtereenvolgende extractiegangen, niet leidt tot voldoende uitputting van opium, voorts dat het gehalte van morfine in gedroogd opiumpoeder wordt bepaald, terwijl het niet gedroogde poeder tot 15 pct water mag bevatten.

De bepaling van morfine in opium bleef echter, ondanks alle inspanningen, problemen geven. Teijgeler constateerde in de inleiding tot zijn dissertatie ‘dat een zo groot aantal analysemethoden zijn gepubliceerd, wijst erop dat een methode, die volkomen betrouwbare uitkomsten oplevert, nog niet bestaat’. Hij vervolgde met op te merken: ‘De internationale opiumhandel maakte derhalve tot voor kort gebruik van één Engels laboratorium, dat zijn werkwijze lange tijd geheim heeft gehouden. Op deze wijze was men verzekerd van vergelijkbare analyseresultaten’⁶⁸⁴. De Zesde uitgave publiceerde een volstrekt nieuwe analysemethode waarbij, beknopt omschreven, de extractie plaats vond door elutie in een kolom gevuld met aluminiumoxide, waarna men het aldus opgevangen morfine laat

⁶⁸¹ Graaff, W.C. de, “Opium” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 413

⁶⁸² Haaxman, P.J., “Opzettelijke vervalschingen van scheikundige geneesmiddelen en droogerijen, en verwisselingen van geneeskrachtige plantendeelen met andere, uit bedrog of onkunde, XII, Opium, *Haaxman's tijdschrift voor wetenschappelijk pharmacie*, 2 (1850) 296-300

⁶⁸³ Wielen, P. van der, “Opium” in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 422

⁶⁸⁴ Teijgeler, C.A., *De bepaling van morfine in opium* (Dissertatie) (Rotterdam: Bronder-offset 1961), 11

neerslaan met dinitrochlorobenzeen, waarna het neerslag werd gewogen. De extractie bleek onvolledig en de neerslagreactie vergde meer tijd dan was voorgeschreven. Ook bleek de kwaliteit van het aluminiumoxide onjuist, waardoor verontreiniging van het neerslag met het kolommateriaal optrad. Teijgeler realiseerde verbetering van de methode⁶⁸⁵, die werd opgenomen in de tweede druk van de Zesde uitgave van de *Nederlandse Farmacopee*.

Intussen was het jarenlang de vraag gebleven welke structuur morfine had. Hoewel morfine als zuiver alkaloid reeds in 1805 was geïsoleerd, kwam het onderzoek naar de structuur ervan pas eind negentiende eeuw op gang. Men kende de somformule nog niet, laat staan de moleculaire en ruimtelijke opbouw. In 1880 kwamen de eerste voorstellen voor de rangschikking van de atomen in het molecuul. Schoorl gaf de lezer in zijn commentaar uit 1929 nog twee opties, de formule van Freund uit 1900 en die van Von Knorren Hörlein uit 1907, maar noemde wel het – toen recente – voorstel dat Robinson in 1925 had gepresenteerd en dat naderhand de juiste bleek te zijn. Maar daarmee was de ruimtelijke structuur nog niet bekend. Het duurde tot 1952 voordat door complete synthese ook deze kon worden vastgesteld⁶⁸⁶. Ongeveer tegelijkertijd bevestigde röntgendiffractie de ruimtelijke configuratie van het morfinemolecuul. Het structuuronderzoek van Robinson langs puur chemische weg werd langs farmacologische weg begeleid door het onderzoek naar synthetische afgeleiden van morfine. Indien werkzaam, zou vastgesteld kunnen worden welke chemische functionele groep en configuratie verantwoordelijk was voor de morfine-achtige werking. Aldus werd pethidine gesynthetiseerd en werkzaam bevonden. Het werd als geneesmiddel in de Zesde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1958) beschreven.

In de twintigste eeuw werd een verwoede discussie gevoerd over de vraag of morfine in de plaats van opium voorgeschreven kon worden. Velen stelden dat de andere alkaloiden een wezenlijke bijdrage leverden aan het effect.

*Opgave van alkaloiden in opium*⁶⁸⁷

Morfine	3–23 pct	gemiddeld 12 pct
Narcotine	2–10 pct	gemiddeld 5 pct
Papaverine	0,5–1,3 pct	gemiddeld 1 pct
Codeïne	0,2–3 pct	gemiddeld 1 pct
Thebaine	0,2–1 pct	gemiddeld 0,5 pct
Narceïne	0,1–0,7 pct	gemiddeld 0,5 pct

⁶⁸⁵ Teijgeler, C.A., “De bepaling van morfine in opium”, *Pharmaceutisch Weekblad* 94 (1959) 201–240; 97 (1962) 80

⁶⁸⁶ Schneider, W., *Geschichte der Pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972), 270

⁶⁸⁷ Steinegger, E., R. Hänsel, *Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie* (Berlin: Springer-Verlag 1963), 310

Tabel 10.1. Opiumalkaloïden beschreven in Nederlandse farmacopees

	NA1	NA2	NP3	NP4	NP5	NP6
	1851	1871	1889	1905	1926	1958
<i>Enkelvoudige stoffen</i>						
Apomorfinehydrochloride			✓	✓	✓	✓
Codeïne (base)			✓	✓	✓	✓
Codeïnehydrochloride				✓	✓	
Codeïnefosfaat						✓
Ethylmorphinehydrochloride				✓	✓	✓
Morfine (base)	✓	✓				
Morfineacetaat	✓	✓	✓			
Morfinehydrochloride			✓	✓	✓	✓
Morfinesulfaat	✓	✓				
Narceïnehydrochloride					✓	
Narcotinehydrochloride					✓	
Papaverinehydrochloride					✓	
Thebaïnehydrochloride					✓	
<i>Samengesteld product</i>						
Opial					✓	✓

Dat leidde ook tot preparaten waarin de zuivere alkaloïden bijeengebracht werden. De Vijfde uitgave van de *Nederlandse Pharmacopee* (1926) beschreef Opial⁶⁸⁸, samengesteld uit zes opiumalkaloïden in een vaste verhouding tot elkaar.

OPIAL	pct
Morfinehydrochloride	50
Narcotinehydrochloride	30
Papaverinehydrochloride	4
Codeïnehydrochloride	2,5
Thebaïnehydrochloride	2
Narceïnehydrochloride	1
Natriumchloride	10,5

10.5.3. Teksten over morfine

Teksten over morfinebasen en -zouten in Nederlandse farmacopees:

Bataafsche Apotheek 1807: Niet beschreven, morfine was net ontdekt.

⁶⁸⁸ *Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij ¹1926), 263

Het voorwoord van de *Nederlandsche Apotheek* 1826 vermeldde: ‘morfine, een bestanddeel uit de heulsap, is net als strychnine wel in gebruik maar niet opgenomen, in tegenstelling tot kinine en cinchonine’.

De voorschriften uit de *Nederlandsche Apotheek* 1851 luiden als volgt:

+ ACETAS MORPHINI; AZIJNZURE MORPHINE⁶⁸⁹

Een witachtig poeder, dat zwak naar azijnzuur riekt, zeer bitter smaakt, en in water gemakkelijk en volledig, doch minder gemakkelijk oplosbaar is in zeer sterken spiritus. Op platinablik verhit, moet het verbranden zonder iets achter te laten.

De oplossing mag niet troebel worden door eene oplossing van dubbel koolzure kali, en de neërslog, daarin door toevoeging van een weinig natronhydraat ontstaan, moet door wat meer daarvan geheel worden opgelost.

Omtrent de kenmerken van Morphine, raadplege men het artikel van dien naam.

Bewaar het in eene goed gesloten flesch.

SULPHAS MORPHINI; ZWAVELZURE MORPHINE⁶⁹⁰

Men neme: zuivere morphine, zoo veel men wil (. . .) en giete er langzaam zoo veel behoorlijk verdund en een weinig verwarmd zwavelzuur op (. . .)

De voorschriften uit de *Nederlandsche Apotheek* 1871 luiden als volgt:

HYDROCHLORAS MORPHINI; CHLOORWATERSTOFZURE MORPHINE;⁶⁹¹

Hydrochloras Morphinicus Ed. I; Chloorwaterstofzure Morphine Uitg. I

Dunne, naaldvormige, in bundels verenigde, witte kristallen, die in heeten zeer sterke spiritus, en zelfs in gelijke deelen kokend water, gemakkelijk oplosbaar zijn. Op platinablik verhit, moeten zij volledig verbranden.

De oplossing mag niet troebel worden door chloorbaryum of dubbelkoolzuren kali, doch geve met natronhydraat een neërslog, die reeds door eene geringe overmaat van dezelfde stof gemakkelijk en volledig wordt opgelost.

Omtrent de kenmerken van Morphin, raadplege men het artikel van dien naam.

+ MORPHINUM; MORPHINE⁶⁹²

Fijne, prismatische, glinsterende, witte kristallen, die bitter smaken, zeer weinig oplosbaar zijn in water, aether en chloroform, gemakkelijker in heeten zeer sterken spiritus, en zeer gemakkelijk in verdunde zuren en in oplossingen van kali- en natronhydraat.

⁶⁸⁹ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 3

⁶⁹⁰ *Nederlandsche Apotheek* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1851), 412

⁶⁹¹ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 164

⁶⁹² *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 197

De oplossing van Morphine in uiterst verdund zwavelzuur mag niet troebel worden door dubbelkoolzuren kali: eene oplossing van natronhydraat echter moet in dergelijke oplossing een neêrslag doen ontstaan, die terstond en volledig in eene grootere hoeveelheid dezelfde vloeistof opgelost wordt. Met salpeterzuur overgoten, moeten de kristallen donkerrood worden; met eene kleine hoeveelheid oplossing van ijzerchloride bevochtigd en fijn gewreven, eene blauwe of vuil-blauwachtig groene kleur aannemen. Eene oplossing van ioodzuur moet ze bruin kleuren.

+ SULPHAS MORPHINI; ZWAVELZURE MORPHINE; Sulphas Morphicus Ed. I⁶⁹³

Naaldvormige, tot bundels vereenigde, witte kristallen, die in water en zeer sterken spiritus gemakkelijk oplossen.

Op platinablik verhit, mogen zij, na volledig verbrand te zijn, niets achterlaten.

De oplossing mag niet troebel worden door salpeterzuur zilveroxyde of dubbelkoolzuren kali; ook moet de neêrslag, die daarin door een weinig oplossing van natronhydraat ontstaat, reeds door eene geringe overmaat daarvan weder opgelost worden.

Omtrent de kenmerken van Morphine raadplege men het artikel van dien naam.

De Tweede uitgave beschreef vier versies van morfine, de morfine-base, morfine-acetaat, morfinehydrochloride en morfinesulfaat en gaf één identiteitsreactie: met natronloog ontstaat een wit neerslag dat in overmaat natronloog weer oplost, aldus gebruik makend van de fenolgroepgroep in morfine. De Derde uitgave van 1889 nam slechts het zoutzure zout van morfine op en voegde nog een identiteitsreactie toe: de blauwkleuring die ontstaat na toevoeging van ferrichloride, eveneens wijzend op de fenolgroep in morfine. Een belangrijke zuiverheidseis, mede met het oog op de dosering, was de begrenzing van het watergehalte op 15 pct. In de Vierde uitgave werd het zuiverheidsonderzoek uitgebreid met de reactie op de afwezigheid van andere opiumalkaloïden, de vijfde nam een reactie op om de afwezigheid van apomorfine, een omzettingsproduct van morfine, vast te stellen. De Zesde uitgave vermeldde de specifieke rotatie en liet eveneens reageren op de afwezigheid van narcotine.

10.5.4. Commentaren

Coster en Opwyrdra gaven als commentaar dat de bereidingswijze van morfine in de Eerste uitgave weliswaar door Mohr was verbeterd, maar terecht niet was opgenomen in de Tweede uitgave 'dewijl het praeparaat altijd fabrieksmatig verkregen wordt'⁶⁹⁴. Belangwekkend waren hun bijdragen over de omzettingsproducten van morfine: oxymorfine en apomorfine, beide zonder narcotische werking, maar apomorfine wel braakverwekkend.

⁶⁹³ *Nederlandsche Apotheek, Tweede druk* ('s-Gravenhage: Algemeene Landsdrukkerij 1871), 306

⁶⁹⁴ Coster, D.J., R.J. Opwyrdra, *Handleiding bij het gebruik van de tweede uitgave der Pharmacopoea Neerlandica* (4 delen, Groningen: Wolters III:1886), 416-423

Verlaan⁶⁹⁵ vermeldde dat apomorfine uit morfine ontstaat door chemische onttrekking van $1 \text{ H}_2\text{O} \gg \text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Schoorl zocht de verklaring van de gewijzigde fysiologische eigenschappen in wijzigingen in de structuur van het molecuul, de alifatische hydroxylgroep veranderde in een gesloten benzolring. Hij ging uitgebreid in op de zuiverheidsreacties. Het smeltpunt is niet te bepalen, wegens ontleding. Wel gaf hij nadere informatie over de rotatie, niet opgenomen in de tekst van de Vijfde uitgave, maar wel vermeld in de Zesde uitgave. Schoorl besloot zijn uitgebreide commentaar met de toelichting op de identiteitsreactie: 'blauwkleuring met ferrichloride berust op fenolfunctie van morphine'. Verder merkte hij op dat codeïne te scheiden is op grond van oplosbaarheid van morfine als fenolaat in overmaat alkali door te schudden met ether. Narcotine⁶⁹⁶ noemde hij kwantitatief de belangrijkste van de nevenalkaloïden⁶⁹⁷.

De monografieën van morfinezouten in de achtereenvolgende uitgaven van de Nederlandse farmacopees ondergingen gaandeweg ook de algemene verbeteringen die de teksten ondergingen. De artikelbeschrijving Morfine hydrochloride was geëvolueerd tot de hieronder weergegeven tekst uit de tweede druk van de Zesde uitgave van de *Nederlandse Farmacopee* uit 1966.

MORPHINI HYDROCHLORIDUM; Morfinehydrochloride; Hydrochloras Morphini (Ed.V)⁶⁹⁸

Morphini Hydrochloridum bestaat uit niet minder dan 85,5 pct, niet meer dan 87,0 pct chloride van morfine ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$, Mol. Gew. 321,5) en water.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ Mol. Gew. 375,5

(structuurformule, eendimensionaal)

BESCHRIJVING: Wit, kristallijn poeder of kleurloze kristallen, gewoonlijk tot witte, lichte, vierkante blokjes verenigd.

SPECIFIEKE ROTATIE: ($c = 2$) -95° tot -99° .

IDENTITEIT: De, met verdund zoutzuur zuur gemaakte oplossing ($1 = 100$) geeft met jood een neerslag, dat oplosbaar is in spiritus.

Wordt aan 5 ml van een oplossing ($1 = 30$) 1 dr. ammonia toegevoegd, dan vormt zich een kristallijn neerslag dat in alkali oplost.

⁶⁹⁵ Verlaan, K., *De geneesmiddelen der Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave* (deel I; 's-Gravenhage: IJkema 1893), 425

⁶⁹⁶ Narcotine heeft geen narcotische eigenschappen en kreeg daarom later de naam noscapine.

⁶⁹⁷ Schoorl, N., "Hydrochloras Morphini", in: Graaff, W.C. de, N. Schoorl N, P. van der Wielen, *Commentaar op de Nederlandsche Pharmacopee, Vijfde uitgave* (Utrecht, Oosthoek, III:1929), 130-133

⁶⁹⁸ *Nederlandse Farmacopee, Zesde uitgave* ('s-Gravenhage: Staatsuitgeverij 1966), 429

Morphini Hydrochloridum wordt door salpeterzuur rood gekleurd.

De oplossing van 100 mg in 3 ml water wordt door 1 dr. ferrichloride blauw gekleurd; wordt daarna 1 dr. kaliumferricyanide toegevoegd, dan vormt zich een donkerblauw neerslag.

De oplossing (1 = 1000) geeft de reactie *b* op chloride.

ZUIVERHEID: De oplossing in water (1 = 30) moet helder en nagenoeg kleurloos zijn, door broomfenolblauw blauw en door methylrood rood worden gekleurd (vrij zuur); zij mag geen reactie geven op *sulfaat*.

De oplossing (1 = 30) geeft met zilvernitraat een neerslag, dat geheel in ammonia moet oplossen (*apomorfine*).

Wordt aan 5 ml van de oplossing (1 = 30) 1 ml natronloog toegevoegd, dan moet de vloeistof helder zijn, bij verwarmen mag geen alkalische damp worden gevormd (*ammonium*).

Wordt deze vloeistof geschud met 10 ml ether en 5 ml van etherische laag uitgedampt, dan mag de oplossing van de rest in 1 dr. 0,1 N. zuur en 2 ml water, door toevoegen van 1 dr. kaliummercuri-jodide, binnen 1 min. niet van uiterlijk veranderen (*andere alkaloiden*).

De oplossing van 50 mg in 5 ml zwavelzuur mag na zacht verwarmen niet rood zijn gekleurd (*narcotine*).

Na verbranden mag geen rest achterblijven.

GEHALTE: Los op ongeveer 750 mg, nauwkeurig gewogen, in 20 ml water en titreer onder krachtig schudden, na toevoegen van 25 ml chloroform en 2 dr. fenoltaleïne, met alkali. 1 ml 0,1000 N. alkali = 32,15 mg $C_{17}H_{19}O_3N.HCl$.

OPLOSBAARHEID: In water 1 dl. in ongeveer 22 dln.

In spiritus 1 dl. in ongeveer 55 dln.

BEWARING: Buiten invloed van het licht, in goed gesloten vaten.

DOSERING: oraal, subcutaan.

Maximale dosis per keer: 20 mg

Maximale dosis per etmaal: 50 mg

In § 8.5.3. kwam de discussie over de meest wenselijke gehaltebepaling van alkaloiden ter sprake, gericht op het werkzame bestanddeel of op het onwerkzame tegenion. Die discussie werd beëindigd met verwijzing naar de mogelijkheid om alkaloiden rechtstreeks te titreren in watervrij milieu, een methode die nog niet de zesde, maar wel in de Achtste uitgave werd beschreven. De gehaltebepaling van morfinehydrochloride veranderde in 1978 tot de volgende tekst:

‘Los op ongeveer 0,400 g, nauwkeurig gewogen, van de gedroogde stof in 30 ml watervrij azijnzuur R. Voer uit de titratie in watervrij milieu van halogeenwaterstofzuren zouten van organische basen, met kristalvioletooplossing R als indicator⁶⁹⁹.

⁶⁹⁹ Nederlandse Farmacopee, Achtste uitgave (’s-Gravenhage; Staatsuitgeverij 1978) II, 766

Ter toelichting: de term halogeenwaterstofzurezouten verwijst naar de ‘Methoden van onderzoek’⁷⁰⁰ in deel I van de Achtste uitgave en de afkorting R betekent reagens en staat in de lijst van reagentia⁷⁰¹.

10.5.5. Samenvatting en conclusie

Net als bij de hiervoor besproken monografieën werden gaandeweg redactionele zowel als natuurwetenschappelijke verbeteringen en aanvullingen ingevoerd. De alkaloiden samenstelling van opium was eind negentiende eeuw bekend, maar niet de structuur van de verbindingen. Het gehalte aan morfine, de belangrijkste component, werd gestandaardiseerd op 10 pct. Het onderzoek naar de chemische structuur van morfine leidde rond 1930 tot een algemeen aanvaarde formule, de ruimtelijke structuur werd pas twintig jaar later bekend. Het vraagstuk van de bijdrage van de andere alkaloiden in opium aan de werking van het middel leidde tot veel analytisch onderzoek en een nieuw gestandaardiseerd alkaloidenmengsel ‘opial’. De veelheid aan onderzoeken was ook een teken van ontoereikende analysevoorschriften. Aangezien de chemische synthese van morfine wel mogelijk is, maar niet exploitabel, wordt het nog altijd uit opium gewonnen. Enkele andere alkaloiden uit opium verwierven als enkelvoudige stof eveneens een plaats in de therapie.

10.6. Samenvatting en conclusie van de vergelijkende studie

Uit de vergelijking van de monografieën blijkt dat, naast praktische informatie, uit vele wetenschapsgebieden kennis werd vergaard. De kwaliteitseisen waren afgestemd op de toepassing, niet zwaarder dan nodig en niet lichter dan verantwoord. Met bescheiden analytische middelen kon een toereikend beeld van de kwaliteit van het product verkregen worden. Uit de handleidingen en commentaren blijkt dat in de loop van de eeuwen een indrukwekkende hoeveelheid informatie over de geneesmiddelen was verzameld en steeds weer in compendia ter beschikking stond. Daarnaast valt de grote warenkennis op, die van de praktiserende apotheker werd verlangd. Aanzienlijke vooruitgang is waar te nemen in de redactionele vormgeving van monografieën, de nauwkeurige beschrijvingen, kenmerken, methoden en kwantitatieve uitkomsten, uitgebreid waar nodig, niettemin zo beknopt als mogelijk. Het aantal algemene monografieën nam toe, vooral de inhoud nam gaandeweg toe. In enkele pagina werd zeer veel kennis bijeengebracht.

⁷⁰⁰ *Nederlandse Farmacopee, Achtste uitgave*, ibidem I:78

⁷⁰¹ *Nederlandse Farmacopee, Achtste uitgave*, ibidem I:295

