



Universiteit
Leiden
The Netherlands

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

Vree, P.H.

Citation

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

Version: Publisher's Version

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

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

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

Cover Page



Universiteit Leiden



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

Author: Vree, P.H.

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

Issue date: 2020-10-21

11. Algemene samenvatting en conclusie

Een farmacopee is een officieel voorschriftenboek voor geneesmiddelen met de bestanddelen en de samenstelling, voorzien van specificaties en kwaliteitseisen. In dit proefschrift wordt verslag gedaan van het onderzoek naar zes uitgaven en herziene drukken van Nederlandse farmacopees die verschenen tussen 1851 en 1966. In de twee eeuwen daarvoor gaven stedelijke overheden farmacopees uit met het doel afspraken tussen geneesheren en apothekers vast te leggen en bindend te verklaren. Rond 1800 nam de nationale overheid deze taak over. In de negentiende eeuw beoogden de samenstellers, met behoud van de oorspronkelijke doelstelling, de stand van de wetenschap te volgen. Deze ambitie vormde de rode draad bij het onderzoek naar de inhoud van de Nederlandse farmacopees, ofwel, welke wetenschappelijke vooruitgang beslag kreeg in de artseneij-wetboeken, en op welke wijze. Wetenschappelijke vooruitgang behelst zowel nieuwe vondsten en inzichten als de toepassing van wetenschappelijke methoden van onderzoek.

De natuurwetenschap had in de zestiende en zeventiende eeuw belangrijke vernieuwingen ondergaan. Experimenten werden voortaan uitgevoerd om theorieën te testen en zo nodig bij te stellen of om nieuwe te ontwikkelen. Tellen en meten, kwantificering, werd de nieuwe aanpak, met steeds toenemende nauwkeurigheid en toepassing van mathematische rekenmethoden. Natuurkunde was de eerste tak van wetenschap waar deze aanpak ingang vond, in de loop van de tijd gevolgd door scheikunde en later ook de biologie. Chemische elementen werden ontdekt en in verbindingen van elementen numerieke relaties vastgesteld. De hypothese van een 'actief bestanddeel' in een plant met een medicinale werking leidde tot scheikundig onderzoek van planten en de vondst van zuren en alkaloiden. Tegen het einde van de achttiende eeuw vonden de nieuwe inzichten ingang in de geneeskunde en de artseneijbereikunde. Waar een eeuw eerder nog recepten met zeer vele, tot honderd aan toe, zelfstandigheden voorkwamen, vond gaandeweg een soberder voorschrijfbeleid ingang.

Omstreeks dezelfde tijd namen landelijke overheden de taak van steden om een farmacopee op te stellen over. Dit was mede gegrond op het inzicht dat de bevordering van de volksgezondheid een publieke taak moest zijn, niet slechts voor steden maar ook voor het platteland. Aldus verscheen in 1805, tijdens de Franse overheersing, de *Pharmacopoea Batava* en in 1823, tijdens het Verenigd Koninkrijk der Nederlanden, de *Pharmacopoea*

Belgica. Na de losmaking van België uit het Verenigde Koninkrijk verscheen in 1851 de eerste farmacopee in het Koninkrijk der Nederlanden.

De inleiding in hoofdstuk één gaat in op het doel van een farmacopee, de inhoud en de manier waarop het boek werd samengesteld. Daarop volgt de vraagstelling van dit proefschrift en opgave van de geraadpleegde bronnen.

Hoofdstuk twee bevat beschrijvingen van de onderzochte farmacopees. De soms uitgebreide voorwoorden worden beknopt weergegeven. Om de vijftien à twintig jaar verscheen een nieuwe uitgave, tussentijds een herziene en aangevulde druk. Het verschil tussen de Vijfde en de Zesde uitgave was, mede door oorlogsomstandigheden, meer dan dertig jaar. In vrijwel elke uitgave slaakten de samenstellers de verzuchting dat de wetenschap zo snel vorderde dat een herdruk niet kon volstaan. Niet alleen de komst van nieuwe geneesmiddelen was daar de reden van, ook de invoering van nieuwe, algemeen toe te passen, onderzoeksmethoden vergde een geheel nieuwe uitgave.

Hoofdstuk drie beschrijft drie aspecten van de context van de farmacopee. Allereerst enkele staatkundige en politieke zaken die invloed hadden op de uitgave van de farmacopee. Vervolgens de mate van het verplichtende karakter van de voorschriften in het artsennijwetboek. Tenslotte de internationale aspecten die van betekenis waren voor de samenstelling van de farmacopee. Reeds in 1865 riepen beroepsbeoefenaren overheden op om tot een internationale farmacopee te komen. Over sterkwerkende geneesmiddelen werd in 1902 het Verdrag van Brussel gesloten, waarvan de uitvoering bij de Volkenbond, later de Wereldgezondheidsorganisatie, werd ondergebracht. In 1964 werd het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee gesloten.

Hoofdstuk vier behandelt de natuurwetenschappen, voornamelijk scheikunde en botanie, tot 1860. Chemische elementen werden ontdekt en het aantal bekende verbindingen nam sterk toe. Linnaeus classificeerde dieren, planten en mineralen, en voorzag ze van een binominale naamgeving. Het scheikundig onderzoek van planten resulteerde in de ontdekking van organische zuren, zoals citroenzuur, en alkaloiden, zoals morfine en strychnine. Er ontstond een nieuw vakgebied farmacognosie, dat alle kennis van medicinale, biologische producten bijeenbracht. In de *Pharmacopoea Neerlandica* (1851), in vertaling *Nederlandse Apotheek* geheten, is de wetenschappelijke vooruitgang reeds duidelijk zichtbaar, er staan 23 planten beschreven waarbij het werkzaam, chemisch bestanddeel wordt vermeld.

In hoofdstuk vijf staan de wetenschappelijke ontwikkelingen die tussen 1860 en 1920 plaats vonden beschreven. Er werd wetenschappelijke overeenstemming bereikt over theoretische grondslagen van de scheikunde, zoals de definitie van atoom en molecuul, het periodiek systeem van de elementen kwam tot stand. De fysische chemie bracht nieuwe inzichten, zoals het chemisch evenwicht, ionen en osmose, die van wezenlijke betekenis werden voor de analytische scheikunde en de fysiologie. De organische scheikunde, ook

wel koolstofchemie genoemd, kwam vooral wat betreft synthese tot grote bloei, en werd een zelfstandige wetenschap. Het bracht de eerste volledig synthetische geneesmiddelen. Het verschijnsel stereochemie, van grote betekenis voor natuurstoffen, werd verklaard. De bouw van goede microscopen zorgde voor grote vorderingen in de biologische wetenschappen. Micro-organismen werden ontdekt, hetgeen leidde tot het voor de farmacie belangrijke, nieuwe vakgebied microbiologie. Uit de wederzijdse invloed van organische chemie en microbiologie ontstond biochemie als nieuwe tak van wetenschap. De betekenis van deze ontwikkelingen voor de farmacopee is terug te vinden in de Derde en Vierde uitgave. Nieuwe synthetische geneesmiddelen werden toegevoegd en kwantitatieve bepalingmethoden, vooral volumetrie, sterk uitgebreid.

Hoofdstuk zes gaat in op voor de farmacie belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen in het midden van de twintigste eeuw. Wat betreft de scheikunde en natuurkunde zijn dat met name de atoombouw en de aard van de chemische binding. Wat betreft de microbiologie vallen te noemen fermentatieprocessen, chemotherapeutica, antibiotica en sterilisatietechnieken. Biologische substraten zijn de bron van vitamines en hormonen. Ook bieden zij de mogelijkheid om chemische syntheses uit te voeren. Natuurproducten met zeer gecompliceerde structuren worden compleet geanalyseerd en weer opgebouwd, van grote betekenis voor het kwaliteitsonderzoek, maar waarmee eveneens het inzicht in de werking van geneesmiddelen wordt verdiept. Het ontwerpen van nieuwe synthetische geneesmiddelen krijgt een sterke impuls. De farmacopees verschenen tussen 1926 en 1966 geven een duidelijk beeld van deze ontwikkelingen.

Hoofdstuk zeven is geheel gewijd aan methoden van kwaliteitsonderzoek. Moderne, hedendaagse farmacopees bevatten voornamelijk kwaliteitseisen, waarbij zo veel mogelijk gebruik wordt gemaakt van fysische en analytisch-chemische methoden. Een dergelijke aanpak is in de Nederlandse farmacopees die vanaf 1926 verschenen ook zichtbaar, maar wel als opvallend verschil dat als regel slechts methodieken werden voorgeschreven die uitvoerbaar waren in de apotheek. Daarvoor waren in de loop van vele jaren merendeels langs empirische weg kwalitatieve en kwantitatieve methoden gevonden, zonder overigens het reactiemechanisme te kennen. De vorderingen in de algemene en fysische scheikunde leidden tot nieuwe methodieken, zoals redox-titraties en instrumentele analyses. Nieuwe inzichten in de aard van de chemische binding initieerden titraties in niet-waterige oplossingen en complexometrische titratie met chelerende stoffen. Een geheel andere richting werd in 1926 ingeslagen met de invoering van biologische waardebepalingen in de farmacopee. Daarmee werd de beleidslijn dat bepalingen uitvoerbaar moesten zijn in de apotheek verlaten.

Voorbeelden van typerende analytische procedures komen in hoofdstuk acht in beeld. Daarnaast wordt statistische informatie in tabelvorm gepresenteerd. Een uitgave omvat gewoonlijk rond 600 monografieën, met een spreiding van 527 tot 736. Het aandeel van

synthetische geneesmiddelen in de uitgaven van 1851 tot 1966 nam toe van 1 tot 25 pct, natuurstoffen van 7 tot 16 pct. Daarentegen daalde het aandeel van plantaardige zelfstandigheden van 22 naar 10 pct en van uit biologische substraten gewonnen producten van 12 naar 8 pct. Het aandeel van galenische en farmaceutische producten vertoont een soortgelijke trend. Het aandeel kwantitatieve bepalingen steeg spectaculair, van 1 pct in 1851, via 15 pct in 1915, naar 60 pct van de monografieën in 1966.

In hoofdstuk negen komen bereidingen aan de orde. De beschrijving van de bestanddelen, de samenstelling en de hoeveelheden was van oudsher de reden om artsenijwetboeken te ontwerpen en bindend te verklaren. Nog steeds zijn alle eisen van de farmacopee uiteindelijk gericht op het vervaardigen van een deugdelijk geneesmiddel om aan de patiënt toe te dienen. Ten einde de wetenschappelijke ontwikkelingen in de artsenijbereidkunde – in engere zin – weer te geven, zijn de specifieke monografieën van Water, Antimoontrisulfide en -oxide, Basisch bismutnitraat, Ferrolactaat, Blauwzuoeroplossing, alsmede de algemene monografieën van Extracten, Steriele geneesmiddelen en Tabletten onder de loep genomen. Met deze beschrijvingen en die van nieuwe hulpstoffen markeren zij niet alleen de betekenis van de vorm waarin de werkzame stof aan de patiënt wordt aangeboden, maar ook de opkomst van grootschalige bereidingsfaciliteiten.

Hoofdstuk tien bevat de bespreking van vier monografieën die in alle uitgaven van de Nederlandse farmacopee voorkomen om de wetenschappelijke vorderingen in beeld te brengen: Natrii Chloridum, Bismuthi Subnitras, Digitalis en tenslotte Opium en Morphini Hydrochloridum. Daartoe werden handboeken en commentaren uit verschillende jaren geraadpleegd om belangrijke vorderingen te markeren. Deze publicaties bevatten een overvloed aan informatie, waaruit een duidelijk beeld van de stand van de wetenschap naar voren komt, maar ook de opgave om die kennis te concentreren in een beknopte monografie. Uit de vergelijking blijkt dat in elke nieuwe uitgave zowel natuurwetenschappelijke als redactionele verbeteringen en aanvullingen ingevoerd werden. De meest opvallende vorderingen zijn waar te nemen in de beschrijving van geneesmiddelen afkomstig uit de natuur. Als voorbeeld kan Opium dienen. Als substantie was opium al eeuwen bekend, de ontdekking van het alkaloid morfine wordt in 1806 beschreven, eind negentiende eeuw wordt de gehele samenstelling van opium bekend. De chemische structuur van morfine wordt omstreeks 1930 bekend, de ruimtelijke opbouw twintig jaar later.

Uit de vergelijking van de monografieën blijkt dat, naast praktische informatie, uit vele wetenschapsgebieden kennis wordt vergaard. De kwaliteitseisen zijn afgestemd op de toepassing, niet zwaarder dan nodig en niet lichter dan verantwoord. Met bescheiden analytische middelen bereikt de apotheker een toereikend beeld van de kwaliteit van het product. Uit de handleidingen en commentaren blijkt dat in de loop van de eeuwen een indrukwekkende hoeveelheid informatie over de geneesmiddelen wordt verzameld, die ter

beschikking komt in handboeken en in compendia. Opvallend is de grote warenkennis, die van de praktiserende apotheker wordt 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. Monografieën over toedieningsvormen nemen toe, zowel in aantal als in omvang. In enkele pagina's wordt zeer veel kennis bijeengebracht.

Het antwoord op de onderzoeksvragen van dit proefschrift, welke wetenschappelijke vorderingen in zes uitgaven van de *Nederlandse Farmacopee* zijn aan te wijzen, is met de hieraan voorgaande samenvatting duidelijk gegeven. Het betreft invloeden uit en ontwikkelingen in een groot scala van wetenschapsgebieden. Vooral fysische en analytische chemie spelen een voorname rol, gevolgd door microbiologie en farmacologie bij het onderzoek van geneesmiddelen. Fysische chemie en microbiologie blijken relevant voor de bereiding van geneesmiddelen. Achtereenvolgende uitgaven van de farmacopee weerspiegelen de vooruitgang in de farmaceutische wetenschappen, die met enige vertraging de ontwikkelingen in de natuurwetenschappen volgen. Niet-wetenschappelijke factoren die invloed hebben gehad op Nederlandse farmacopees zijn de beperkte schaalgrootte van de apotheek, het wetgevende karakter van de farmacopee en de internationale afspraken over standaardisatie van geneesmiddelen.

