



# De galenica van *Bowiea volubilis*, harv.

<https://hdl.handle.net/1874/346375>

A. g. m. 192, 1940

DE GALENICA  
VAN  
BOWIEA VOLUBILIS, HARV.

---

H. C. HELLEMAN











DE GALENICA  
VAN  
BOWIEA VOLUBILIS, HARV.

DOOR

H. C. Hellemans





*Diss. Utrecht, 1940*

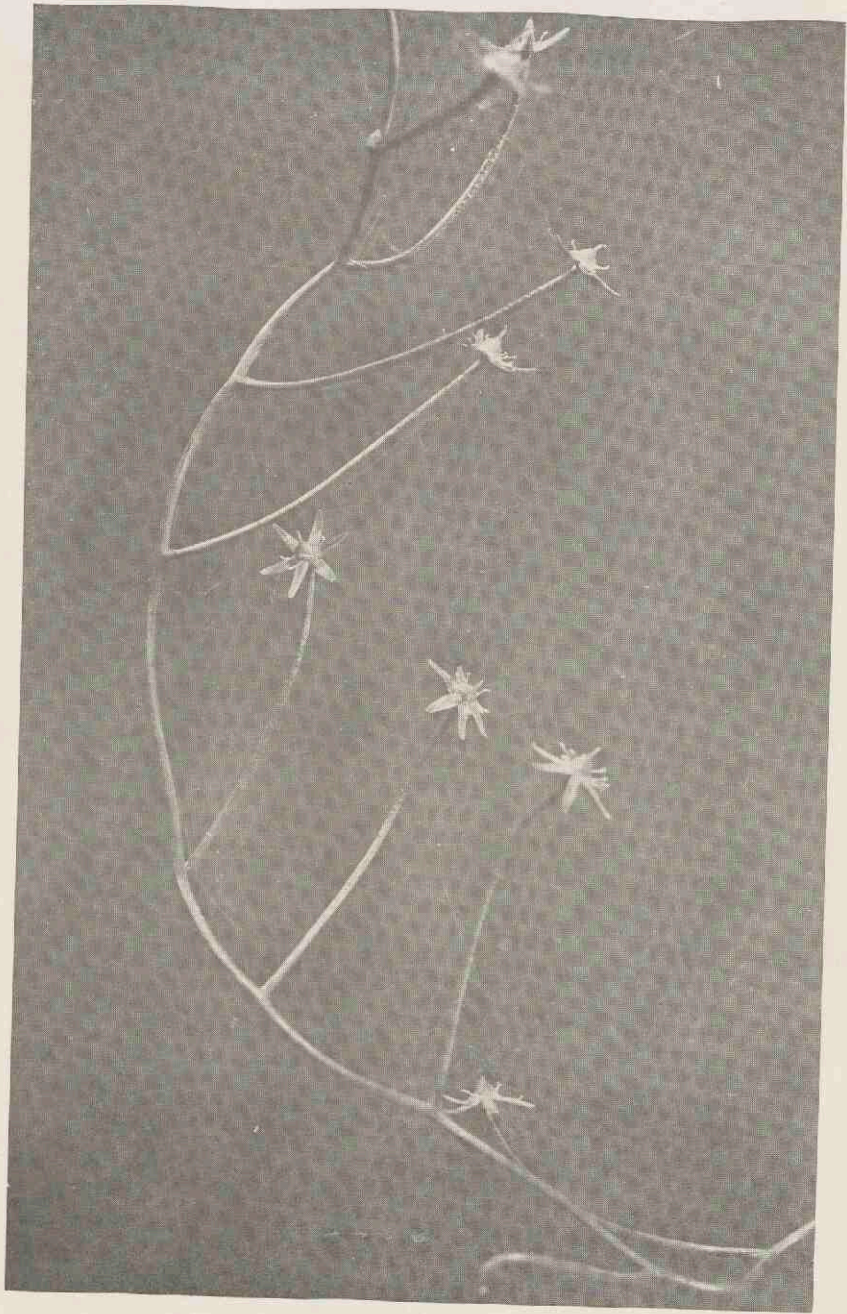
DE GALENICA  
VAN  
BOWIEA VOLUBILIS, HARV.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE WIS- EN NATUURKUNDE  
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT  
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS  
PROF. Dr. H. R. KRUYT, HOOGLEERAAR IN DE  
FACULTEIT DER WIS. EN NATUURKUNDE,  
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER  
UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN  
VAN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUUR-  
KUNDE TE VERDEDIGEN OP MAANDAG  
9 DECEMBER 1940, DES NAMIDDAGS  
TE 4 UUR

DOOR  
HENDRIK COENRAAD HELLEMAN  
GEBOREN TE UTRECHT





AUG. 1939

BOWIEA VOLUBILIS, HARV. IN BLOEI-





*Aan mijn Oudees*  
*Aan mijn Vrouw*





HET verschijnen van dit proefschrift biedt mij tevens een welkome gelegenheid U allen, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten, van wier lessen ik mocht profiteren gedurende mijn studietijd, dank te zeggen voor hetgeen Gij tot mijn wetenschappelijke vorming hebt bijgedragen.

Hooggeleerde De Graaff, hooggeachte promotor, U dank ik in het bijzonder voor Uw leiding. Uw steeds opbouwende critiek, gevoegd bij Uw welwillendheid en vriendschappelijke interesse in de problemen, welke zich somtijds voordeden, hebben het bewerken van dit proefschrift, onder Uw leiding, voor mij tot een genot gemaakt.

Hooggeleerde Bijlsma, Gij kunt U verzekerd achten van mijn diepgevoelde erkentelijkheid voor de welwillende wijze, waarop Gij mij in staat stelde in Uw gastvrij laboratorium de vereischte diereperimenten te kunnen uitvoeren. De tijd, in Uw laboratorium doorgebracht, zal tot een mijner aangenaamste herinneringen blijven behooren.

Hooggeleerde Schoorl, U dank ik voor het vele onderricht dat ik van U mocht ontvangen. Uw heldere uiteenzettingen en Uw persoonlijke leiding op het laboratorium deden mij, evenals zoovele mijner voorgangers, het voorrecht beseffen, in dit gedeelte van onze studie U als leidsman te mogen hebben.

Met dankbare herinnering zal ik steeds denken aan de wijze waarop Gij mij eens, in mijn studietijd, terwille waart in particuliere moeilijkheden.

Zeergeleerde Le Heux, Zeergeleerde Ernst, U beiden dank ik voor de vele praktische raadgevingen en voor de bereidwilligheid waarmee Gij mij steeds terzijde stondt om een, mij geheel nieuwe, methodiek en wijze van experimenteren te leeren gebruiken.

Zeergeleerde Van Son, beste vriend en collega, Gij waart het, die mij in staat stelde deze dissertatie te bewerken. Zonder Uw medewerking ware het mij niet mogelijk geweest voldoende tijd te vinden voor het noodige laboratoriumwerk.

De prettige, dagelijksche omgang met U, evenals Uw voortdurende

interesse, zijn mij vaak tot steun geweest, Uw hooge opvatting omtrent de uitoefening van ons beroep, zal mij steeds tot richtsnoer blijven strekken.

Een woord van dank moge ik uitspreken tot U, Zeergeleerde Philips, voor Uw hulp bij het verkrijgen van het materiaal uit Zuid-Afrika. Uit Uw correspondentie putte ik eenige malen waardevolle gegevens.

Geachte Hortulanus Romijn, U dank ik voor de hulp, mij verleend bij het kweken.

Voorts dank ik het personeel van het Pharmaceutisch laboratorium voor de vele hulp mij betoond, in het bijzonder de heeren Willemse en Kelder.

Ook tot het personeel van het Pharmacologisch laboratorium, in het bijzonder Jo en Gijs, richt ik woorden van dank voor de wijze waarop zij steeds voor mij gereed hebben gestaan.

Tenslotte acht ik het mij een aangename plicht mijn erkentelijkheid te betuigen aan allen, die op eenigerlei wijze mij behulpzaam zijn geweest in de totstandkoming van deze dissertatie.

## INLEIDING

Waar in de laatste jaren uit de litteratuur een steeds grooter wordende belangstelling spreekt voor het onderzoek van vele planten, welke in de volksgeneeskunde der verschillende landen en landstreken genoemd worden en waar men allerwegen een neiging ziet tot terugkeer naar de phytotherapie als medestander van de, ongetwijfeld zeer nuttige, chemotherapie der laatste decennia, daar moge het geen verwondering wekken een kruid als **Bowiea volubilis**, Harv. uit de Zuid-Afrikaansche volksgeneeskunde afkomstig, aan een nader pharmaceutisch onderzoek onderworpen te zien.

Van Zuid-Afrikaansche zijde (1) was reeds meerdere malen gewezen op het nut, dat een dergelijk onderzoek van deze, voor Zuid-Afrika, inheemsche plant zou kunnen opleveren. De inlanders gebruiken sedert langen tijd de bollen van **Bowiea volubilis**, hetzij in verschen toestand, hetzij gedroogd, als middel tegen allerlei kwalen. Eén gebruik hiervan, nml. tegen waterzucht, trekt speciaal de aandacht. Alleen reeds hierom was het van belang deze plant aan een nader onderzoek te onderwerpen. Een dergelijk gebruik in de volksgeneeskunde heeft den mensch al eens eerder op het spoor van een nu onmisbaar geneesmiddel gebracht.

Zonder een poging tot vergelijking te willen wagen, mogen wij wijzen op *Withering*, den ontdekker van het Vingerhoedskruid. Had deze zich in 1775 niet de moeite getroost een oud familie-recept tegen waterzucht te onderzoeken, de menschheid ware misschien nu nog zonder een van zijn meest onschatbare geneesmiddelen.



Het is het voorrecht van den academisch geschoolden pharmaceut een objectief onderzoek in te kunnen stellen naar de waarde, welke aan het gebruik van de planten is toe te kennen. Dat daarbij de pharmacoloog en in laatste instantie de medicus-klinicus mede een beslissende stem hebben, spreekt vanzelf. Maar evenzeer spreekt het vanzelf, dat slechts door nauwe samenwerking en overleg tusschen de pharmaceutische en medische wetenschap het groote belang der zieken gediend wordt. Slechts dan zullen wij in staat zijn eventueel waardevolle, geneeskrachtige planten in de therapie in te voeren en datgene te verwijderen wat ons als ballast van vorige generatie's is overgebleven.

Het pharmaceutisch onderzoek van een dergelijke, in de volksgeneeskunde wél, doch overigens niét bekende plant is het doel van deze dissertatie.

Het moge mede één der eerste stappen zijn, welke kunnen leiden tot een vollediger kennis, omtrent haar bruikbaarheid in de officieele geneeskunde.

Allereerst hebben wij ons door litteratuur-onderzoek een beeld trachten te vormen over hetgeen bekend is van **Bowiea volubilis**. Hierbij bleek, dat voornamelijk uit morphologisch en anatomisch oogpunt bekendheid is gegeven aan dit bolgewas. (2). Wij zullen daarom een beknopt overzicht hiervan in het eerste hoofdstuk laten volgen.

Omtrent de werkzame bestanddeelen is nog zeer weinig met zekerheid bekend; er heerscht dienaangaande nog groote verwarring.

In de eerste plaats rijst voor ons de vraag hoe de plant het best, hetzij als geheel, hetzij in galenischen vorm gebracht, als geneesmiddel kan worden toegepast. Daarmede is natuurlijk niet gezegd, dat de isolatie der werkzame bestanddeelen van geen belang zou zijn. Integendeel, dit is tenslotte eveneens een vereischte, maar uit het oogpunt van geneesmiddel moeten wij ons eerst afvragen of deze plant geschikt is of geschikt gemaakt kan worden voor therapeutische toepassing.

Wij zullen ons dus hier niet met een volledig onderzoek bezig houden, doch ons beperken tot de beantwoording van de laatstbedoelde vraag.

Wij hebben daarom gemeend het onderzoek van **Bowiea volubilis** te moeten aanvangen met een bestudeering van de factoren, welke de werkzaamheid beïnvloeden en met een onderzoek

naar den invloed, welke de verschillende, galenische bereidingsmethoden op deze werkzaamheid hebben.

De bekendheid met deze factoren zal tevens voor de verdere bestudeering van het isolatieprobleem van nut kunnen zijn.

Moge hetgeen ons onderzoek heeft opgeleverd, aanleiding zijn voor een verdere bestudeering van deze ongetwijfeld belangwekkende plant.

---





## HOOFDSTUK I

GESCHIEDENIS, VOORKOMEN  
EN BOTANIE

**BOWIEA VOLUBILIS, HARV.\*** is een tot de Liliaceae (3) (Asphodeloideae-Asphodelae-Eriosperminae) behoorend bolgewas, dat in Zuid-Afrika thuis hoort.

Het dankt zijn naam aan zijn ontdekker James Bowie (1789 Londen — 1869 Kaapstad) (4), die in zijn functie van plantenzieker aan den botanischen tuin van Kew o.a. Zuid-Afrika bereisde. In 1827 ging hij wederom naar de Kaapkolonie en werd tuinman bij Baron Ludwig von Ludwigsberg te Kaapstad, welke betrekking hij gebruikte om in het binnenland planten te verzamelen ten einde hierin voor eigen rekening handel te drijven.

De plant wordt macroscopisch beschreven in de Flora Capensis en door Medley Wood in zijn „Natal Plants” (5), voorts door Engler-Prantl (3) en door Philips (6). Afbeeldingen van de plant vindt men in de „Natal Plants”, bij Engler-Prantl en bij Watt en Breyer-Brandwijk (1). Een korte beschrijving van de plant moge hier volgen:

Het is een klimmende, bijna bladlooze plant met een knolachtigen, ronden bol, die vaak gedeeltelijk boven den grond komt en 10—15 cm diameter bereikt. Het bovengrondsche deel van den bol is dan groen. Jonge planten hebben 1—3 kleine, grasachtige, recht-

opstaande blaadjes, die zeer spoedig verschrompelen en verdwijnen. De gladde stengel is 1—2 meter lang en sterk vertakt, terwijl deze vertakkingen op hun beurt gekromde, gladde takjes voortbrengen. De blaadjes zijn gereduceerd tot kleine afmetingen, zoodat de plant op het eerste gezicht alleen uit stengels bestaat. De bloemen, die op het einde der buitenste takken zitten, zijn alleenstaand, klein en groengeel. De vrucht is een doosvrucht, die ongeveer 1,5 cm lang wordt en driekantig is. Het zaad is zwart en doet op het eerste gezicht eenigszins aan Semen Sabadillae denken.

Wij hebben met behulp van den Hortulanus, den heer Romijn, zelf eenige, uit Zuid-Afrika ontvangen bollen uitgezet in den Hortus Botanicus te Utrecht en eveneens zaad, dat uit den handel was verkregen. Het is ons gebleken, dat deze Zuid-Afrikaansche bollen na een periode van ongeveer zeven maanden geheel geacclimatiseerd zijn en zeer goed floreeren, mits men zorg draagt voor een ruime, lichte kas, waarin de lucht een voldoende grooten vochtigheidsgraad bezit en de heerschende temperatuur zoodanig is, dat een warm klimaat wordt benaderd.

De door ons uitgezette bollen ontwikkelden zich normaal en de plant droeg tegen het einde van Augustus bloemen. (Zie foto voorin).

Uit het zaad ontwikkelden zich in het eerste jaar kleine, gladde, groene stengelsprietten, die na den zomer verschrompelden en verdwenen om, tegen het einde der lente, het volgend jaar weer te voorschijn te komen. Ze zijn dan grooter en dikker en bij onderzoek blijkt de plant in den tusschentijd ondergrondsche bolletjes te hebben gevormd van ongeveer 1,5—2 cm diameter. Dit betrof zaad, dat uitgezet was in den Hortus in bakken onder glas. Doch ook met zaad, dat alleen uitgezet was in bloempotten met tuinaarde, werden goede resultaten verkregen, mits er op gelet werd, dat het uitgezette zaad gedurende de overwinteringsperiode in een vertrek werd bewaard, waarin kamertemperatuur heerschte en vochtige lucht aanwezig was. In een gewone badkamer bleken deze ontkiemde zaden goed te overwinteren.

In den voorzomer werden de zaden in een bloempot met tuinaarde gezet en op een beschut, zonnig plekje in den tuin geplaatst. Hier ontwikkelden zich ook weer de eerste groene stengelsprietten, welke tegen het einde van den zomer afstierven. Er zijn dan eveneens weer ondergrondsche bolletjes gevormd met een diameter van ongeveer 1,5 cm. Nu werd de bloempot met zaden

overgebracht binnenshuis en in de badkamer geplaatst om daar te overwinteren. Het volgend voorjaar werd de bloempot met zaden opnieuw in den open grond uitgezet en spoedig ontwikkelden zich weer nieuwe, groene stengeltjes, die nu al een forscheren indruk maakten. Aan het einde der bloeiperiode blijken de bolletjes gegroeid te zijn (2,5—3,5 cm).

Na ongeveer vier jaar deze kweekmethode gevolgd te hebben, droegen onze bollen voor het eerst bloemetjes en wel medio Augustus. De plant was nu ook rijkelijk vertakt en ongeveer 75 cm hoog, toen de bloei aanving. Bij onderzoek bleken de bollen nu ongeveer een diameter van 5—7 cm te hebben.

Daar volgens een mededeeling uit Zuid-Afrika (7) de plant daar in het wild slechts zeer verspreid voorkomt en de enkele planten steeds op groote afstanden van elkaar worden aangetroffen, kost het inzamelen veel moeite en tijd. Zooals echter blijkt, kan men reeds door uitzaaiing na eenige jaren over een voldoende hoeveelheid planten zonder groote kosten en zonder veel moeite de beschikking krijgen. Cultuurmogelijkheid van deze plant is dus aanwezig.

De plant wordt aangetroffen in Natal, Katberg, Stockenstroom, Oranje Vrijstaat, Transvaal, Transkei (1000 m), Oost Griqualand en Kokstad (1770 m).

Tot voor kort was **Bowiea volubilis** de eenige bekende soort van het geslacht. In 1934 beschrijft Milbroad (8) echter een tweede soort onder den naam **Bowiea kilimandscharica**, welke hij ontdekte ten Noorden van de Kilimandscharoe in Oost-Afrika. Het eigenlijke onderscheid bestaat echter alleen in een verschil in grootte der vruchten.

## MICROSCOPIE

Ter volledigheid moge hier eveneens nog een overzicht volgen van den anatomischen bouw der plant. De meest volledige publicatie hieromtrent is wel die van Breyer-Brandwijk (2), waaraan het volgende overzicht grootendeels is ontleend.

De wortel, stengel en bol bevatten klaarblijkelijk slijm, daar slijmraden te zien zijn als men voor het onderzoek deze plantendeelen doorsnijdt.

## WORTEL.

Er worden aan den bol tal van adventiefworteltjes gevormd,



die plaatselijk zich kunnen vertakken. De oudere wortels hebben een gerimpeld uiterlijk.

Op transversale doorsnede blijkt de wortel concentrisch gebouwd; de bast neemt circa  $\frac{2}{3}$ , de centrale cylinder ongeveer  $\frac{1}{3}$  van de doorsnede in. De bast bestaat bij de oudere, gerimpelde wortels voor een belangrijk gedeelte uit samengeschrompeld, parenchymateus weefsel.

De epidermis wordt uit tangentiaal gerekte cellen opgebouwd, die verkurkt zijn. Schulze's reagens kleurt de epidermiscellen geel, terwijl Sudan III de typische kurkreactie geeft.

Bij de jongere wortels hebben enkele epidermiscellen dunwandige wortelharen gevormd, die vaak gebogen zijn.

De hypodermis bestaat uit een laag van grootere cellen, die in dezelfde richting zijn gerekt als de epidermiscellen. De radiale wanden zijn recht, terwijl de langere binnen- en buitenwanden golvend zijn. In longitudinale doorsnede zijn de epidermale en hypodermale wanden niet goed waarneembaar, daar zij een weinig samengedrukt en verschrompeld blijken te zijn.

De bast van de jonge wortels vertoont het volgende: In longitudinale doorsnede blijken de parenchymcellen in de lengterichting gestrekt. In oudere en gerimpelde wortels bestaan ongeveer drie cellagen, onder de hypodermis gelegen en circa  $\frac{1}{6}$  van de diameter beslaande, uit parenchym met ietwat verdikte wanden; hierop volgen cellagen, die sterk verschrompeld zijn. Binnen den ring van samengedrukte parenchymcellen wordt dunwandig parenchym, zooals jongere wortels goed te zien geven, gevonden. Hier en daar vindt men in het bastparenchym kristalidioblasten, waarin raphidenbundels van calciumoxalaat. De cellen, die deze bundels bevatten zijn in den regel grooter dan de gewone parenchymcellen. In longitudinale doorsnede ziet men deze bundels in alleenliggende cellen, maar ook in, in de lengterichting gegroepeerde, rijen van cellen. De gemiddelde lengte van de raphiden is circa  $60\mu$ . In sommige idioblasten vindt men ook enkelvoudige kristallen van calciumoxalaat, als prisma's of octaëders. Hun grootte varieert van  $8-20\mu$ .

De endodermis bestaat uit kleine cellen met verdikte, radiaire wanden en tangentiaal gerekte binnen- en buitenwanden.

De pericycelcellen zijn onregelmatig van vorm; zij zijn van gelijke grootte als de epidermiscellen.

De centrale cylinder kan aanzienlijke afwijkingen vertoonen, daar sommige doorsneden vijf xyleemstralen vertoonen, zooals



Alliumsoorten te zien geven, terwijl andere zes of negen xyleemstralen bezitten. Die met vijf of zes hadden geen merg in het midden, terwijl die met negen bundels centraal een merg vertoonden. De parenchymcellen van het merg hebben een kleiner lumen met grootere intracellulaire holten dan de overige parenchymcellen.

De tracheeën zijn ring-, spiraal- of netvaten; het bastparenchym bezit vaak gegolfde wanden.

## STENGEL.

De diameter van de hoofdas is aan de basis 3—4 mm en wordt geleidelijk dunner tot een dikte van 1 mm aan den top. De zijtakken zijn microscopisch precies gelijk aan de hoofdas. Aan de hand van, in serie gemaakte doorsneden, door het vegetatiepunt en de jongere gedeelten van den stengel, toonde Emilia Bucur (9) het bestaan van een intrafasciculair cambium aan. In de doorsneden door oudere stengelgedeelten is dit niet meer te bespeuren. Breyer-Brandwijk vermeldt dit voorkomen dan ook in het geheel niet.

De epidermis bestaat uit een rij eenigszins dikwandige, polygonaal rechtwandige, tangentiaal gestrekte epidermiscellen, met duidelijk ontwikkelde cuticula; stomata circa 16 per mm<sup>2</sup>, cryptopoor, sluitcellen circa 60  $\mu$  lang en 35  $\mu$  breed.

Op tangentiale doorsnede zijn de epidermiscellen langgerekt. Onder de epidermis vindt men een laag van palissadenparenchym, rijk aan chlorophyl, met groote, intracellulaire holten. Hierop volgt het sponsparenchym, 1—2 rijig. Dit gaat geleidelijk over in het bastparenchym, een scherpe scheiding treedt dan ook nergens op.

Het bastparenchym is ongeveer drie cellagen breed, de parenchymcellen zijn iets grooter dan die van het sponsweefsel; kristalidioblasten spaarzaam, waarin enkelvoudige kristallen van calciumoxalaat. Op tangentiale doorsnede zijn deze cellen in de lengterichting gestrekt.

De pericycel bestaat uit twee reeksen onregelmatige, kleinere cellen, met dikkere en verhoude wanden. Tangentiaal bekeken bezitten deze pericycelcellen geen vezelvorm, maar zijn verhoude parenchymcellen met stippels. Met Schulze's reagens kleuren zij geel, maar vaak hebben ze een wat blauwe kleur, daar ze niet altijd geheel verhout zijn.

De centrale cylinder heeft een straal van ongeveer dezelfde

grootte als de breedte van den bast en bestaat uit parenchymateuse cellen met wijde lumina en ongeveer twee maal zoo groot als die van den bast. In den centralen cylinder zijn meestal acht vaatbundels, waarvan er drie grooter zijn en een binnensten kring vormen, de andere vijf zijn kleiner en vormen een onregelmatigen, buitensten kring. In de grootere bundels zijn de tracheeën duidelijk ontwikkeld, zij bestaan uit ring-, spiraal- of netvaten terwijl het phloëem omgeven wordt door vezels met levenden inhoud (vezelvervangende cellen).

#### BLAD.

Op transversale doorsnede van het schubvormige blad blijken de lagen van bovenste en onderste epidermis gegolfde buitenwanden te hebben, terwijl de cellen een vierkante gedaante bezitten. Tusschen deze beide epidermata bevindt zich een lacuneus mesophyl, rijk aan chlorophyl en door een kleine vaatbundel in het midden doorsneden. Aan beide kanten van deze vaatbundel vindt men een rij van drie tot vier, betrekkelijk groote, lucht-ruimten, die het grootst zijn bij de vaatbundel en naar buiten toe kleiner worden. Voorts ziet men enkele kristalidioblasten met calciumoxalaat-raphiden.

Kleine stukjes van de bladepidermis vertoonen precies dezelfde structuur als die van den stengel; stomata gering in aantal.

#### BOL.

De bol bestaat uit vleezige rokken, waarvan de toppen vaak vliezig zijn. Waar de buitenkant aan het licht is blootgesteld, zijn de rokken groen.

De bol bestaat uit lacuneus parenchym. Naar den buitenkant van de bolschub worden de parenchymcellen kleiner en krijgen tevens iets meer verdikte wanden. Kristalidioblasten met dunnere wanden en een meer afgeronden vorm bevatten raphiden-bundels van calciumoxalaat. Deze bundels zijn grooter dan die van de wortels, gemiddeld circa 130 $\mu$ ; de grootste worden tot 190 $\mu$ .

In het parenchym ziet men kleine vaatbundels, met ring- en spiraalvaten. Het bleek zeer moeilijk uit te maken waar het slijm gelocaliseerd is, daar geen van de gewone slijmreactie's specifiek bleek.

De epidermiscellen zijn op transversale doorsnede tangentiaal gerekt. Waar de rok aan het licht was blootgesteld geweest bevatten de cellen direct onder de epidermis chlorophyl. Met

Schulze's reagens, dat het parenchym blauw kleurde, werden de vaten en de epidermis geel. Sudan III gaf de suberine-reactie.

In den wand van de epidermiscellen is dus cutine aanwezig. Tangentiaal bekeken bestaat de epidermis uit rijen van cellen. Beide epidermislagen vertoonen eenzelfde structuur.

Het vliezige gedeelte van de rokken vertoont geen bepaalde structuur onder het microscoop; alle cellen schijnen samengedrukt en verschrompeld te zijn. Zij vormen een bruine massa, die in alle richtingen door vaatbundels doorkruist wordt en op bepaalde afstanden cellen met calciumoxalaat-raphiden bevat.

Daar wij ons uitsluitend met den bol bezig zullen houden leek het ons zeer gewenscht met het oog op het later te bespreken bolpoeder, dit microscopisch te onderzoeken.

#### POEDER VAN DEN BOL.

Het poeder bevat de volgende kenmerkende elementen:

##### 1. CALCIUMOXALAAT-RAPHIDEN.

Alleen liggend of in bundels. Soms een enkelvoudig kristal.

##### 2. HOUTVATEN.

Ring- en spiraalvaten. Netvaten werden in het poeder niet aangetroffen.

##### 3. PARENCHYMCELLEN.

Dikwandige cellen van het gewone bolparenchym.

##### 4. EPIDERMIS.

Stukken van de bolepidermis. Chlorophyl is niet aanwezig. Meestal zien de stukken met aanhangend parenchym geelbruin door het drogen.

VEZELS noch STEENCCELLEN werden in het bolpoeder gevonden.

Hiermede hebben wij een overzicht gegeven van den anatomischen bouw der plant. Dit is volledigheidshalve geschied, de



anatomische bijzonderheden houden met het probleem, dat wij ons gesteld hebben, weinig of geen verband.

Daar het hier echter een plant betreft, die geen algemeene bekendheid geniet en door ons juist, om zijn -betrekkelijke onbekendheid, voor dit onderzoek is gekozen, lijkt ons dit overzicht hier toch op zijn plaats, al ware het alleen terwille van de groote moeite om volledige litteratuur over deze plant te bemachtigen. Een woord van hartelijken dank aan Mevrouw Breyer-Brandwijk, die ons hierin zeer terwille was, moge hier dan ook wel het meest op zijn plaats zijn.

---

### \* *Bowiea Volubilis*, Harv.

*Bowiea volubilis*, Harv. ex Hook. f. in Curtis. Bot. Magazine (1867), t. 5619.

Deze plant werd door Hooker f. beschreven naar een levend exemplaar te Kew. Harvey had de plant al haar naam gegeven en geïdentificeerd met een herbariumexemplaar, dat hij ontvangen had van Mrs. Barber en dat verzameld was in de Kaapprovincie.

De geslachtsnaam *Bowiea* was al vroeger gebruikt door Haworth. De soorten van dit laatstbedoelde geslacht zijn later echter ondergebracht onder *Aloe*.

Dientengevolge zou echter de naam *Bowiea* niet meer gebruikt mogen worden. Daarom stelde in 1918 Macbride voor het geslacht *Bowiea* van Harvey om te doopen in *Schizobasopsis*. Op het Botanisch Congres te Cambridge werd echter de naam van Macbride verworpen en *Bowiea volubilis*, Harv. geconserveerd.

---

## HOOFDSTUK II

## LITTERATUUR OVERZICHT

HET zijn voornamelijk de bollen van *Bowiea volubilis*, welke als geneesmiddel door de inheemsche bevolking van Zuid-Afrika worden gebruikt. Deze kennen hen onder verschillende namen; zoo is de Xosa-naam „u **Magaquana**” hetgeen, volgens de „Magistrate” van Komgha, beteekent „little round things” (7). De Zoeloe’s noemen den bol weer anders, nml. „i **Gibisizilla**”. De engelsche vertaling hiervan „to take off dislike” geeft het bijzondere gebruik aan, dat deze stam ervan maakt. Het dient hier namelijk voor de bereiding van een liefdesdrank, geschikt om een meisje ontvankelijker te stemmen.

Volgens Watt en Breyer-Brandwijk (1), gebruiken de Fingo’s, Pondo’s, en Baca’s den bol als purgeermiddel. Hiertoe wordt hij goed geroost, gemalen en met twee tot drie koppen heet water aangemengd. Een theelepel van dit mengsel wordt als dosis genomen. De werking heet zeer zacht te zijn, maar een onjuiste bereidingsmethode of overdoseering kunnen vergiftiging veroorzaken.

De inboorlingen uit Transvaal wrijven het sap van den bol in de huid van zieken; een afkooksel gebruiken zij als oogwassing.

De Xosa’s gebruiken den bol versch uit den grond, hij geldt dan als een uitstekend middel voor de behandeling van waterzucht. Tevens vindt bij dezen stam de bol een gebruik voor de bestrijding van onvruchtbaarheid bij vrouwen.

Veel vroeger diende een afkooksel der bollen bij de ritueele



handelingen van de medicijnmannen, de z.g. „witch doctors”. Wanneer de Zoeloe's ten oorlog trokken, werden zij hiermede besprenkeld. Dit zou dan den vijand voor hen doen vluchten.

Volgens Steyn (10) is van der Riet de eerste geweest, die een alkaloïde uit den bol extraheerde. Op grond van pharmacologische verschijnselen stelt hij de hypothese, dat dit alkaloïde colchicine zou zijn. Opmerkelijk is, dat nergens oorspronkelijke litteratuur hierover is te vinden en dat deze waarneming ook nergens in de litteratuur bevestigd wordt. Ook ons is niets gebleken van een dergelijk extraheerbaar alkaloïde.

Walker (11) vermeldt vergiftigingsgevallen door den bol veroorzaakt, waarvan de symptomen zijn braken en diarrhee. Eén patiënt stierf in twee en een halven dag. Bij sectie werd geconstateerd congestie en irritatie van het maagdarm-kanaal, stilstand van het hart in diastole met vergrooting van de lever. Hij isoleerde een harsachtig lichaam, maar geen alkaloïde.

Juritz (12) geeft deze verschijnselen eveneens aan, maar bovendien nog tijdens het leven een sterke speeksel-afscheiding. Hij zondert een bitterstof af met sterk emetische en irriteerende eigenschappen. Philips (6) merkt op, dat schapen en geiten, die de bovengrondsche deelen van de plant eten, aan gastritis sterven. Dit zijn ook de bevindingen van Curson (13), die bij deze dieren, na het eten van de bovengrondsche deelen, een duidelijke irritatie van het maagdarm-kanaal constateerde.

Meltzer (14) is een der eersten geweest, die een nauwkeuriger onderzoek naar de pharmacologische werking van een infuus van den bol heeft ingesteld. Hij geeft katten per os verschillende doses van dit infuus en constateert, dat braken het meest opmerkelijke symptoom is. De frequentie van het hart neemt af en de snelheid van de ademhaling eveneens. Diarrhee, urineering en speekselvloed treden op.

Met subletale doses is er bij de kat steeds braking en verlangzaming van den hartslag; het dier blijft slaperig en depressief gedurende twee dagen na het herstel. Met letale doses wordt, na een voorafgaande vertraging, de hartslag en de ademhaling zeer snel, speciaal de laatste. Tevens wordt de ademhaling van een ondiep, hijgend karakter. Het hart klopt dan zeer onregelmatig en langzaam; de dood treedt binnen enkele uren onder krampverschijnselen in.

Meltzer komt tenslotte tot de conclusie, dat de bol een

hartgif bevat en dat de dood waarschijnlijk het gevolg is van hartstilstand. Verder wijzen, in tegenstelling met Philips en Curson, de postmortale verschijnselen niet op een irritatie van het maagdarm-kanaal. Dit zou dus wijzen op een verschil in werking tusschen den bol en de bovengrondsche deelen van de plant. Het vomeerende en purgeerende effect wordt verder door Meltzer toegeschreven aan een werking op de gladde musculatuur, daar deze, zoowel op de blaas, als op de maag en ingewanden te zien valt. De andere onderzoekers geven eveneens een werkzaamheid tenopzichte van het hart aan, doch komen niet tot de beteekenisvolle conclusie's van Meltzer. Opmerkelijk is het, dat Meltzer ook zonder meer een alkalöide, als werkzaam bestanddeel aanneemt.

Jaretsky (15) stelt voor het eerst hartglycosiden verantwoordelijk voor de toxische werking van den bol. In een artikel, dat handelt over planten met een werkzaamheid op het hart, behandelt hij o.a. **Bowiea volubilis**.

Hij zegt, in een voorloopig onderzoek, twee glycosiden geïsoleerd te hebben, welke vermoedelijk van het scillareen-type zijn. Later verschijnt van hem en Scheermesser (16) een Duitsch patent voor de isolatie van deze glycosiden. Hierbij wordt aangegeven, dat de bollen ongeveer dertigmaal, de bloemen ongeveer zestigmaal zoo werkzaam zijn als Digitalis.

De gevolgde methode is practisch dezelfde als in de publicatie en berust op het feit, dat gedroogde en gemalen bollen gemengd worden met gelijke deelen ammoniumsulfaat, -nitraat of -chloride. Dit mengsel wordt herhaaldelijk met twee maal zooveel aethylacetaat in een roerapparaat gedurende acht uur geroerd en, na indampen in vacuum der vereenigde extractievloeistoffen, wordt het residu eenige malen met waterrijke aether uitgewasschen. Het, op deze manier verkregen „Rohglycosid“-mengsel wordt nu door behandeling met chloroform in een oplosbaar en een onoplosbaar gedeelte gesplitst. Het in chloroform oplosbare gedeelte wordt gepraecipiteerd met behulp van petroleumaether. Jaretsky geeft voor het, in chloroform oplosbare glycoside een werkzaamheid aan van 2.000.000 F.D.; voor het onoplosbare glycoside een van 1.600.000 F.D.

Deze isolatiemethode is practisch identiek met de methode waarmee Stoll (17) en zijn medewerkers het scillareen A en B isoleerden uit den Scilla-bol.

Gezien de groote analogie tusschen de bollen van **Bowiea**



**volubilis** en die van **Scilla maritima**, lag het vermoeden voor de hand, dat de methode Stoll zich ook zou leenen voor de isolatie van de bestanddeelen van *Bowiea*-bollen. Er moge echter opgemerkt worden, dat er een groot verschil bestaat tusschen de door Stoll aangegeven methode en die, welke door Jaretsky gepatenteerd is. Stoll heeft, na een langdurig onderzoek, tot ammoniumsulfaat zijn toevlucht genomen, omdat, dank zij een vinding van zijn medewerker Kraus (18), gebleken was, dat de isolatie van de zuivere glycosiden slechts mogelijk was, wanneer de fermenten, die in den *Scilla*-bol aanwezig zijn, eerst onwerkzaam waren gemaakt. Deze splitsen namelijk de glycosiden. Bovendien bleken de glycosiden zeer thermolabiel te zijn, zoodat bij isolatieproeven uit bollen, die vooraf gedroogd waren, altijd min of meer onzuivere producten verkregen werden, die niet tot kristallisatie waren te brengen. Waarschijnlijk zijn dit mengsels van zuivere met min of meer ontlede glycosiden. Door de vinding van Kraus is het tenslotte gelukt de isolatie van de zuivere glycosiden te bewerkstelligen. Hierbij wordt het celvocht opgevat als drager van het ferment en als oplosmiddel van de glycosiden. Door het vermalen der bollen met vast ammoniumsulfaat worden de celwanden verscheurd en het ammoniumsulfaat komt in innige aanraking met de celbestanddeelen. Hierdoor ontstaat dus een geconcentreerde electrolyt-oplossing, als het ware in de cel zelf. Dientengevolge kan het zout de fermenten praecipiteeren en op deze manier vastleggen, zoodat inwerking op de glycosiden wordt voorkomen. Het komt dus neer op een uitzouten der fermenten.

Jaretsky droogt de bollen van **Bowiea volubilis** eerst en past dan de stabilisatie van Stoll toe. Dit nu lijkt ons irrationeel. Indien het mogelijk is, dat **Bowiea volubilis** geen ontledende fermenten bevat en dat bovendien de e.v. aanwezige glycosiden voldoende thermostabiel zijn om een droging van vrij langen duur te doorstaan (het vochtgehalte is hier immers zéér hoog), dan is de toevoeging van de ammoniumzouten overbodig. Worden deze voorwaarden niet vervuld, dan zal het vooraf drogen van de bollen het onderzoek bij voorbaat tot mislukking doemen.

Zoowel de publicatie, als het patent lijken ons onvolledig. Er wordt in het geheel niet vermeld bij welke temperatuur en op welke wijze de bollen gedroogd worden. Het is Jaretsky dan ook niet gelukt zijn glycosiden in zuiveren toestand af te scheiden. Elementairanalyse was dan ook niet mogelijk, zoodat we ook omtrent de empirische formules nog volkomen in het duister tasten.

Volledigheidshalve vermelden wij nog, dat in een publicatie van K. Brunner (19) over „Herzgifte“, in een tabel plotseling twee glycosiden genoemd worden het Bowieatoxine A en Bowieatoxine B met een werkzaamheid van respectievelijk 1.500.000 F.D. en 3.600.000 F.D. Hoe Brunner aan deze glycosiden komt wordt niet vermeld.

Het blijkt dus wel, dat nòch op pharmacologisch, nòch op chemisch terrein voldoende inzicht is verkregen. Wij zullen ons niet bezighouden met te trachten licht hierin te brengen. Veeleer zal het ons streven zijn een begin te maken met het pharmaceutisch onderzoek, dat moet dienen, zoodra deze bollen voor een eventueele toepassing in de therapie in aanmerking komen.

De resultaten, verkregen door ons onderzoek, gevoegd bij hetgeen in de litteratuur vermeld wordt, zullen niet alleen bij kunnen dragen tot de beantwoording van de vraag of deze plant als geneesmiddel van nut kan zijn, maar ongetwijfeld ook tot de noodwendige kennis omtrent een eventueele afzondering van de werkzame bestanddeelen. Dit is een probleem op zich zelf, evenals de, in laatste instantie beslissende, klinische bestudeering.

Wij mogen dan ook de hoop uitspreken, dat de verkregen resultaten ons onderzoek wettigen.

---

## HOOFDSTUK III

PHARMACOLOGISCHE  
VOORPROEVEN EN METHODIEK

VAN de litteratuuropgaven, vermeld in het vorige hoofdstuk, vallen die van Meltzer en Jaretzky het meest op. Beiden noemen den bol als hartgif en maken het waarschijnlijk, dat wij hier te doen hebben met hartglycosiden als werkzame bestanddeelen. Daar er tot op heden nog zeer weinig bekend is omtrent den aard van deze bestanddeelen (immers Jaretzky geeft slechts een vage voorstelling en allerminst het afdoende antwoord op deze vragen) beschikken wij dus in het geheel niet over een chemische reactie, welke ons in staat stelt het werkzame agens kwalitatief aan te toonen. Evenmin beschikken wij, uit den aard der zaak, over een chemische waardebepaling. Als eenige overblijvende methode moesten wij bij ons onderzoek dus gebruik maken van het dierexperiment. Juist voor het aantoonen van een werking op het hart is dit een zeer geschikte methode. Immers, men kan volstaan met een eenvoudige bereiding van een extract uit het te onderzoeken plantenmateriaal en dit vervolgens inspuiten. Bovendien heeft de dierproef het voordeel kleine hoeveelheden materiaal te eischen, waar een chemische identiteitsreactie, laat staan een waardebepaling, eerst een extractie, gevolgd door een min of meer ingewikkelde zuivering verlangt, welke



grootere hoeveelheden plantenmateriaal noodig maakt. De mate van zuiverheid van het chemische lichaam, waarop gereageerd wordt, is bovendien bij de dierproef van veel minder belang dan bij de identiteitsvaststelling langs chemischen weg.

Om na te gaan of **Bowiea volubilis** inderdaad een werkzaamheid ten opzichte van het hart bezit, hebben wij gebruik gemaakt van gedecerebreerde, gevensterde kikkers. De uitvoering van deze voorproeven is in het kort als volgt:

Een kikker (**Rana esculenta**) wordt gedecerebreerd en in rugligging opgespannen. De huid wordt van de thorax afgeprepareerd en het borstbeen zóóver weggeknipt, dat het hart zichtbaar wordt. Het pericard wordt vervolgens voorzichtig verwijderd en, door een lichten druk op de buikholte, het hart vrijgelegd. Dit wordt gedurende de gansche proef vochtig gehouden met een watje, gedrenkt in physiologische keukenzoutoplossing.

De te onderzoeken vloeistof wordt nu in één of in beide dijlymphzakken geïnjeceerd en de hartwerking geobserveerd, waarbij tevens de frequentie geregeld wordt opgenomen.

Wij hadden, behalve de bollen uit Zuid-Afrika ons toegestuurd, ook de beschikking over een bol, die in den Hortus Botanicus te Utrecht was gekweekt. Van beide hebben wij aftreksels gemaakt en de werking op het kikkerhart nagegaan. Voorts hebben wij van andere deelen der plant eveneens aftreksels bereid en ingespoten. Bereid werden de volgende injectie-vloeistoffen:

- A. Infuus 1:6 van 10 gram verschen Zuid-Afrikaanschen bol.
- B. Maceraat, bereid door gedurende een week 10 gram verschen Zuid-Afrikaanschen bol met 50 cm<sup>3</sup> gedestilleerd water te macereeren, bij kamertemperatuur.
- C. Idem als A, doch met Hollandschen bol.
- D. Idem als B, doch met Hollandschen bol.
- E. Decoct van 1 gram gedroogde, bovengrondsche deelen (direct na ontvangst uit Zuid-Afrika) 1:10. De troebele, bruine vloeistof, na filtrereen, ingespoten.
- F. Idem als E, doch bereid van gedroogde wortels.
- G. Decoct 1:10 van het zaad, uit den handel verkregen.

Deze bereide oplossingen werden ingespoten, verdeeld over

beide dijlymphzakken. Een overzicht van deze proeven en een beschrijving der waargenomen verschijnselen moge hier volgen:

- OPLOSSING A. Ingespoten werd  $1 \text{ cm}^3$ . In een half uur nam de frequentie af van 50 tot 38. Daarna werd  $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$  bijgespoten, waarna 5 minuten later onregelmatigheden beginnen op te treden. Dit uit zich in een soort „peristaltiek”, die uitgaat van het ventrikel. Na weer een half uur staat het ventrikel in systole stil; 5 minuten later eveneens het atrium.
- OPLOSSING B. Ingespoten werd  $1 \text{ cm}^3$ . Hier begint na een kwartier de zgn. „peristaltiek”; 10 minuten later gevolgd door den systolischen ventrikelstilstand. Het atrium staat 45 minuten later stil.
- OPLOSSING C. Ingespoten werd  $1 \text{ cm}^3$ . Peristaltiek begint na 9 minuten, waarbij het rythme tevens gehalveerd is. 2 Minuten later is het ventrikel uitgeschakeld in systole en 10 minuten hierna eveneens het atrium.
- OPLOSSING D. Ingespoten werd  $1 \text{ cm}^3$ . Na 4 minuten treedt hier reeds de kenmerkende peristaltiek op. Enkele minuten houdt deze aan en dan is het of er herstel begint op te treden. Evenwel na 2 minuten staat plotseling het ventrikel stil in systole. Het atrium klopt nog 9 minuten zwak door en houdt dan eveneens op.
- OPLOSSING E. Ingespoten werd  $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$ . Na 25 minuten treedt een beginnende peristaltiek op, gepaard gaande met sterke extra-systole der kamer. Eveneens worden sterke rythmestoornissen opgemerkt. Zeven minuten na het begin van deze verschijnselen is het rythme gehalveerd, waarop 3 minuten later het ventrikel stil staat in systole. De atriumstilstand volgt hier pas 50 minuten later.

OPLOSSING F. Ingespoten werd  $1\frac{1}{2}$  cm<sup>3</sup>. Na 15 minuten, beginnende peristaltiek, die, na nogmaals 15 minuten, vrij sterk is. Gedurende een uur blijft de frequentie dan dezelfde. Bijspuiten van nog een halve cm<sup>3</sup> veranderde niets. Blokkeering werd niet waargenomen. Na  $1\frac{1}{2}$  uur hebben wij dit experiment gestaakt. Daar het mogelijk was, dat de gebruikte kikker niet geschikt was voor dit onderzoek, hebben wij dit nogmaals herhaald met een anderen kikker. Deze gaf echter dezelfde resultaten.

OPLOSSING G. Ingespoten werd  $1\frac{1}{2}$  cm<sup>3</sup>. Na een kwartier werd hier de systolische ventrikel-stilstand bereikt, waarbij de bulbus aortae ook gecontraheerd is. Na weer een kwartier, staat ook het atrium stil.

In het algemeen ziet men de frequentie van 44—52, aan het begin, terugloopen tot de helft, waarna de ventrikelstilstand in systole volgt. Daarna neemt de frequentie van het atrium af, totdat dit eveneens stilstaat. De eenige uitzondering hierop was de vloeistof F, het aftreksel der wortels. Verder is bij alle aftreksels een duidelijke werking op het kikkerhart te bespeuren. Daar dit alle betrekkelijk grove voorproeven zijn, is vergelijking op grond van de hier verkregen resultaten eigenlijk niet geoorloofd. Er moge alleen de opmerking gemaakt worden, dat de in Holland gekweekte bol, ruw geschat, werkzamer lijkt dan de Zuid-Afrikaansche.

Van den Hollandschen bol is echter direct na het uit den grond halen een aftreksel gemaakt, terwijl de Zuid-Afrikaansche een transport van eenige weken achter den rug had.

Nu blijven de intracellulaire verhoudingen langen tijd dezelfde, zoodat het ook zeer wel mogelijk is, dat niet het transport de oorzaak van een geringere werkzaamheid is, doch dat veeleer een verschil in tijd van inzameling hier de grootste rol speelt. Wij hebben daarom getracht te weten te komen wanneer deze bollen ingezameld waren, doch bij navraag aan de Universiteit van Pretoria bleek het onmogelijk dit nog te vernemen. Vermoedelijk was dit medio Februari, terwijl de door ons gebruikte Hollandsche bol in October werd ingezameld. Bovendien zal de



ouderdom der bollen zeker ook van grooten invloed op hun werkzaamheid zijn.

Wij kunnen nu uit onze voorproeven de volgende conclusie trekken:

**„Er kan een duidelijke werking op het hart worden vastgesteld, bovendien bestaat een analogie tusschen deze plant en het Vingerhoedskruid met betrekking tot de werking op het kikkerhart.**

Daar uit deze grove voorproeven, zooals reeds gezegd is, geen vergelijking mogelijk is, hebben wij voor ons eigenlijke onderzoek een andere methode toegepast. Een eerste vereischte hierbij was, dat vergelijkbare waarden verkregen werden. Wij moesten de te gebruiken methode als ijkingsmethode kunnen opvatten en toepassen. Hierbij werd de voorkeur gegeven aan de ijkingsmethode van H a t c h e r op katten, boven die van F o c k e op kikkers. Het pharmacologisch laboratorium te Utrecht gebruikt sinds jaren met veel succes deze Hatcher-methode, welke is uitgewerkt door de L i n d v a n W i j n g a a r d e n (20), voor de ijkning van Digitalis-preparaten en dergelijke. In zijn dissertatie vermeldt de L i n d v a n W i j n g a a r d e n de reden, waarom deze methode de voorkeur verdient boven die van F o c k e. Wij zullen hier niet op in gaan, maar verwijzen naar genoemde publicatie.

Daar een juiste, chemische waardebeplating voor hartglycosiden nog ontbreekt, hebben wij onze conclusie's uitsluitend moeten stellen op grond van waarden bij deze „pharmacologische waardebeplating" verkregen. Ideaal zou natuurlijk zijn een combinatie van de chemische en de pharmacologische waardebeplating, doch waar dit voorloopig nog tot de onmogelijkheden behoort, moeten wij volstaan met de laatste.

De door ons gevolgde methode is oorspronkelijk afkomstig van H a t c h e r en B r o d y (21) en sinds 1917 in Utrecht regelmatig in gebruik.

## METHODIEK.

Een kat wordt gewogen en in aether-narcose gebracht. Daarna wordt zij in rugligging opgespannen op een plank. Vervolgens wordt tracheotomie verricht; een canule met zijbuis wordt in de trachea gebracht, vastgelegd en verbonden met het toestel voor kunstmatige ademhaling. Dit bestaat uit een pomp, die, via een flesch met aether ad narcosin, een mengsel van aether en lucht in een goed regelbare verhouding toevoert. De diepte der



narcose wordt zoo geregeld, dat de kat geen spontane bewegingen maakt. De cornea-reflex blijft hierbij steeds aanwezig.

Nu wordt, door wegknippen van de huid, de linker of rechter vena femoralis blootgelegd op de plaats, waar zij onder het ligament van Poupart te voorschijn komt en over een lengte van 1—2 cm van de omgeving vrijgeprepareerd.

Vervolgens worden onder de vena twee draden doorgevoerd. Een bulldog-klem wordt zoover mogelijk centraal op de vena gezet en, nadat deze even gestuwd is, wordt zij ongeveer  $1\frac{1}{2}$  cm onder de klem snel afgebonden. De andere draad ligt in een losse lus vóór de klem. Met behulp van een scherp omgebogen haakje, waarin zich een sleufje bevindt, wordt het stukje gestuwde vena geopend en een glazen canule langs het sleufje in de vena

gevoerd tot aan de bulldogklem. Door middel van een ligatuur met de daar ter plaatse aanwezige draad wordt de canule vastgelegd en een tweede ligatuur gemaakt met de andere draad, waarmee de vena is afgebonden. De canule ligt nu goed vast; men voorkomt met deze tweede ligatuur, dat de wand van de vena bij de later te verrichten manipulatie's beschadigd wordt. Nu wordt de

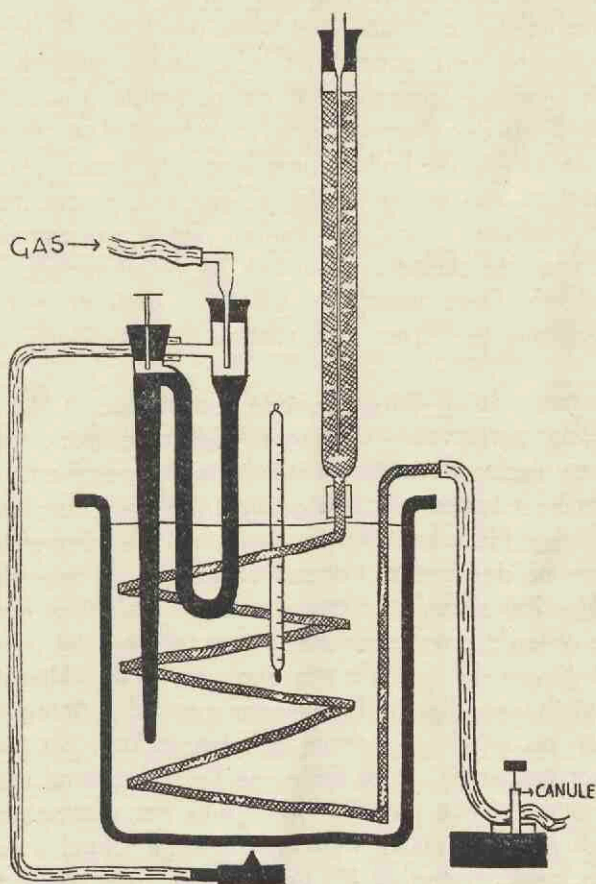


FIG. 1

canule schoongespoeld, e.v. bloedstolsels verwijderd en gevuld met de te onderzoeken vloeistof. Daarna wordt hij verbonden met de gummislang van een buret, welke eveneens gevuld is met de te onderzoeken vloeistof. Deze buret (zie fig. 1) van 100 cm<sup>3</sup>, verdeeld tot op halve cm<sup>3</sup>, is gesloten met een doorboorde stop. Door de boring loopt een capillair tot onder in de buret. Aan de onderzijde is de buret verbonden met het eene uiteinde van een spiraalvormig gebogen buis, die omgeven is door een waterbad, dat met behulp van een thermoregulator op 37° C. gehouden wordt. Het andere einde der spiraal is verbonden met de gummislang, welke aan de canule wordt vastgemaakt. Een klemkraan van speciaal zware uitvoering (zgn. „Hatcherkraan”) op deze gummibuis gezet regelt zeer nauwkeurig de inloopsnelheid van de vloeistof. Als nu de canule verbonden is met de gummislang van de buret, zonder dat zich ergens luchtbelllen bevinden (het beste geschiedt dit door de verbinding tot stand te brengen met een weinig geopende kraan, zoodat de vloeistof langzaam uit de gummislang vloeit), leest men den stand van den vloeistofspiegel in de buret af en neemt vervolgens voor de canule de bulldogklem weg. De kraan wordt nu verder geopend en zoo geregeld, dat de vloeistof inloopt met een snelheid van ongeveer 1 cm<sup>3</sup> per minuut. Dit is vrij gemakkelijk te regelen naar de snelheid, waarmee de luchtbelletjes uit de capillair ontwijken. Deze inloopsnelheid dient gedurende de geheele proef constant te blijven om allerlei foutenbronnen te voorkomen.

Daar deze methode als ijkingsmethode gebruikt wordt, dient men er nauwkeurig zorg voor te dragen, dat elke ijking op dezelfde manier en onder dezelfde omstandigheden geschiedt.

Men neemt liefst katten met een gewicht, gelegen tusschen de 1,7 kg en 2,7 kg. Na elke vijf minuten wordt de frequentie opgenomen. Naarmate de vloeistof instroomt, ziet men de normale frequentie van 180—250 slagen per minuut meestal dalen tot een bepaalde, laagste waarde en vervolgens weer stijgen tot een waarde, die vaak boven de normale aanvangswaarde ligt. Hierbij worden de pulsatie's van het hart merkbaar zwakker; onregelmatigheden treden op en dit is meestal ook het teeken, dat het einde nadert. Door palpeeren wordt het einde i.c. de stilstand van het hart waargenomen. Deze palpatie heeft, mits het voorzichtig geschiedt en geen massage plaats vindt, volgens de Lind van Wijngaarden, geen invloed op het optreden van den stilstand. Zoodra het hart stil staat, schroeft men de klemkraan, welke den



toevoer regelt, dicht en leest den stand van de vloeistof in de buret af. Daarna opent men de thorax van de kat en kijkt of in deze geen afwijkingen te bespeuren zijn. Bij deze sectie, die na iedere proef wordt gedaan, ziet men meestal de linker-ventrikel in matige systole stilstaan, terwijl de rechter helft meer gedilateerd is. Bij practisch alle katten treedt tijdens het intraveneus toedienen van de infusa, sterke speekselsecretie op, terwijl bij enkele dieren bovendien soms braakreflexen worden geconstateerd.

Wanneer men, door aftrekking van begin- en eind-waarden van het aantal ingevloede  $\text{cm}^3$ , de doodelijke dosis voor een kat bepaald heeft, deelt men deze door het getal, dat het lichaamsgewicht van de kat aangeeft om aldus de dosis letalis per kg kat vast te stellen. Daar deze waarde uitsluitend aangeeft hoeveel  $\text{cm}^3$  van een bepaalde oplossing de doodelijke dosis is, berekend per kg kat, is er nog geen directe vergelijking mogelijk, tenzij oplossingen van dezelfde sterkte gebruikt worden. Daarom zullen wij deze waarden liever door omrekening uitdrukken in een maat, welke steeds vergelijkbaar blijft nml. het aantal kg kat, dat gedood wordt door 1 gram verschen bol.

VOORBEELD: Stel b.v. de dosis letalis voor een kat van 2 kg bedraagt  $45 \text{ cm}^3$  van een  $2\frac{1}{2}\%$  infuus van den verschen bol. Dan is dus de dosis letalis per kg kat  $22,5 \text{ cm}^3$  van het  $2\frac{1}{2}\%$  infuus. Deze komen overeen met 0,56 gram verschen bol. Deze hoeveelheid is dus doodelijk voor 1 kg kat. 1 Gram versche bol doodt dan 1,78 kg kat.

Dit cijfer noemen we het aantal katteneenheden of K. E.

Als dus een preparaat een sterkte heeft van 1,78 K. E. verstaan we hieronder dat 1 gram bol, waaruit dit preparaat is bereid, in staat is, bij intraveneuze toediening, 1,78 kg kat te doden. We drukken dus de sterkte van het oorspronkelijke preparaat, waaruit de inloopvloeistof bestaat, in deze K. E. uit. Het voordeel hiervan is bovendien, dat men met een grooter getal ook een sterker preparaat aanduidt.

Voor het berekenen van de nauwkeurigheid van de ijkingen gelden voor deze Hatcher-methode de volgende regelen, welke wij mogen citeren uit de dissertatie van de Lind van Wijngaarden.

„Wanneer een ijking een gemiddelde nauwkeurigheid van  $6,67\sqrt{n-1}\%$  moet hebben, is die ijking nog goed, als in een reeks van bepalingen de gemiddelde afwijking van elke kat

ten opzichte van het gemiddelde van deze ijking kleiner is dan  $6,67\sqrt{n-1}$ , waarin  $n$  het aantal bepalingen voorstelt".

Ter verduidelijking hiervan moge een voorbeeld volgen:

TABEL I

Aantal bepalingen	$6,67\sqrt{n-1}$	Aantal bepalingen	$6,67\sqrt{n-1}$
3	9,4	10	20
4	11,5	11	21,1
5	13,3	12	22,1
6	14,9		
7	16,3		
8	17,6		
9	18,8		

Als men dus bij een ijking op drie katten vindt, dat de gemiddelde afwijking groter is dan 9,4 % moet men zoo lang bepalingen verrichten, tot de gemiddelde afwijking valt binnen het getal van tabel I, dat correspondeert met het aantal bepalingen, dat verricht is. De berekening is aldus:

Er zijn bepalingen, welke als dosis letalis geven:  $a_1$ ;  $a_2$ ;  $a_3$ ;  $a_4$ ; etc. Het gemiddelde is  $a$ . De som der afwijkingen bedraagt  $\Sigma(a_n - a)$ . De gemiddelde afwijking is  $\Sigma \frac{a_n - a}{n}$ .

Als voorbeeld moge hier volgen de onderstaande tabel II.

TABEL II

Kat No	Dosis letalis in cm <sup>3</sup>	Afwijking van het gemiddelde in c.m. <sup>3</sup>	
1	25,8	5,6	$n = 9$ $a = 20,2$ $a_n - a = 26,7$ $\Sigma \frac{(a_n - a)}{n} = 2,97$ of in procenten uitgedrukt 14,7%
2	16,8	3,4	
3	20,3	0,1	
4	27,0	6,8	
5	19,2	1,0	
6	21,1	0,9	
7	18,6	1,6	
8	16,8	3,4	
9	16,3	3,9	
Gemiddelde	20,2	2,97	

Daar  $6,67\sqrt{(n-1)}$  voor  $n = 9$ , 18,8 % bedraagt, is deze reeks voldoende te stellen. Katten, die grvida zijn, een pneumonie hebben of anderszins afwijkingen vertoonen, welke verantwoordelijk kunnen worden gesteld voor fouten in de bepaling, moeten direct uitgeschakeld worden. Anders is het geval, indien allerlei



kleine toevalligheden, welke zich voor kunnen doen in één richting samenwerken.

Hierdoor kan dan een bepaalde groote afwijking in die ééne richting ontstaan. Deze „uitbijters" mogen niet uitgeschakeld worden.

De Lind van Wijngaarden komt tenslotte tot de volgende regels, waaraan men zich bij deze methode te houden heeft.

- 1e. Men bepaalt de doodelijke dosis van het te onderzoeken preparaat eerst op drie katten, berekent dan het gemiddelde, uit de drie doodelijke doses en de grootte der afwijking, welke elk der drie katten van het gemiddelde vertoont.
- 2e. Is de gemiddelde afwijking kleiner dan  $6,67\sqrt{(n-1)}$ , d.i. 9,4%, dan is de ijking voldoende.
- 3e. Is de gemiddelde afwijking grooter dan 9,4 %, dan gaat men zoolang door met nieuwe bepalingen te doen, tot de gemiddelde afwijking valt binnen  $6,67\sqrt{(n-1)}$ .
- 4e. Wijkt één van de bepalingen meer van het gemiddelde af, dan de toelaatbare grens voor één afwijking, dan wordt deze bepaling uitgeschakeld. De sterkte van het preparaat wordt dan door het gemiddelde van de overblijvende bepalingen weergegeven.

Alhoewel uit onze voorproeven blijkt, dat ook de stengel, bladeren en het zaad van **Bowiea volubilis** werkzaam zijn, hebben wij ons onderzoek alleen uitgestrekt tot de bollen. Deze toch zijn, hoewel het ons veel moeite kostte voldoende materiaal te verzamelen, het makkelijkst v e r s c h te verkrijgen. Zij blijven gedurende de verzending in leven, terwijl de bovengrondsche deelen van de plant snel afsterven, waarbij zij natuurlijk onderhevig zijn aan allerlei omzettingen. Het onderzoek van dit gedeelte is dus nog braakliggend terrein, dat zeer wel mogelijk is te ontginnen, omdat, zooals wij al bespraken, de planten in Nederland te kweken zijn, zoodat steeds een voldoende hoeveelheid verse planten voor het onderzoek van stengel, blad, bloem en zaad ter beschikking kan staan.

---

## HOOFDSTUK IV

INVLOED VAN DE DROGING OP  
DE WERKZAAMHEID

NADAT ons gebleken was, dat inderdaad de bollen pharmacologisch werkzaam waren, hebben wij ons allereerst de vraag gesteld in welken toestand het simplex zich behoort te bevinden, om als uitgangsmateriaal te dienen voor eventueele, galenische preparaten. Immers, men moet van iedere geneeskrachtige plant weten of zij versch, dan wel gedroogd moet, of kan worden gebruikt.

Het gebruik van versche planten of plantendeelen heeft natuurlijk het groote voordeel, dat men hier nauwelijks behoeft te vreezen, dat omzettingen in het simplex hebben plaats gevonden. Dit streven komt vooral tot uiting in Frankrijk, waar men voor galenische preparaten dikwijls de voorkeur geeft aan het nog levende, versche simplex. De zgn. „Préparats dialysés" en de „Alcoolatures" van den Franschen Codex zijn hiervan het voorbeeld. Ook in de homoeopathie ziet men dit streven. Aan den anderen kant verrijst echter het probleem van bewaring en verzending. De tijd van houdbaarheid van het versche simplex in zijn natuurlijken, dus onveranderden toestand is beperkt, want spoedig, soms zelfs zéér spoedig, zullen omzettingen daarin bij het successievelijk afsterven plaats vinden. Na korten tijd reeds kunnen we moeilijk meer spreken van een constant uitgangsmateriaal. Dit is in feite van het grootste belang, omdat een constant uitgangsmateriaal ons veroorlooft een constante sterkte van het daaruit bereide preparaat te

garandeeren. Van oudsher heeft men, wellicht om economische en zeker om praktische redenen, de voorkeur gegeven aan het gedroogde simplex. Dit toch biedt het voordeel van groote houdbaarheid, het bezit een kleiner en constanter vochtgehalte en is bovendien dikwijls beter hanteerbaar. In ieder geval is het geschikt om te bewaren en te verzenden.

Het biedt het groote voordeel pulveriseerbaar te zijn, waardoor het gemakkelijker is te verwerken. Bovendien is de werking gedurende langeren tijd bestendig, althans bestendiger dan die van het versche plantendeel en dus als grondstof voor allerlei bewerkingen beter geschikt. Het groote nadeel van gedroogde simplicia komt voornamelijk tot uiting bij die, welke gemakkelijk ontleedbare of splitsbare, werkzame bestanddeelen bezitten. De labiliteit toch van vele werkzame beginselen, zooals b.v. het meerendeel der plantenglycosiden, zal een dergelijke droging niet gedogen. Tijdens het drogen ontplooiën de verschillende fermenten hun werking, vooral bij een droging, die geruimen tijd in beslag neemt, dus zeker ook bij een langzame, of bij een op lage temperatuur plaats vindende. De laatste jaren tracht men, zooals b.v. bij *Folia Digitalis*, door een korte en snelle droging deze fermentwerking te verhinderen of althans gedeeltelijk te ondervangen.

Wij hebben gemeend eerst proefondervindelijk te moeten ervaren of de werkzaamheid van onze bollen inderdaad beïnvloed werd door het drogingsproces. Eerst toen dit het geval bleek te zijn, hebben wij getracht, door toepassing van een stabilisatie, deze vermindering in werkzaamheid tegen te gaan of althans zooveel mogelijk te beperken.

Allereerst moge dan een beschrijving van ons onderzoek, omtrent den invloed der droging, volgen.

Wij hebben dit nagegaan aan infusa, volgens overeenkomende methode bereid, zoowel van den verschen, als van den daaruit verkregen gedroogden bol.

Deze infusa werden geijkt volgens de, in het vorige hoofdstuk beschreven, methode van H a t c h e r. Uit de aldus verkregen waarden is de vermindering van de werkzaamheid berekend.

De versche bol werd van de buitenste, vliezige rokken ontdaan en in kleine stukken gehakt. Van een gedeelte van dit versche materiaal werd direct een  $2\frac{1}{2}$  % infuus gemaakt, dat we in het vervolg met den naam „Infuus van den verschen bol” bestempelen. De rest van het versche materiaal werd in drie gelijke deelen, ieder wegende 65 gram, verdeeld, bij verschillende tem-



peraturen gedroogd en daarna bewaard in kalkstopflesschen van bruin glas.

Voor de droging gebruikten wij het nevenstaande toestel:

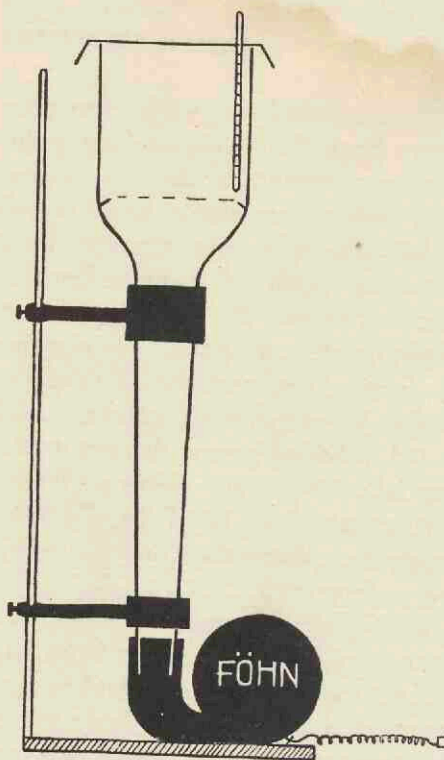


FIG. 2

Een wijd glazen vat, uitloopende in een nauwere glazen buis, wordt stevig aan een statief bevestigd. Aan het einde der buis wordt een elektrische föhn aangesloten, welke om de buis sluit. Deze föhn blaast verwarmde lucht via de buis, over het kopergaas, dat op den bodem van het bovenste vat is gelegen. De temperatuur is goed regelbaar door middel van een hogere of lagere instelling der föhn.

Het gewogen en fijngehakte simplex wordt op perkament papier uitgespreid en op het kopergaas gebracht. Het vat wordt los afgedekt en de temperatuur in de droogruimte op de gewenschte hoogte

ingesteld. Het drogen wordt zoo lang voortgezet tot het gewicht van het gedroogde simplex constant blijft.

Als droogtemperaturen werden de volgende gekozen:

78—80°. Bij een eventueele stabilisatie van het simplex met alcohol damp, wordt deze temperatuur ook bereikt, alhoewel er natuurlijk een groot verschil bestaat tusschen dit langdurig drogen aan de lucht en de korte blootstelling aan de inwerking van alcohol damp van deze zelfde temperatuur, om eventueel aanwezige fermenten onwerkzaam te maken.

45—50°. Dit is de, in de practijk, meest gebruikelijke temperatuur om grondstoffen te drogen.



37°. De lichaamstemperatuur. Deze droging gelukt niet met het voren beschreven toestel, daar het vochtgehalte van het simplex zóó hoog is, dat de duur der bewerking te lang wordt en schimmelvorming optreedt. Wij hebben daarom geprobeerd deze droging te volbrengen in een exsiccator, geplaatst in een, op 37° afgestelde, broedstoof. Ook nu was schimmelvorming oorzaak van de mislukking. Wij hebben daarom deze droging verder achterwege gelaten, daar zij in de praktijk, en vooral bij groote hoeveelheden, ongetwijfeld te groote bezwaren zal opleveren.

De beide overige wijzen van drogen verliepen snel en zonder stoornissen. Hoeveelheden van 65 gram lieten, na droging tot constant gewicht, een hoeveelheid watervrij materiaal van 7,3 gram achter. Het vochtverlies was dus 57,7 gram of 88,7%. Na droging blijkt het simplex te bestaan uit grijs-gele stukken, die op de breukvlakte wit, maar aan de randen geelbruin zijn. Deze stukken werden tot een grof poeder (B 10) gestampt, dat grijsgeel van kleur is en snel vochtig wordt.

Het poeder van, bij lagere temperatuur gedroogde bolfragmenten, kenmerkt zich door een lichtere kleur, die meer naar het gele nijgt.

Er werden infusa gemaakt, welke wij Infuus A; B; C, zullen noemen.

INFUUS A. Dit is het 21/2 % infuus van den verschen bol.

INFUUS B. Bereid van 1 gram, bij 78—80° gedroogd, bolpoeder met gedestilleerd water tot 300 cm<sup>3</sup>.

INFUUS C. Op dezelfde manier bereid als Infuus B, doch met poeder van bij 45—50° gedroogden bol.

De bereiding van de infusa heeft steeds op dezelfde wijze plaats gevonden, wat gedurende het geheele onderzoek werd volgehouden. Wij hebben de methode van de Nederlandsche Pharmacopee Ed. V. gevolgd, welke, zooals bekend mag worden verondersteld, een kwartier laat trekken. De temperatuur in de infundeerpan werd gedurende dit kwartier op 90° gehouden.

Aan het warme infuus werd keukenzout tot de concentratie van de physiologische keukenzoutoplossing toegevoegd. Dit geschiedt ter vermijding van een eventueel optredende haemolyse bij het intraveneus toedienen van het infuus. Na afkoeling

werd het infuus gefiltreerd door een papieren filter. Dit onttrekt volgens de Lind van Wijngaarden (20) geen glycosiden aan het infuus.

De resultaten verkregen bij dit onderzoek mogen in onderstaande tabellen volgen:

Infuus A

TABEL III

No. kat	Gew. kat in kg.	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg. kat.	Opmerkingen
1	2,73	28,5	10,4	
2	2,24	26,0	11,6	
3	2,40	35,0	14,5	
4	1,80	26,0	14,4	
5	2,20	28,0	12,8	
Gemiddelde is 12,7 cm <sup>3</sup>				

TABEL IIIa

Contrôle-tabel volgens de formule van de Lind van Wijngaarden

No. kat	Dos. let per kg in cm <sup>3</sup>	Afwijking van het gemiddelde in cm <sup>3</sup>	Berekening
1	10,4	2,3	$n =$ aantal termen van de reeks $a =$ gemiddelde dosis letalis per kg $n = 5$ $a = 12,7$ $\Sigma (\bar{a}_n - a) = 7$ $\Sigma \frac{a_n - a}{n} = \frac{7}{5} = 1,4 =$ 11% van het gemiddelde
2	11,6	1,1	
3	14,5	1,8	
4	14,4	1,7	
5	12,8	0,1	

$6,67\sqrt{(5-1)} = 13,3\%$ . Deze reeks voldoet dus.

Gemiddelde dos. let. is 12,7 cm<sup>3</sup>

Infuus B.

TABEL IV

No. kat	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg kat	Opmerkingen
1	1,76	35,5		Geen NaCl toegevoegd  Gravida
2	2,00	49,0	24,5	
3	2,20	47,0	21,4	
4	1,28	23,0		
5	1,32	32,0	24,3	
6	2,50	64,0	25,6	
Gemiddelde is 23,9 cm <sup>3</sup>				

Contrôle-tabel TABEL IVa

No. kat	Dos. let. per kg kat	Afwijking van het gemiddelde in cm <sup>3</sup>	Berekening
2	24,5	0,6	$n = 4$ $a = 23,9$ $\Sigma a_{n-a} = 5,2$ $\frac{\Sigma a_{n-a}}{n} = \frac{5,2}{4} = 1,3 = 5,4\%$ van het gemiddelde
3	21,4	2,5	
5	24,3	0,4	
6	25,6	1,7	

$6,67\sqrt{(n-1)} = 11,5\%$ . Deze reeks voldoet dus.  
Gemiddelde dos. let. is  $23,9 \text{ cm}^3$

Infuus C. TABEL V

No. kat	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Opmerkingen
1	1,95	34,5	17,7	Gravida
2	2,10	47,0	22,4	
3	2,36	44,0	18,2	
4	2,09	53,0	25,2	
5	2,08	73,5	—	
6	2,58	54,0	20,9	
Gemiddelde is $20,8 \text{ cm}^3$				

Contrôle-tabel TABEL Va

No. kat	Dos. let. per kg kat	Afwijking van het gemiddelde in cm <sup>3</sup>	Berekening
1	17,7	3,1	$n = 5$ $a = 20,8$ $\Sigma a_{n-a} = 11,8$ $\frac{\Sigma a_{n-a}}{n} = \frac{11,8}{5} = 2,36 = 11\%$ van het gemiddelde
2	22,4	1,6	
3	18,2	2,6	
4	25,2	4,4	
6	20,9	0,1	

$6,67\sqrt{(n-1)} = 13,3\%$ . Deze reeks voldoet dus.  
Gemiddelde dos. let. is  $20,8 \text{ cm}^3$

Wij zullen nu de verkregen gemiddelde doses letalis door omrekening vergelijken.

Wij hadden de volgende sterkten van de infusa:

INFUUS A: 7,5 gram versche bol tot  $300 \text{ cm}^3$  infuus.

INFUUS B: 1 gram gedroogde bol tot  $300 \text{ cm}^3$  infuus.

INFUUS C: 1 gram gedroogde bol tot  $300 \text{ cm}^3$  infuus.



65 Gram versche bol geven na droging 7,3 gram watervrij poeder.

1 Gram droog poeder komt dus overeen met 8,9 gram verschen bol.

De infusa B. en C. correspondeeren dus met een sterkte van 8,9 gram verschen bol tot 300 cm<sup>3</sup>. Infuus A. heeft een sterkte van 7,5 gram verschen bol tot 300 cm<sup>3</sup>.

Van dit infuus komen dus 40 cm<sup>3</sup> overeen met 1 gram verschen bol.

Van infuus B. en C. komen 33,7 cm<sup>3</sup> overeen met 1 gram verschen bol.

We kunnen thans voor alle drie infusa de hoeveelheid kg kat, die door 1 gram versche bol gedood wordt, uitrekenen. Dit noemen we dan het aantal katteneenheden, K.E.

Op deze manier berekend zijn de waarden vergelijkbaar en is de afneming in sterkte te zien, die heeft plaats gevonden tijdens de droging.

Dit is weergegeven in de onderstaande tabel:

TABEL VI

Infuus	Sterkte in gr. versche bol per hoeveelh. inf.	Gem. dos. let per kg kat	Aantal cm <sup>3</sup> infuus ∞ 1 gram versche bol	Aantal K.E.
A.	7,5/300	12,7	40,0	3,15 K.E.
B.	8,9/300	23,9	33,7	1,41 K.E.
C.	8,9/300	20,8	33,7	1,62 K.E.

We zien hier dus uit, dat zoowel bij droging op 78—80°, als bij 45° de werkzaamheid op zeer duidelijke wijze afneemt. Bij droging op 78—80°, is dit iets meer dan bij de droging op 45°. De afname bij infuus B. is ongeveer 55 %; bij C. ongeveer 50 % van de beginwerkzaamheid. Het verschil in afneming is dus gering terwijl het temperatuursverschil tusschen de beide drogingen ongeveer 30° bedraagt. Dit leidt tot het vermoeden, dat de temperatuur waarschijnlijk niet de grootste rol zal spelen in deze vermindering van werkzaamheid. Veeleer moeten we hier aan een destructieve fermentwerking tijdens het drogen denken.

Het uiterlijk van de gedroogde bolfragmenten wees hier al op, o.a. door de vrij sterke bruinkleuring. Wij hebben daarom in een waterig aftreksel van den verschen bol met guajactinctuur gereageerd op de aanwezigheid van oxydasen. Inderdaad bleek



door een fraaie blauwkeuring, dat een dergelijk ferment aanwezig is. Dit wil natuurlijk allerminst zeggen, dat dit ferment verantwoordelijk gesteld moet worden voor de afneming in werkzaamheid. Vermoedelijk zullen hydrolyseerende enzymen hier mede een rol spelen.

Wij mogen als slot van dit hoofdstuk de volgende conclusie's opstellen:

- a. Bij droging van de versche bollen gaat ongeveer de helft van de werkzaamheid verloren.
- b. Dit verlies is hoofdzakelijk te wijten aan de destructieve werking van een of meerdere fermenten op de werkzame bestanddeelen.
- c. Als uitgangsmateriaal voor de bereiding van galenische preparaten komt de bol in gedroogden vorm dan ook niet in aanmerking, evenmin als voor de eventueele isolatie van de werkzame bestanddeelen.

Wij hebben daarom getracht een andere methode te vinden om de hier opgesomde bezwaren te ondervangen. Dit moge in het volgende hoofdstuk op zijn plaats zijn.

---

## HOOFDSTUK V

# STABILISATIE

DAAR uit de tabellen, vermeld in het vorige hoofdstuk, gebleken was, dat, tengevolge van het drogen der versche bollen, de werkzaamheid afnam, hebben wij ons de vraag gesteld wat de oorzaak was van deze afneming en gezocht naar een mogelijkheid deze tegen te gaan of althans zooveel mogelijk te beperken.

Uit het, in het vorige hoofdstuk, behandelde bleek ons al, dat zeer waarschijnlijk deze afneming aan een destructieve fermentwerking was te wijten. Hierbij komt nog, dat, waar we reeds eerder op wezen, deze bollen een groote overeenkomst vertoonen met die van de *Scilla maritima*. Daar Stoll (17), bij zijn pogingen om de Scilla-glycosiden in zuiveren toestand te verkrijgen, hierin pas slaagde na vastlegging van het destructief werkende ferment (fermenten), kwam vanzelf de gedachte bij ons op, dat de aanwezigheid van dergelijke fermenten hier eveneens de verklaring zou kunnen beteekenen van een gedeeltelijke ontleding der glycosiden en dientengevolge een vermindering van de werkzaamheid. De glycosiden, zooals ze in de plant aanwezig zijn, worden dan door verschillende fermenten geheel of gedeeltelijk ontleed. Deze fermenten (hydrolasen, oxydasen, peroxydasen) kunnen we, althans gedeeltelijk, verantwoordelijk stellen voor de vaak onvoldoende werking van preparaten, gemaakt van gedroogde grondstoffen. W o j a h n (22) merkt hierover niet ten onrechte op: „Beim Trocknungsprozess der meisten Glycosidhaltigen Drogen werden die Glycoside hydrolytisch gespalten“.

Dit is ook zeer goed verklaarbaar. Immers gedurende de inzameling en droging van de verse planten of plantendeelen, zooals dit voor den handel geschiedt, blijft de plant nog eenigen tijd in leven. Het intracellulaire, osmotische evenwicht wordt verstoord en de e.v. aanwezige glycosiden kunnen zich onder invloed van fermenten geheel of gedeeltelijk splitsen. Het is daarom van het grootste belang de fermenten voor de droging der planten onwerkzaam te maken. Dit is het principe van de „stabilisatie” d.i. het conserveeren van den celinhoud vóórdát splitsing en afbraak mogelijk zijn.

Ook volgens Golaz (23) zijn het de afbraakproducten, welke verantwoordelijk zijn voor de verschillen in therapeutische werking. Hij wijst er echter tevens op, dat het klakkeloos stabiliseeren van elke plant vóór de droging verkeerd is en tot een doctrinaire fout zou kunnen leiden.

Immers we danken wellicht aan de fermentwerking juist het therapeutisch effect van sommige planten. Als voorbeeld moge hier de **Radix Valerianae** genoemd worden, waarvan bekend is, dat deze pas bij het drogen de typische valerianageur ontwikkelt en waarvan van Dorssen (24) heeft aangetoond, dat stabilisatie juist op den verkeerden weg zou voeren.

Waar wij hier echter bij de droging een afneming bespeuren van diè werking, welke de plant een eventueel nuttig gebruik zou kunnen doen vinden nml. de werking op het hart, daar lag het voor de hand te trachten, juist door toepassing van stabilisatie, deze vermindering tegen te gaan of althans te beperken.

Stabilisatie kan plaats vinden volgens verschillende procedé's. Een kort overzicht van deze methoden moge hier volgen:

#### 1. Methode Perrot-Goris (25)

De stabilisatie vindt hier plaats met behulp van alcohol damp, waaraan de planten gedurende 5 minuten worden blootgesteld, in autoclaven bij een druk van  $\frac{1}{4}$  atm.



2. **Methode Bourquelot-Hérissey (26)** De versche plantendeelen worden bij gedeelten in kokenden alcohol geworpen, waarbij zorg wordt gedragen, dat deze alcohol blijft doorkoken. Daarna wordt het koken gedurende een half uur voortgezet.
3. **Methode Arnould-Goris (27)** Modificatie van het eerste procedé; berust op het inpakken van de plantendeelen in filtreerpapier en blootstelling aan alcohol damp. Deze methode wordt toegepast voor planten, die geen al te ruwe behandeling verdragen.
4. **Methode Stoll-Kraus (18)** Berust op het praecipiteeren van de fermenten in de cel zelf door vermalen van de plantendeelen met ammoniumsulfaat.

Bij de eerste drie methoden wordt gebruik gemaakt van alcohol. De laatste methode staat geheel apart en heeft alleen bruikbaarheid voor het doel, waar Stoll en zijn medewerkers haar voor bezigden, namelijk de isolatie van de scillaglycosiden.

Bij de tweede methode verkrijgt men een gestabiliseerd extract, dat door indampen tot een fluidextract is te maken. Dit geschiedt b.v. bij de bereiding van *Alcoholatura Fructuum Aesculi Hippocastani Stabilisatorum* in den C.M.N.

Een gestabiliseerd simplex, dat voor allerlei verdere bewerkingen, zooals infundeeren, percoleeren of macereeren, geschikt dient te zijn, wordt volgens deze methode niet verkregen. Dit is wel het geval bij de methode Perrot-Goris, evenals bij zijn modificatie, die van Arnould-Goris.

Om deze reden hebben wij volgens de methode Perrot-Goris gestabiliseerd. De methode Arnould-Goris leek ons hier minder op zijn plaats, daar de bollen een hoog vochtgehalte bezitten en zeer veel filtreerpapier zouden vereischen,

zoodat de duur der inwerking zou moeten worden verlengd met alle kans op ongunstigen temperatuursinvloed door het langere verblijf in de stabilisatieruimte.

De methode Stoll kan hier gevoelig buiten beschouwing blijven, daar het daarbij gebruikte ammoniumsulfaat natuurlijk bezwaren zou geven bij het bereiden en intraveneus toedienen van het infuus.

In de litteratuur vindt men vele opgaven en beschrijvingen van het stabiliseeren met alcohol in dampvorm.

Goris-Liot (28) vermelden stabilisatie onder verminderden druk ( $1/4$  atm.) gedurende vijf minuten. Goris geeft hierbij aan, dat de alcohol damp, zoo krachtig en zoo heet mogelijk, direct op de plant moet inwerken daar anders een temperatuurstraject zal blijven, waarin het ferment toch nog zijn werking zal kunnen uitoefenen. Als frappant voorbeeld van deze stabilisatie noemen Perrot en Goris in een publicatie (29) in 1935 de bolfragmenten van de **Scilla**, waarbij tengevolge van den alcohol damp een coagulatie van de aanwezige slijmstoffen werd verkregen en dientengevolge een vergemakkelijking van het drogen en pulveriseeren. De groote analogie tusschen de door ons onderzochte bollen en die van de **Scilla** deed hier iets dergelijks verwachten, hetgeen ook inderdaad het geval bleek te wezen.

We vinden de methode Perrot-Goris vaak terug bij andere onderzoekers, zij het dan ook in min of meer gewijzigden vorm. Zoo geeft b.v. v. d. Wielen (30) voor laboratoriumgebruik een toestel aan, waarmee volgens deze methode gestabiliseerd kan worden. v. Dorssen gebruikte dit toestel bij zijn stabilisatie van den Valeriaanwortel en ondervond daarbij bezwaren, doordat de condensatie van den alcohol damp op het simplex te groot was en aldus het simplex gedeeltelijk geëxtraheerd werd. v. Urk (31) beschrijft een toestel, dat eveneens voor deze stabilisatie gebruikt kan worden. Beiden maken geen gebruik van verminderden druk, doch werken bij gewone.

Daar zowel bij het toestel, beschreven door van Urk, als bij dat van v. d. Wielen de te stabiliseeren grondstof geruimen tijd op temperatuur gebracht wordt en wij, door zoo te doen, een eventueel ongunstigen temperatuursinvloed niet konden uitschakelen, hebben wij gemeend de stabilisatie te moeten uitvoeren in het navolgende beschreven toestel. Een kolf van 10 liter Jenaglas

met wijden hals wordt op een veiligheidsbrander geplaatst. Door de kurk, die de halsopening sluit, loopt een omgebogen glazen buis waarboven een trechter geplaatst is, die weer op zijn beurt verbonden is met een waterstraalluchtpomp. Deze zuigt den ontwij-

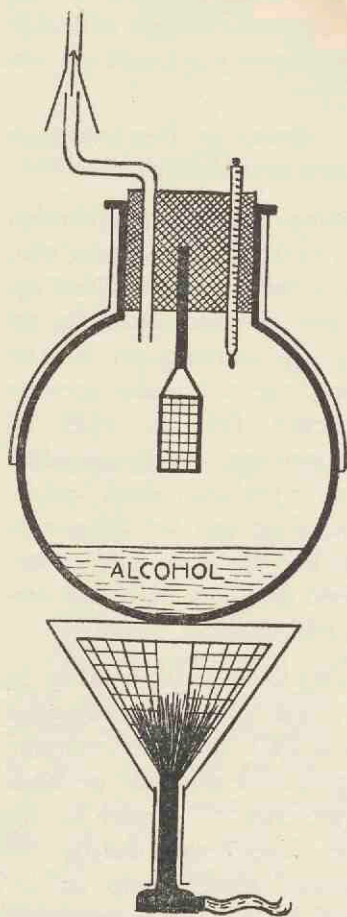


FIG. 3

kenden alcohol damp af, zoodat het brandgevaar beperkt wordt. Onder de kurk, door middel van een koperen staafje daarin bevestigd, hangt een mandje van kopergeas. Verder is de kurk doorboord voor een thermometer, welke uitmondt in de kolf. De alcohol wordt aan den kook gebracht totdat een flinke stroom alcohol damp ontwijkt en de thermometer  $78^{\circ}$  aanwijst. Om condensatie te voorkomen bevindt zich om de hals tot halverwegen de kolf een asbestisolatie. Nu worden de fijn gesneden en gewogen bolfragmenten door even losmaken en opheffen der kurk in het mandje gestort en vijf minuten blootgesteld aan den alcohol damp.

Vooraf hadden wij gecontrôleerd hoe groot de temperatuursdaling was bij het losmaken en opheffen der kurk. Het mandje werd daartoe gedurende twee minuten buiten het toestel geplaatst, waarna het in de kolf terugkeerde.

De temperatuursdaling was hierbij ongeveer  $3^{\circ}$  C. In verband met de groote warmtecapaciteit van de kolfruimte en de relatief kleine afmetingen van het mandje, bleek het openen, uithalen en weer terugplaatsen van het mandje dus practisch geen condensatiemogelijkheid te veroorzaken.

Natuurlijk was het te verwachten, dat wanneer de bolfragmenten in het mandje werden gedaan de temperatuursdaling iets grooter zou zijn. Wat evenwel gebeurde was, dat na inbrenging der bolfragmenten in den alcohol damp, een heldere, kleurlooze vloeistof gedurende ongeveer drie minuten zeer snel af-



druppelde om, in de vloeistof gekomen, een melkwit, fijn verdeeld precipitaat te geven. De temperatuursdaling was hierbij ongeveer  $10^{\circ}$  C.

Gezien het hooge vochtgehalte (88%) van de bollen was dit niet zoo verwonderlijk, daar de alcohol damp de celwandcolloïden waarschijnlijk precipiteert en zodoende den wand doorlaatbaar maakt. Het celvocht ziet zich hierdoor door den alcohol gedeeltelijk naar buiten gedreven. Deze „lekkage” was in zoverre onverwacht, dat de mate, waarin zij plaats vond, een verrassing gaf.

De alcohol uit de kolf werd quantitatief verzameld en bewaard. Over dit mengsel van alcohol en lekvloeistof zullen wij het later hebben.

Wij hebben gemeend, niettegenstaande het mislukken van deze stabilisatie, toch met de aldus verkregen gestabiliseerde bolfragmenten Hatcher-ijkingen te moeten uitvoeren. Het is toch altijd nog mogelijk, dat bij deze lekkage geen glycoside verloren is gegaan. Daar dit wel verwacht werd, moesten wij ons toch zekerheid verschaffen op dit punt; bovendien konden de bepalingen slechts aan onze routine in deze techniek ten goede komen.

Wij hebben dus van bovengenoemde bolfragmenten op de gewone wijze infusa gemaakt en van deze, volgens de Hatcher-methode, de dosis letalis bepaald.

Om te kunnen vergelijken met de getallen, die den invloed van de temperatuur weergeven (zie tabel VI) moesten wij, daar voor de stabilisatie natuurlijk een nieuwe, versche bol moest worden gebruikt, eerst de sterkte van het infuus van den verschen bol opnieuw bepalen. Hiertoe werd een bol ont-daan van de buitenste, vliezige rokken en fijngesneden. Nu werden:

- 1e. 7,5 Gram versche bol afgewogen en direct geïnfundeed op de in het vorige hoofdstuk beschreven methode tot  $300 \text{ cm}^3$  infuus. Dit noemen wij het infuus van den verschen bol. .... S 1.
- 2e. 20 Gram fijngesneden bol op de hiervoor beschreven manier gestabiliseerd gedurende vijf minuten. Bij de stabilisatie bleek, dat van de 20 gr. versche bol het gewicht, na stabilisatie, bedroeg 14,5 gr. 5,5 Gram of 27,5% van den verschen bol is dus als vloeistof verdwenen. De resteerende 14,5 gr. werden in twee porties verdeeld:

- a. 7 Gram werden bij 45° gedroogd in het electrisch droog-apparaat. Na droging bleef over 950 mgr. Deze werden geïnfundeerd tot 250 cm<sup>3</sup>. Dit noemen wij het Infuus S2.
- b. 6,75 Gram werden direct geïnfundeerd tot 250 cm<sup>3</sup> infuus. Infuus S3. We krijgen dus ter ijkung de volgende infusa:
1. Infuus S1 = 7,5 gr. versche bol tot 300 cm<sup>3</sup> infuus.
  2. Infuus S2 = 950 mgr. gestabiliseerde en vervolgens gedroogde bol tot 250 cm<sup>3</sup> infuus.
  3. Infuus S3 = 6,75 gr. versch-gestabiliseerde bol tot 250 cm<sup>3</sup> infuus.

Deze infusa hebben wij op de gewone wijze geijkt en verkregen aldus de volgende waarden:

Infuus S1

TABEL VII

Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Gemidd. Dos. let.	Afwijking v. h. gem.	Contrôle berekening
2,84	74,0	26,0	26,0	0,00	$n = 3 \quad a = 26$ $\sum \frac{a_n - a}{n} = \frac{0,2}{3} = 0,07 =$ 0,25 % van het gem.
2,30	59,5	25,9	26,0	0,1	
1,82	47,5	26,1	26,0	0,1	

$6,67 \sqrt{3 \cdot 1} = 9,4$ . Deze reeks voldoet dus.

Infuus S2

TABEL VIII

Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg.	Gemidd. Dos. let.	Afwijking v. h. gem.	Contrôle berekening
2,1	62,0	29,5	31,2	1,7	$n = 3 \quad a = 31,2$ $\sum \frac{a_n - a}{n} = \frac{3,5}{3} = 1,17 =$ 3,8 % van het gem.
2,4	76,5	31,8	31,2	0,6	
2,5	81,0	32,4	31,2	1,2	

$6,67 \sqrt{3 \cdot 1} = 9,4$ . Deze reeks voldoet dus.

Infuus S3

TABEL IX

Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Gemidd. Dos. let.	Afwijking v. h. gem	Controle berekening
2,00	52,5	26,3	26,1	0,2	$n=3 \quad a=26,1$ $\frac{\sum a_n - a}{n} = \frac{0,4}{3} = 0,13 =$ 0,5 % van het gem.
2,30	59,5	25,9	26,1	0,2	
2,08	54,3	26,1	26,1	0,00	

$6,67\sqrt{3 \cdot 1} = 9,4$ . Deze reeks voldoet dus.

Omgerekend in Katten eenheden verkrijgen we dan de volgende waarden, vereenigd in de onderstaande tabel.

TABEL X

Infuus	Sterkte uitgedrukt in gr verschen bol per hoeveelh. inf.	Gem. dosis let. per kg kat in cm <sup>3</sup>	Aantal cm <sup>3</sup> Infuus ∞ 1 gr versche bol	Aantal K.E.
S1	7,5/300	26,0	40,0	1,54
S2	7/250	31,2	35,7	1,14
S3	6,75/250	26,1	37,0	1,41

We zien uit deze tabel twee dingen nml.: ten eerste, dat de hier gebruikte bol minder werkzaam was dan die, welke wij voor de bestudeering van den temperatuursinvloed gebruikten en ten tweede, dat de afneming in werkzaamheid hier kleiner is dan na de droging zonder stabilisatie. (Hoofdstuk IV).

De vermindering in werkzaamheid is aanmerkelijk geringer dan bij de in het vorige hoofdstuk vermelde proeven.

Het blijkt dus, dat ondanks de gedeeltelijke mislukking van deze eerste stabilisatie toch al een verbetering is bereikt, hetgeen moed gaf om deze stabilisatie te herhalen met aanbrengen van een wijziging in het toestel, waardoor de lekvloeistof niet meer verloren gaat.

Bij onderzoek van het mengsel van alcohol en lekvloeistof bleek namelijk, dat dit mengsel een gedeelte der werkzame bestanddeelen bevatte. Eenige insputingen van dit mengsel, na vooraf indampen in vacuüm en verdunnen met water, in gevensterde kikkers vertoonden een duidelijke werkzaamheid op het kikkerhart.



Het was niet mogelijk de werkzaamheid van dit mengsel quantitief te bepalen, daar de hoeveelheid hiervoor te gering was.

We kunnen ons dus nu voorstellen, dat, door het verdringen van het celvocht door den alcohol damp, een gedeelte van de glycosiden met het celvocht is verdwenen. Om dit bezwaar te ontgaan hebben we met een nieuwen, verschen bol de stabilisatie uitgevoerd met dien verstande, dat het toestel, zooals beschreven in fig. 3, uitgebreid werd met een koperen emmertje, dat onder aan het mandje bevestigd werd. Het is los daaraan bevestigd, zoodat het gemakkelijk verwijderd kan worden bij het ledigen van het mandje.

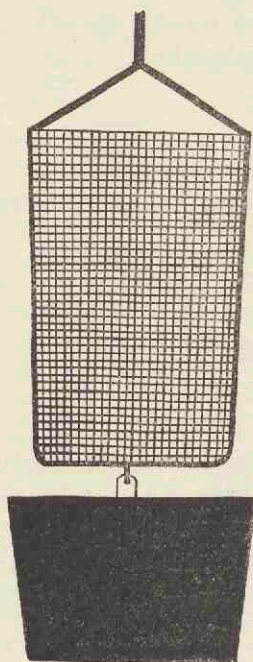


FIG. 4

Tevens werd dit laatste naar onderen conisch toeloozend gemaakt, zoodat geen lekvloeistof naast het emmertje kon vloeien. Bijgaande figuur moge dit verduidelijken.

De stabilisatie werd nu als volgt uitgevoerd: Nadat geconstateerd is, dat een flinke stroom alcohol damp uit de afvoerbuis ontwijkt, wordt de kurk weer even losgemaakt en het mandje uit de kolf getild. Na vulling met de fijn gesneden bolfragmenten wordt het mandje met het daaraan bevestigde emmertje weer in de kolf teruggebracht en de kurk goed in de hals vastgeklemd. Het emmertje vangt de lekvloeistof op en na vijf minuten stabiliseeren worden mandje en emmertje beide uit de kolf gehaald, van elkaar losgemaakt en beider inhoud in een petrischaaltje gestort. Hierin wordt het mengsel van bol en lekvloeistof

gedroogd door het petrischaaltje in het electrisch droogapparaat (fig. 2) te plaatsen bij  $45^{\circ}$  C. Voor het bereiden van het infuus wordt de gedroogde inhoud quantitief verwijderd uit het schaalje, gepoederd en op de gewone wijze geïnfundeerd.

Bij het bereiden van het infuus van versch gestabiliseerde plantendeelen wordt de inhoud van mandje en emmertje direct vereenigd, in een infundeerpan gestort en geïnfundeerd. De kleine hoeveelheid alcohol, die hierbij meegaat zal door het kwartier infundeeren zeker verdwijnen.

Wij hebben op deze manier met een nieuwen, verschen bol de stabilisatie voor een tweede maal uitgevoerd.

De bol werd weer ontdaan van de buitenste, vliezige rokken en nu werden:

- 1e. 20 Gram in stukken gesneden versche bol direct geïnfundeerd tot een infuus van  $300 \text{ cm}^3$ . ..... Infuus Sa 1.
- 2e. 20 Gram fijn gesneden en gestabiliseerd gedurende vijf minuten. De vloeistof in het emmertje woog hierbij 10,75 gram. De bolfragmenten en de vloeistof werden op de hiervoor beschreven manier gedroogd bij  $45^\circ \text{ C}$ . Daarna werd van de gedroogde massa, na deze tot grof poeder te hebben verwerkt, een infuus bereid van  $300 \text{ cm}^3$  ..... Infuus Sa 2.
- 3e. 40 Gram gedurende vijf minuten gestabiliseerd, waarbij overbleven 29,2 gram bolfragmenten, nog vochtig van alcohol, en 19,25 gram lekvloeistof. Tezamen dus 48,45 gram. Deze gewichtsvermeerdering komt op rekening van den alcohol. Nu werden van deze beide hoeveelheden de helft afgewogen en
  - a. de helft gestabiliseerde bolfragmenten + helft lekvloeistof direct geïnfundeerd tot  $300 \text{ cm}^3$ .  
Dit noemen we dan ..... Infuus Sa 3a
  - b. de helft gestabiliseerde bolfragmenten + helft lekvloeistof gedroogd bij  $45^\circ$ , en daarna geïnfundeerd tot een infuus van  $300 \text{ cm}^3$  verkregen was ..... Infuus Sa 3b.

Wij hebben door deze methode van handelen tevens zelfcontrôle verkregen. Afgezien van kleine fouten, gemaakt bij het wegen en voortvloeiende uit den aard van het materiaal, kunnen we namelijk zeggen, dat Infuus Sa2 en Infuus Sa3b gelijke waarden dienen op te leveren. De grondstof voor beide infusa is op identieke wijze bereid met als eenig onderscheid de extra weging en het in de helft verdeelen der bolfragmenten + lekvloeistof bij Sa3b. Dit laatste geeft tevens een indruk omtrent fouten tengevolge van het wegen en verdeelen.

Dat we hier de hoeveelheden bol voor het infuus grooter hebben gekozen, vindt zijn verklaring daarin, dat we verwachten konden, dat de gebruikte bollen minder werkzaam waren omdat zij tot dezelfde partij behoorden als de bollen gebruikt bij de vorige stabilisatie.

Wij hebben van deze infusa de sterkten bepaald en kwamen tot de volgende resultaten:

Infuus Sa1

TABEL XI

Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg kat in cm <sup>3</sup>	Gem. in cm <sup>3</sup>	Afwijking van het gemidd.	Contrôle berekening
2,1	28,5	13,6	12,9	0,7	$\frac{\sum a_n - a}{n} = \frac{1,8}{4} = 0,45$ $= 3,5\%$ $6,67\sqrt{4 \cdot 1} = 11,5\%$
1,92	25,0	13,0	12,9	0,1	
2,20	26,5	12,0	12,9	0,9	
2,20	28,5	13,0	12,9	0,1	

Deze reeks voldoet dus.

Infuus Sa2

TABEL XII

Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg kat in cm <sup>3</sup>	Gem. in cm <sup>3</sup>	Afwijking van het gemidd.	Contrôle berekening
2,05	20,5	10,0	12,8	2,8	$\frac{\sum a_n - a}{n} = \frac{5,6}{4} = 1,4$ $= 10,9\%$ $6,67\sqrt{4 \cdot 1} = 11,5\%$
1,84	26,5	14,4	12,8	1,6	
1,98	26,0	13,1	12,8	0,3	
2,21	Canule losgeraakt tijdens de proef				
2,26	32,0	13,7	12,8	0,9	

Deze reeks voldoet dus.

Infuus Sa3a

TABEL XIII

Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg kat in cm <sup>3</sup>	Gem. in cm <sup>3</sup>	Afwijking van het gemidd.	Contrôle berekening
2,40	28,0	11,7	11,3	0,4	$\frac{\sum a_n - a}{n} = \frac{4,2}{5} = 0,84$ $= 7,4\%$ $6,67\sqrt{5 \cdot 1} = 13,3\%$
2,10	22,5	10,7	11,3	0,6	
2,50	25,0	10,0	11,3	1,3	
2,30	30,0	13,0	11,3	1,7	
1,80	20,0	11,1	11,3	0,2	

Deze reeks voldoet dus.



Infuus Sa3b

TABEL XIV

Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg kat in cm <sup>3</sup>	Gemidd. in cm <sup>3</sup>	Afwijking van het gemidd.	Contrôle berekening
1,90	19,5	10,3	11,4	1,1	$\frac{\sum a_n - a}{n} = \frac{4,2}{5} = 0,84$ $= 7,3\%$ $6,67\sqrt{5-1} = 13,3\%$
1,96	24,5	12,5	11,4	1,1	
2,40	28,0	11,6	11,4	0,2	
1,96	24,0	12,2	11,4	0,8	
2,30	24,0	10,4	11,4	1,0	

Deze reeks voldoet dus.

Omgerekend in katten-eenheden krijgen we dan de getallen, opgenomen in de onderstaande tabel.

TABEL XV

Infuus	Sterkte infuus in gr verschen bol/cm <sup>3</sup> infuus	Dos. let. per kg kat in cm <sup>3</sup>	Aantal cm <sup>3</sup> infuus ∞ 1 gr. verschen bol	K.E.
Sa1	20/300	12,9	15,0	1,16
Sa2	20/300	12,8	15,0	1,17
Sa3a	20/300	11,3	15,0	1,32
Sa3b	20/300	11,4	15,0	1,31

Hieruit blijkt, dat we deze stabilisatie als volledig gelukt mogen beschouwen. Immers ons uitgangspunt was, te trachten de afnemering van werkzaamheid, welke bij het drogen plaats vond, tegen te gaan. Dit mag bij deze methode van werken als geslaagd beschouwd worden, daar het infuus van den ongestabiliseerden, verschen bol feitelijk het laagste aantal K.E. bezit. Het verschil tusschen deze getallen is echter zoo gering, dat we dit gevoelig op rekening van methodefouten kunnen schrijven. We zouden kunnen veronderstellen, dat tengevolge van de inwerking van den alcohol een betere extractie plaats vindt, waardoor, bij de bereiding van het infuus, meer werkzame bestanddeelen kunnen worden opgenomen. Dit zou het kleine verschil kunnen verklaren tusschen de K.E. van de gestabiliseerde bolinfusa en die van het versche bolinfuus. Hier pleit echter tegen het geringe verschil, dat bestaat tusschen de K.E. van infuus Sa1 en infuus Sa2, daar dit laatste infuus immers ook bereid is uit met alcohol damp gestabiliseerde grondstof.

Waar de kleine verschillen van Sa3a en Sa3b echter ook in hogere richting liggen, mogen we deze fouten zeer gevoelig als methodefouten aanmerken.

Deze ijkingsmethode laat immers een fout toe, die grooter is dan de hier gemaakte. We kunnen uit al het hiervoor behandelde tot slot dus de volgende conclusie's trekken:

**CONCLUSIE:** ,

De werkzaamheid van deze grondstof blijft door het stabiliseeren met alcohol damp behouden, ook na daarop volgende droging bij 45°.

Het stabiliseeren van deze grondstof biedt groote voordelen daar:

- 1e. de werkzaamheid behouden blijft,
- 2e. de grondstof zeer geschikt blijft als uitgangsmateriaal voor alle verdere galenische bewerkingen,
- 3e. door de stabilisatie een vergemakkelijking verkregen wordt van de droging en van de poederbaarheid.

We hebben nu een zeer goed uitgangsmateriaal verkregen voor allerlei galenische bewerkingen. We kunnen dus in het vervolg volstaan met het bereiden van een hoeveelheid gestabiliseerd bolpoeder en uitgaande hiervan de verschillende galenische preparaten bereiden en onderzoeken op hun werkzaamheid.

Dit nu moge in het volgende hoofdstuk behandeld worden.

---

## HOOFDSTUK VI

GALENISCHE PREPARATEN,  
BEREIDING EN ONDERZOEK

NADAT ons gebleken was, dat door stabilisatie met alcohol damp, de werkzaamheid der aldus behandelde bollen, ook na droging op 45°, niet afnam, hebben wij hiervan een dankbaar gebruik gemaakt voor de bereiding van de verschillende galenische preparaten. Immers dit gestabiliseerde en daarna gedroogde bolpoeder biedt groote voordeelen boven den verschen bol. De hoeveelheid grondstof van dit gestabiliseerde materiaal is, voor een zelfde gehalte aan werkzame bestanddeelen, veel kleiner dan van den oorspronkelijken, verschen bol. Voorts is dit materiaal zeer gemakkelijk te pulveriseeren en goed bewaarbaar, wat bij de versche bollen natuurlijk nooit het geval kan wezen.

Kortom het aldus behandelde en in dezen vorm gebrachte simplex levert een ideaal uigangsmateriaal voor allerei verdere galenische bewerkingen, met behoud van de oorspronkelijke werkzaamheid.

Daar, voor zoover bekend is, nog nooit galenische preparaten van **Bowiea volubilis** zijn bereid, laat staan een vergelijkend onderzoek is verricht, hebben wij ons tot taak gesteld in dit hoofdstuk deze bereidingen en dit onderzoek uit te voeren.

Wij hebben ons hierbij grootendeels laten leiden door de grondgedachte dat, waar er allerwegen een zeer groote analogie bestaat tusschen deze bollen en die van **Scilla maritima**, ook de



galenische bereidingen voor deze beide bollen vrijwel overeen zullen stemmen.

Wij hebben daarom gemeend allereerst een onderzoek te moeten instellen naar de opgenomen scilla-preparaten en hun bereidingsmethoden in de verschillende, meest gebruikte Pharmacopeeën. Een gedetailleerde bespreking hiervan zou ons te ver voeren, weshalve wij zullen volstaan met het opnemen van een tabellarisch overzicht. (Zie tabel XVI). Hierbij worden tevens twee niet-officieele Codices vermeld als bron nml. de Codex Medicamentorum Neerlandicus en de British Pharmaceutical Codex.

Wij vermelden alleen die preparaten, die in aanmerking komen voor ons onderzoek, dus niet dergelijke als de Vinum of Sirupus, welke meestal uit de tinctuur of het extract bereid worden en natuurlijk door den aard van het constituens niet in aanmerking komen voor een ijking op de kat.

Tevens is het infuus hier opgenomen en beschouwd als galenisch preparaat. Wij hebben dit nogmaals bereid, niet alleen om een vergelijking mogelijk te maken met de andere galenica, doch ook om, door een vergelijking der verschillende infundeermethodes, een indruk te verkrijgen omtrent de hier het meest op zijn plaats zijnde methode.

Het blijkt wel uit dit overzicht, dat de verschillende Pharmacopeeën hier sterk uiteenloopen in de keuze van de opgenomen scilla-preparaten.

Tevens blijkt het, dat de Nederlandsche Pharmacopee een van de weinigen is, die het Acetum als eenige vertegenwoordiger heeft opgenomen. Bij de meeste andere Pharmacopeeën ziet men ook nog de Tinctura vermeld. Deze wordt bijna overal door maceratie bereid, uitgezonderd in de Amerikaansche Pharmacopee, welke laat percoleeren. De verhouding grondstof: menstruum is of 1:5 of 1:10. Het menstruum zelf is steeds spiritus dilutus.

De tinctuur der Zwitsersche Pharmacopee is eenig in zijn soort, daar deze bereid wordt door oplossen van het droog extract in spiritus dilutus. Hier komt een typisch Zwitsersch streven tot uiting.

Het dikke extract, dat alleen in de Fransche Pharmacopee voorkomt, hebben wij niet bereid. Het leek ons vrij nutteloos, waar de bereiding practisch overeenstemt met die van het Extractum siccum en dit dan het voordeel heeft van makkelijker hanteerbaar te zijn.

TABEL XVI

Pharmacopee	Infusum	Acetum	Tinctura	Extracta		
				Fluidum	Siccum	Spissum
1. Pharm. Ned. Ed. V.	¼ Uur infund. 90° in Infund. pan	Maceratie met mengsel van Acid. acet. dil. 9 dl en Spiritus 1 dl ged. 5 dagen				
2. Cod. Med. Neerl.			Maceratie 1:5 met Spir. dil.			
3. Ph. U.S.A. Ed. XI	¼ Uur koud macer. Toevoegen kokend water en dan ½ uur macerereen	Maceratie 1:10 met Acid. acet. dilut. opkoken en filtrereen	Percolatie 1:10 met Spir. dil.			
4. Britsche Pharmacop. Ed. VI	Overgieten met kokend water en ¼ uur trekken	Maceratie 1:10 met Acid. acet. dilut. Na verhitten filtrereen	Maceratie 1:10 met Spir. dil.			
5. British Pharm. Cod. 1934				Percolatie 1:10 met Spir. dil.		
6. D.A.B. VI	Overgieten met kokend water 5 Min. op waterbad verwarmen. Na bekoeling filtrereen		Maceratie 1:5 met Spir. dil.			
7. Belgische Pharmacop. Ed. IV	Als Ned. Ph.	Maceratie 1:10 als in Ned. Ph. maar 3 dg.	Maceratie of Percolatie 1:10 met Spir. dil.		Maceratie met Spir. dil. Dan indampen beneden 60°	
8. Pharm. Helv. Ed. V	½ Uur koud macerereen met heft water; rest ¼ uur met kokend water		Oplossen van het Extr. sicc. in Spir. dilut.		Maceratie met Spir. dil. Dan indampen tot droog met suiker	
9. Cod. Med. Gallie Ed. VI		Maceratie 1:10 met Acid. acet. dil. 98 dln en Acid. acet. conc. 2 dl.	Maceratie 1:10 met Spir. dil.			Percolatie met Spir. dil. en indampen tot dik extract
10. Pharm. Denic. Ed. VIII		Maceratie 1:10 met mengsel van Spir. fort. 1 dl en Acid. acet. 2 dln en Aqua 7 dln.				

Opmerkelijk is verder, dat met de tinctuur het acetum de meest gebruikelijke galenische vorm schijnt te zijn.

Het Extractum fluidum wordt alleen vermeld in de British Pharmaceutical Codex. Dit is dan ook de reden, waarom deze Codex in onze overzichtstabel is opgenomen. Verder wordt het nergens aangetroffen.

De Finsche en Zweedsche Pharmacopeeën vermelden in het geheel geen preparaten van *Bulbus Scillae*.

Naar aanleiding van dit overzicht hebben wij nog een keuze gedaan uit de verschillende bereidingsvormen en methoden. Als menstruum is overal, behalve natuurlijk bij het acetum en het infuus, spiritus dilutus gekozen.

Wij zullen thans stuk voor stuk de door ons bereide en onderzochte preparaten bespreken. Allereerst komt dan natuurlijk ons uitgangsmateriaal ter sprake. Wij zullen dit in het vervolg met den naam *Bulbus Bowieae Stabilisatum* bestempelen. Naar aanleiding van hetgeen in de vorige hoofdstukken besproken is, zouden wij hiervan dus een Pharmacopee-artikel kunnen geven als volgt:

## Bulbus Bowieae Stabilisatum

### Gestabiliseerde Bowieabol

Reepen uit de middelste rokken van den bol van *Bowiea volubilis*, Harv., verkregen door den bol dwars in dunne schijven te snijden, na verwijdering der buitenste vliezige rokken; de binnenste deelen van den bol te verwerpen. Door middel van damp van kokenden alcohol gestabiliseerd en daarna bij 45° gedroogd.

0,5—1 cm Grootte stukken, glasachtig, hard, wit tot geelwit, half doorschijnend, vrij hygroskopisch en na blootstellen aan de lucht spoedig buigzaam en taai. Op de breuk wit.

Zwakke, kenmerkende geur. Smaak zeer bitter.

Het poeder is wit tot geelwit van kleur en klontert snel aan de lucht.

Met behulp van ongebluschte kalk te bewaren.



Wij hebben allereerst een voldoende hoeveelheid van dit gestabiliseerde bolpoeder bereid op de, in het vorige hoofdstuk, aangegeven wijze. Telkens werden portie's van ongeveer 50 gram bol gestabiliseerd en na stabilisatie met de afgelekte vloeistof in groote petrischalen gedroogd in het electrisch droogapparaat (zie fig. 2). In ongeveer 5 uur was de geheele hoeveelheid gedroogd en werd, na tot poeder gebracht te zijn (B 10), bewaard in een bruine kalkstopflesch.

Bij de berekening der doses letales van de verschillende preparaten in K.E. werd afgeweken van het in hoofdstuk III vermelde en als eenheid (de K.E.) genomen het aantal kg kat, dat gedood wordt door 1 gram van dit gestabiliseerde bolpoeder. Aangezien dit poeder in den vervolge als uitgangsmateriaal dient en zijn oorspronkelijke werkzaamheid behoudt, zullen wij om praktische redenen deze nieuwe eenheid invoeren. Het maakt trouwens in feite alleen een verschil in grootte der uitdrukingsmaat. Immers eerst gebruikten we als K.E. de hoeveelheid kat, die door 1 gram verschen bol gedood werd.

Er bestaat een vaste verhouding tusschen den verschen en gedroogden bol, nml.: de verhouding van ongeveer 1:8, (vochtgehalte was 88,7%). Wanneer we dus in plaats van 1 gram verschen bol 1 gram gedroogden bol als eenheid nemen, beteekent dit niets anders, dan dat we vergelijken op een ongeveer 8—9 maal zoo groote hoeveelheid, wat betreft het gehalte aan werkzame bestanddeelen. Dit beteekent dus slechts een relatief verschil en geeft geen fouten bij vergelijking. Daar echter de gestabiliseerde bol practischer is om te gebruiken, zullen we dus ook de K.E. hierop dienen uit te drukken.

### Infusum

De methode van infuusbereiding, welke gevolgd werd bij het, in de vorige hoofdstukken beschreven onderzoek was, zooals we al zagen de methode der Nederlandsche Pharmacopee. In de, door ons genoemde, buitenlandsche Pharmacopeeën loopt de methode van infundeering vrij sterk uiteen.

Zoo laat bijvoorbeeld de Amerikaansche Pharmacopee de te infundeeren grondstof eerst een kwartier koud macereeren met een gelijk gewicht aan water, dan voegt zij negen tienden van de totale hoeveelheid aan kokend water toe en laat hiermede gedurende een half uur trekken, vervolgens coleert zij en laat met water naspoelen tot de vereischte hoeveelheid colatuur is verkregen.

Iets dergelijks geschiedt in de Britsche Pharmacopee, welke echter direct met kokend water overgiet en een kwartier laat trekken.

Oogenschijnlijk lijkt de Amerikaansche methode beter dan de in onze Pharmacopee voorgeschrevene. De voorafgaande maceratie zal het simplex doen opzwellen en beter geschikt maken voor de extractie; vervolgens schijnt een half uur infundeeren met kokend water, dat snel afkoelt, minder gevaarvol voor het behoud der werkzame bestanddeelen, dan een verblijf van een kwartier op  $90^{\circ}$ , volgens het Nederlandsche voorschrift. Het is echter dubieus of de extractie wel zoo volledig geschiedt. We kunnen ons althans voorstellen, dat bij de meer sparende behandeling der Amerikaansche Pharmacopee de glycosiden minder aan ontleding onderhevig zijn, maar, dat door een vollediger extractie, zooals de Nederlandsche Pharmacopee geeft, toch een even werkzaam of zelfs werkzamer aftreksel wordt verkregen. Dit valt zonder nader onderzoek niet uit te maken.

De Britsche methode sluit aan bij de Amerikaansche; heeft echter het nadeel van geen voorafgaande maceratie. Hier zal dus in het eerste tijdsverloop de grondstof moeten opzwellen met het heete water, tot extractie mogelijk is. Dan is inmiddels de temperatuur van het water snel gedaald en zal extractie moeten plaats vinden bij lagere temperatuur. Deze extractie zal nooit zoo volledig zijn, te meer daar slechts een kwartier wordt getrokken.

Dit sluit deze methode, alhoewel zij zeer sparend ten opzichte van de glycosiden werkt, uit. De bedoeling van de bereiding toch is, een zoo werkzaam mogelijk aftreksel te verkrijgen.

Dan lijkt ons de methode der Zwitsersche Pharmacopee rationeeler. Deze macereert eerst koud gedurende een kwartier met de helft van het water, filtreert vervolgens en infundeert dan het filterresidu met de andere helft aan kokend water gedurende nogmaals een kwartier.

Gedurende de eerste, koude maceratie zwelt het simplex op en er vindt al extractie plaats, al is deze uit den aard der zaak onvolledig. Een gedeelte der werkzame bestanddeelen kan hierbij onveranderd overgaan, terwijl bij de tweede extractie den nadruk valt op een vollediger uittrekking. Deze methode paart dus aan een sparende behandeling een zoo goed mogelijke extractie.

De andere methode's, die in de diverse buitenlandsche Pharmacopeeën gevolgd worden, komen of neer op de Neder-

landsche (b.v. de Belgische) of extraheeren gedurende veel korteren tijd.

Wij hebben daarom infusa bereid volgens de Nederlandsche, Amerikaansche en Zwitsersche methode en deze door ijking op de kat vergeleken op hun werkzaamheid. De hierbij verkregen resultaten zijn neergelegd in onderstaande tabellen.

TABEL XVII

**Nederlandsche methode**

De sterkte van het infuus was 3,5 gram bolpoeder op 300 cm <sup>3</sup> infuus				
No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Opmerkingen
1	1,9	28,0	14,7	
2	2,2	31,5	14,3	
3	2,2	33,5	15,2	

Gemiddelde dosis letalis is dus **14,7 cm<sup>3</sup>**. Bij controleberekening voldoet deze reeks.

TABEL XVIII

**Amerikaansche methode**

De sterkte van het infuus was 3,5 gram bolpoeder op 300 cm <sup>3</sup> infuus				
No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Opmerkingen
1	2,2	31,5	14,3	
2	2,0	24,0	12,0	
3	2,3	32,5	14,1	

De gemiddelde dosis letalis is dus **13,5 cm<sup>3</sup>**. Bij controleberekening voldoet deze reeks.

TABEL XIX

**Zwitsersche methode**

De sterkte van het infuus was 3,5 gram bolpoeder op 300 cm <sup>3</sup> infuus				
No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Opmerkingen
1	2,38	32,0	13,4	
2	2,32	37,0	15,5	
3	2,40	26,5	10,8	
4	2,20	28,6	13,0	

De gemiddelde dosis letalis is dus **13,2 cm<sup>3</sup>**. Bij controleberekening voldoet deze reeks.



Daar er, door allerlei tijdsomstandigheden, eenigen tijd verliep tusschen deze bepalingen en de nu volgende bepalingen der nader te noemen preparaten, werden deze andere preparaten gemaakt van bolpoeder, dat niet hetzelfde was als het hierboven gebruikte. Ter vergelijking hebben we daarom voor de volgende galenische preparaten nogmaals een infuus gemaakt van het hierbij gebruikte bolpoeder en de sterkte hiervan bepaald. Dit was volgens de Nederlandsche methode bereid, daar deze steeds gediend heeft ter ijking van het uitgangsmateriaal. Deze ijkings-tabel moge hierbij vermeld worden:

TABEL XX

De sterkte van dit infuus hebben we gekozen 2,5 gram bolpoeder op 300 cm <sup>3</sup>				
No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Opmerkingen
1	2,10	31,0	14,8	Gravida
2	1,72	35,0	20,3	
3	2,10	42,5	20,2	
4	1,70	35,0	20,6	

No. 1 valt uit. De no's 2, 3 en 4 vormen een serie bepalingen, die bij contrôle-berekening voldoet. De gemiddelde dosis letalis is dus **20,4 cm<sup>3</sup>**.

### Acetum

De methode's voor de bereiding van het acetum door de verschillende Pharmacopeeën, ontlopen elkaar niet veel.

De Amerikaansche en Engelsche methode stemmen overeen, doordat zij als menstruum uitsluitend acidum aceticum dilutum gebruiken, terwijl na afloop van de maceratie de gecooleerde, uitgeperste vloeistof opgekookt wordt en nogmaals warm wordt gefiltreerd. Dit dient waarschijnlijk ter coagulatie van de slijmstoffen en eiwitten; we zullen dus een acetum verkrijgen, dat minder slijm bevat dan dat bereid volgens de Nederlandsche en Belgische methode, welke niet laten verhitten. Evenwel bieden deze laatste methode's, door toevoeging van alcohol aan het azijnzuur, meer kans op betere extractie. Dit weegt op tegen de remming in de resorptie van het glycoside bij de kat, tengevolge van de aanwezige slijmen (32). Bovendien zal door de toevoeging van alcohol ook reeds een, zij het beperkte, coagulatie optreden.

De alcohol-toevoeging heeft trouwens, zoals v. d. Wielen aangeeft (33), het voordeel het zuurgehalte van het acetum lager

te maken, vooral als men den alcohol en het azijnzuur vooraf eenigen tijd zacht verwarmt.

De verhitting aan het einde der bereiding, zooals de Amerikaanse en Britsche Pharmacopeeën voorschrijven, lijkt ons niet gewenscht met het oog op de hydrolyse der glycosiden, welke op kan treden in dit zure milieu.

Verder zijn de voorschriften hetzelfde, in zooverre dat overal gemacereerd wordt en de verhouding grondstof: menstruum steeds 1:10 is.

Wij hebben een acetum bereid volgens de methode der Nederlandsche Pharmacopee.

10 Deelen gestabiliseerd bolpoeder werden gemacereerd met een mengsel van 90 deelen verdund azijnzuur en 10 deelen alcohol van 90 % gedurende 5 dagen, onder herhaald schudden. Daarna werd gecolect, uitgeperst en na twee dagen koel bewaard te zijn, gefiltreerd en aangevuld tot 100 deelen.

Hierbij werd een hoeveelheid slijmachtig bezinksel verwijderd en een heldere, lichtgele vloeistof verkregen, die zwak naar azijnzuur riekt en eerst zuur, daarna bitter smaakt.

Het mengsel van azijnzuur en alcohol, dat gebruikt werd bij de maceratie, werd gedurende een half uur zacht verwarmd in een gesloten kolf en na bekoeling als maceratie-vloeistof gebruikt. Dit is dus een, door ons aangebrachte, wijziging in het Pharmacopee-voorschrift.

25 Gram van het aldus bereide acetum, welke overeenkomen met 2,5 gram gestabiliseerd bolpoeder, werden geneutraliseerd met 1,8 gram natriumbicarbonaat en verdund met gedestilleerd water tot 300 cm<sup>3</sup>. Om een isotonische oplossing te krijgen werden hier nog 1,38 gram Na Cl in opgelost.

Met deze vloeistof werden de ijkingen verricht, waarvan de resultaten vermeld zijn in onderstaande tabel.

TABEL XXI

No.	Gew. in kg kat	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Opmerkingen
1	1,70	35,5	20,9	
2	1,80	19,0	10,5	
3	2,20	37,5	17,0	
4	2,20	37,0	16,8	
5	1,60	27,0	17,0	
6	1,70	30,0	17,6	

Deze reeks voldoet en de gemiddelde dosis letalis is 16,6 cm<sup>3</sup>.

## Tinctura

Het blijkt, dat bijna alle Pharmacopeeën, behalve de Nederlandsche, de Tinctura Scillae hebben opgenomen. Behoudens in de Amerikaansche en Zwitsersche Pharmacopee geschiedt de bereiding overal door maceratie. Ook in den Codex Medicamentorum Neerlandicus, welke de Tinctura Scillae vermeldt, wordt de maceratie-methode voorgeschreven.

De Amerikaansche Pharmacopee schijnt ons rationeeler; er is hier de verhouding tusschen grondstof en extractiemiddel gekozen als voor de sterkwerkende tincturen nml. 1:10, de verhouding van alle F.I. tincturen.

De percolatie was hiervoor tot 1929 verplicht. Nu geldt echter artikel 2 van de Algemeene Bepalingen uit het 1e Supplement op de Pharmacopee, hetgeen zegt: „De tincturen zullen bereid worden door maceratie of percolatie, of ook, in sommige gevallen door oplossen van een officinaal extract van bepaald gehalte”. Dit laatste gebeurt in de Zwitsersche Pharmacopee bij de bereiding van Tinctura Scillae.

De verhouding 1:5 van den Codex en van het D.A.B. bij de Tinct. Scillae bereiding lijkt ons niet logisch, daar we in het algemeen vasthouden aan de verhouding 1:10 voor de sterkwerkende tincturen. (Zie artikel 3 van bovenvermelde bepalingen).

Wij hebben daarom bij het bereiden van de tinctuur uit onze bollen de beide methoden naast elkaar vergeleken.

a. Voor de **maceratie** is vastgehouden aan de wijze, waarop de Tinctura Scillae van de C.M.N. bereid wordt.

Daartoe werden 20 deelen gestabiliseerd bolpoeder gemacereerd met 100 deelen spiritus dilutus, gedurende 5 dagen onder herhaald schudden. Daarna werd geoleerd en uitgeperst. De vereenigde persvloeistoffen werden twee dagen koel bewaard, van het bezinksel afgefiltreerd en aangevuld tot 100 deelen tinctuur.

10 Gram van deze heldere, lichtgele, zwak riekende vloeistof komen dus overeen met 2 gram gestabiliseerd bolpoeder. Zij werden verdund met gedestilleerd water tot een oplossing van 250 cm<sup>3</sup> was verkregen. Deze werd vervolgens met 2,25 gram Na Cl isotonisch gemaakt.



De ijkingen met deze vloeistof verricht, gaven de volgende resultaten:

TABEL XXII

No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Opmerkingen
1	1,8	43,0	23,9	
2	2,2	51,0	23,2	
3	1,7	42,0	24,7	

Bij contrôle-berekening voldoet deze reeks en de gemiddelde dosis letalis is **23,9 cm<sup>3</sup>**.

- b. Voor de **percolatie** hebben wij gebruik gemaakt van het, door de Nederlandsche Pharmacopee, gegeven voorschrift. Dit is wel het meest volledige voorschrift, dat voor percoleeren gegeven wordt en stemt grootendeels overeen met de in iedere Pharmacopee voorgeschreven methode. Het voordeel van de Nederlandsche methode is daarbij, dat de voormaceratie langer duurt.

De eerste maal, dat wij ons bolpoeder trachtten te percoleeren, stuitte wij op de moeilijkheid, dat, door het groote gehalte aan slijmstoffen, de grondstof bij de voormaceratie zoo sterk opzwellt en aan elkander kleeft, dat de percolator verstopt. De vloeistof lekt niet meer door en percolatie wordt onmogelijk.

Wij hebben dit bezwaar ondervangen door toevoeging aan het bolpoeder van uitgewasschen en gedroogd zand. Dit dient direct met de nog droge grondstof vermengd te worden, daar anders geen homogene menging wordt verkregen en dezelfde bezwaren behouden blijven. De percolatie verliep thans vlot; weliswaar vond nog opzwellung plaats doch, door de vergrooting van het oppervlak tengevolge van de zand-toevoeging, kon nu geen aan elkander kleven plaats vinden en kon de vloeistof overal regelmatig doordringen.

Onze methode was in het kort als volgt: 10 deelen gestabiliseerd bolpoeder worden vermengd met 6—8 maal hun gewicht aan, vooraf uitgewasschen en daarna gedroogd zand tot een homogeen mengsel is verkregen. Dit wordt bevochtigd met een voldoende hoeveelheid spiritus dilutus en gedurende 12 uur gemacereerd in een gesloten vat. Daarna brengt men de massa in een

percolator met geopende kraan en drukt zacht aan. Vervolgens giet men zoolang spiritus dilutus op tot het vocht begint af te loopen en de massa nog met een laagje vloeistof is bedekt. Nu wordt de percolator gesloten en de massa hierin 24 uur gemacereerd. Dan opent men de kraan en stelt deze zoo, dat het vocht druppelsgewijze afvloeit. Men percoleert totdat 100 deelen percolaat zijn verkregen. De aldus verkregen tinctuur wordt twee dagen koel bewaard en nogmaals gefiltreerd, waarbij een weinig slijmachtig, vlokkelig bezinksel verwijderd wordt.

20 Gram van deze heldere, lichtgele, zwak aromatische vloeistof komen overeen met 2 gram gestabiliseerd bolpoeder. Zij werden verdund met gedestilleerd water tot 400 cm<sup>3</sup> en isotonisch gemaakt met 3,6 gram Na Cl. Het resultaat der verrichte ijkingen met deze vloeistof was als volgt:

TABEL XXIII

No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg	Opmerkingen
1	2,1	51,0	24,3	
2	1,9	45,5	23,9	
3	2,2	55,5	25,2	

Deze reeks voldoet bij contrôle-berekening en de gemiddelde dosis letalis is **24,5 cm<sup>3</sup>**.

### Extractum Fluidum

Het eenige voorbeeld van een Extractum fluidum, uit Bulbus Scillae bereid, is te vinden in de British Pharmaceutical Codex. Ook Dieterich (34) geeft een bereiding aan, welke practisch overal uitgevoerd wordt voor de Extracta fluida nml. door een percolatie, waarbij 80% van het gewicht der grondstof aan eerste percolaat wordt opgevangen en terzijde gezet. Dan wordt napercoleerd tot volledige uitputting der grondstof; dit napercolaat wordt ingedampt tot een dik extract, dat opgelost wordt in het eerst opgevangen percolaat. Vervolgens wordt met de percolatievloeistof aangevuld tot het gewicht van het aldus bereide extract evenveel bedraagt als het gewicht der grondstof, waarvan werd uitgegaan.

De eveneens door de Pharmacopee vermelde repercolatiemethode, welke zeer uitvoerig beschreven wordt in de Ameri-



kaansche Pharmacopee (proces C blz. 165), lokte ons zeer voor de bereiding van een fluïdextract uit onze bollen.

Wij zagen hierin het voordeel van een bereidingswijze waarbij geen indampen, met alle gevaren daaraan verbonden, te pas komt. Dit zou een zoo groot mogelijke zekerheid bieden, dat de werkzame bestanddeelen der grondstof onveranderd in het extract overgingen. Wij hebben getracht deze methode uit te voeren op de, in de Amerikaansche Pharmacopee beschreven wijze. Om practische redenen lukte dit echter niet. Men verkrijgt namelijk bij deze percolatie vrij visceuze vloeistoffen en dit bleek bij onze, sterk slijmhoudende grondstof in zoo'n mate het geval te wezen dat, ondanks de zandtoevoeging (bij de tinctuur beschreven), de percolator steeds verstopt raakte. Vooral bij de geringe hoeveelheden waarmede wij werkten bleek dit een onoverkomelijk bezwaar, zoodat wij om deze practische reden van genoemde bereidingswijze moesten afzien.

De andere methode voerde hier wel tot een resultaat. Hier toch heeft men niet het bezwaar van dergelijke, visceuze vloeistoffen, althans niet in die mate.

Wij hebben grootendeels de methode der Nederlandsche Pharmacopee Ed. V gevolgd, behoudens de wijze van opgieten van het percoleervocht. Dit werd niet gedaan tot het vocht begint af te loopen, daar dan de vloeistof te snel doorloopt en het eerst opgevangen percolaat niet geconcentreerd genoeg is. Wij hebben, zooals v. d. W i e l e n (35) beschrijft, de vloeistof bij gedeelten opgegoten, gewacht tot alles was opgenomen en tenslotte de wattenprop, die de percolator van onderen sluit, bereikt heeft. Daarna werd de percolator gesloten en de massa 24 uur gemacereerd. Nu verzamelt zich onderin bij het openen een zoo geconcentreerd mogelijk percolaat, hetgeen bij den gewonen percolatiegang niet bereikt wordt. Dit speelt geen rol bij de bereiding van de tinctuur, doch wel bij die van het fluïdextract, waar de eerste percolatievloeistof bewaard wordt om het extract, dat verkregen wordt bij het indampen van het napercolaat, in op te lossen. Het indampen geschiedde in vacuum, waarbij de bereikte temperatuur de 45° niet overschreed. Er blijft een zeer visceus, slijmerig extract, dat eenigszins vettig is en in het voorpercolaat niet helder oplost. Wij hebben tot dik extract ingedampt, in plaats van tot een gewicht van 20% der grondstof, zooals de Pharmacopee aangeeft, omdat nu aangevuld kan worden met spiritus dilutus tot het juiste gewicht.



Anders wordt, bij een gewicht van 20%, de alcohol van het voorpercolaat te zeer verdund door het water, dat met het extract toegevoegd wordt. Dit is wel het algemeen genoemde bezwaar van deze methode.

Door toevoeging van het ingedampde percolaat aan het eerst opgevangene wordt dit eenerzijds verdund, terwijl anderzijds een betrekkelijk groote hoeveelheid extractiefstof wordt toegevoegd. Vandaar de altijd optredende troebeling en afzetting bij de extracta fluïda.

Onze bereiding was als volgt: 20 Deelen gestabiliseerd bolpoeder worden gemengd met 6—8 maal hun gewicht aan, uitgewasschen en gedroogd zand. Dit mengsel wordt bevochtigd met een voldoende hoeveelheid spiritus dilutus en gedurende drie dagen gemacereerd. Daarna wordt deze massa in een percolator gebracht en zacht aangedrukt. Nu wordt spiritus dilutus opgegoten in kleine hoeveelheden, zoo, dat alles opgenomen is voor de volgende hoeveelheid wordt opgegoten.

Wanneer de vloeistof tenslotte het ondereinde der percolator bereikt heeft, wordt deze gesloten en de percolator met inhoud 24 uur gesloten bewaard. Daarna percoleert men zeer langzaam totdat 16 deelen percolaat zijn verkregen. Deze worden apart gezet en men percoleert door tot volledige uitputting der grondstof d.i.: wanneer 500 mgr. percolaat geen weegbare rest meer achterlaat.

Deze uitputting werd hier reeds bereikt bij een hoeveelheid napercolaat van ongeveer 180 deelen. Dit napercolaat wordt in vacuum ingedampt tot een dik extract, dat opgelost wordt in de eerst opgevangen 16 deelen percolaat. Met spiritus dilutus wordt vervolgens aangevuld tot 20 deelen.

2,5 Gram van deze tamelijk visceuze, troebele, groengele vloeistof, welke kenmerkend eenigszins muf riekt, komen dus overeen met 2,5 gram gestabiliseerd bolpoeder. Wij hebben niet gefiltreerd, daar we de zekerheid wilden hebben, dat geen werkzame bestanddeelen verloren gingen.

Deze 2,5 gram fluïd extract werden verdund met gedestilleerd water tot 300 cm<sup>3</sup> en deze oplossing met 2,7 gram Na Cl isotonisch gemaakt. De waterige oplossing opalesceert en bevat een fijn verdeelde, witte troebeling, welke echter niet uitzakt.

Met deze vloeistof werden de ijkingen verricht, die de volgende resultaten opleverden:

TABEL XXIV

No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg kat	Opmerkingen
1	2,00	34,0	17,0	
2	1,65	29,0	17,6	
3	2,30	37,0	16,0	
4	1,90	32,5	17,1	

Bij contrôle-berekening voldoet deze reeks en de gemiddelde dosis letalis is dus **16,9 cm<sup>3</sup>**.

### Extractum siccum.

Het Extractum siccum vinden we in de tabel der Scilla-galenica alleen vermeld bij de Belgische en Zwitsersche Pharmacopee. Waar de Belgische ons vrij laat in de keuze van maceratie en percolatie en de Zwitsersche maceratie voorschrijft, hebben we gemeend deze beide methodes te moeten vergelijken bij de bereiding van het droog extract uit onze bollen. We moeten echter wel rekening houden met het verschil, dat bestaat tusschen een percolatie en maceratie, die voor de bereiding van een tinctuur dienen en die, welke een extract als einddoel hebben. Bij de tincturen wordt geëxtraheerd met een bepaalde hoeveelheid extractiemiddel, zoodat men de verhouding kent, waarin de grondstof staat tot het daaruit bereide preparaat. Althans is dit het geval bij de **percolatie**; bij de maceratie niet direct, doch daar vult men aan tot de voorgeschreven verhouding is bereikt. Bij de extracten is echter de verhouding van de grondstof tot de hoeveelheid preparaat onbekend. Men trekt de grondstof volledig met het extractiemiddel uit. Na verdamping hiervan en na, al dan niet zuiveren, verkrijgt men tenslotte een hoeveelheid extract, waarvan men van te voren de opbrengst niet kende. Om de verhouding dus te leeren kennen moet men dit extract wegen. Dit behoeft bij de tincturen niet. Daar wordt de grondstof meestal niet geheel uitgeput, doch wordt gewerkt tot een bepaalde verhouding grondstof: extractiemiddel, waarna men de extractie beëindigt.

Nu doet zich bij onze bollen het geval voor, dat bij een percolatie der grondstof met spiritus dilutus in een verhouding 1:10, reeds uitputting van de grondstof verkregen wordt met ongeveer negen maal de hoeveelheid aan extractiemiddel. (Zie bij bereiding van het Extract. fluïd). Wij kunnen hier dus volstaan met het indampen der tinctuur tot een droog extract. Dit biedt



voor ons onderzoek tevens het voordeel, dat wij kunnen uitmaken of het indampen invloed heeft op de werkzaamheid.

We hebben immers van onze tinctuur, door percolatie bereid, de dosis letalis per kg kat bepaald. Wanneer we nu een evengroote hoeveelheid tinctuur indampen tot een droog extract en dit eveneens tot een zelfde hoeveelheid ijkingsvloeistof verdunnen, kunnen we dus direct aan de verkregen dosis letalis zien of de werkzaamheid beïnvloed wordt door het indampen. Dit indampen hebben wij in vacuum uitgevoerd, zoo, dat de temperatuur de 45° niet overschrijdt. De resultaten van de ijking van het, op deze manier verkregen droog extract waren als volgt:

20 Gram tinctuur, door percolatie bereid, werden in vacuum ingedampt tot een droog extract en dit opgelost tot 400 cm<sup>3</sup>.

TABEL XXV

No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg kat	Opmerkingen
1	2,00	57,8	28,9	
2	2,30	64,7	28,1	
3	2,20	65,0	29,6	

Bij contrôle-berekening voldoet deze reeks en de gemiddelde dosis letalis is dus **28,9 cm<sup>3</sup>**.

De **maceratie** ter bereiding van het extractum siccum vereischt eenige nadere bespreking.

Daar wij moeten trachten de grondstof zoo volledig mogelijk uit te putten, zal een gewone maceratie niet aan ons doel beantwoorden. Hier toch zal, na het opgieten van de maceratievloeistof, de grondstof opzwellen, waarbij de inhoudsstoffen der vernielde cellen naar buiten komen. De cellen, die nog intact zijn, zuigen de vloeistof op en er vindt diffusie van de oplosbare bestanddeelen plaats. Na een maceratie, die lang genoeg geduurd heeft, zal dus binnen en buiten de cel een evenwichtstoestand optreden. Na afloop is dan ook uitpersen noodzakelijk om den inhoud der cellen niet verloren te doen gaan. Daarom bevelen **Eschenbrenner** en **Gärtner** (36) een remaceratie aan, waarbij men na de eerste maceratie slechts de vloeistof afschenkt en vervolgens het nog vochtige residu met de nieuwe hoeveelheid extractievloeistof overgiet. Nu behoeft het simplex niet opnieuw vloeistof op te zuigen en de extractie vindt dus uitsluitend plaats door diffusie.



Tenslotte wordt het residu geperst. Op deze wijze verkregen zij zooveel mogelijk oplosbare stof in het extract, zonder dat het extractgehalte zoo hoog werd, dat men last van afzetting en troebeling ondervond.

Wij hebben dit in toepassing gebracht voor de bereiding van het droog extract uit ons gestabiliseerd bolpoeder en de hieronder beschreven methode gevolgd:

10 Gram gestabiliseerd bolpoeder werden overgoten met 50 gram spiritus dilutus en gedurende 5 dagen gemacereerd. Dan werd afgefilterd en het filterresidu opnieuw met 50 gram spiritus dilutus gemacereerd gedurende 3 dagen. Daarna werd weer gefiltreerd en het zoo verkregen residu uitgeperst. De vereenigde filtreer- en persvloeistoffen werden verzameld en gedurende twee dagen op een koele plaats bewaard tot een weinig bezinksel zich op den bodem had verzameld. Dit werd door filtratie verwijderd en het heldere filtraat in vacuum ingedampt tot droog.

Hierbij werden 4,1 gram droog extract verkregen. Deze 4,1 gram komen dus overeen met 10 gram grondstof. Zij werden opgenomen in een weinig spiritus dilutus en met gedestilleerd water verdund tot 41 cm<sup>3</sup>. Deze vloeistof was troebel en bevatte een fijn verdeeld, wit neerslag, dat evenwel niet uitzakte.

8,2 cm<sup>3</sup> van deze vloeistof (overeenkomende met 2 gram gestabiliseerd bolpoeder) werden verdund met gedestilleerd water tot 250 cm<sup>3</sup> en isotonisch gemaakt met 2,25 gram Na Cl. Deze ijkingsvloeistof gaf de volgende resultaten:

TABEL XXVI

No.	Gew. kat in kg	Aantal cm <sup>3</sup>	Dos. let. per kg kat	Opmerkingen
1	2,20	53,5	24,3	
2	2,00	37,0	18,5	
3	2,10	48,3	23,0	
4	2,00	40,4	20,2	

Bij contrôle-berekening voldoet deze reeks en de gemiddelde dosis letalis is dus **21,5 cm<sup>3</sup>** per kg kat.

#### Overzicht:

Hiermede hebben we dus alle waarden verkregen, noodig ter vergelijking van de verschillende galenische preparaten.

Daar zij niet alle direct vergelijkbaar zijn, zullen wij ze uitdrukken in katteneenheden K.E. om zodoende conclusie's te

kunnen trekken uit de dan vergelijkbare grootheden. Dit is in de onderstaande tabel geschied:

TABEL XXVII

Preparaat	Sterkte ijkingsvl. uitgedrukt in gr preparaat/ cm <sup>3</sup>	Sterkte ijkingsvl. uitgedrukt in gr gestab. bol/ cm <sup>3</sup>	Gem. dos. let. der ijkingsvl. in cm <sup>3</sup>	Aantal cm <sup>3</sup> ijkvl. ∞ 1 gr gestab. bol	K.E.
Infusum Ph. Ned. Ed. V		3,5 gr/300 cm <sup>3</sup>	14,7	85,7	5,83
Infusum Ph. U.S.A.		3,5 gr/300 cm <sup>3</sup>	13,5	85,7	6,49
Infusum Ph. Helv.		3,5 gr/300 cm <sup>3</sup>	13,2	85,7	6,35
Nieuw bereid gestabiliseerd bolpoeder					
Infusum Ph. Ned. Ed. V		2,5 gr/300 cm <sup>3</sup>	20,4	120,-	5,88
Acetum	25 gr/300 cm <sup>3</sup>	2,5 gr/300 cm <sup>3</sup>	16,6	120,-	7,23
Tinctura (maceratie)	10 gr/250 cm <sup>3</sup>	2,0 gr/250 cm <sup>3</sup>	23,9	125,-	5,23
Tinctura (percolatie)	20 gr/400 cm <sup>3</sup>	2,0 gr/400 cm <sup>3</sup>	24,5	200,-	8,16
Extractum Fluidum	2,5 gr/300 cm <sup>3</sup>	2,5 gr/300 cm <sup>3</sup>	16,9	120,-	7,10
Extractum Siccum (percolatie)		2,0 gr/400 cm <sup>3</sup>	28,9	200,-	6,92
Extractum Siccum (maceratie)	0,82 gr/250 cm <sup>3</sup>	2,0 gr/250 cm <sup>3</sup>	21,5	125,-	5,81

Allereerst kunnen wij de volgende conclusie uit deze tabel trekken: Het bolpoeder, gebruikt ter vergelijking van de verschillende infundeeringsmethoden, en dat, gebruikt voor de vergelijking van de diverse galenische preparaten, hebben dezelfde sterkte.

De beide, volgens de Pharm. Ned. Ed. V., gemaakte infusa bevatten nml. een practisch gelijk aantal katteneenheden. Het kleine verschil van 0,05 is zoo gering, dat we deze waarden als gelijk mogen beschouwen.

Beide bolpoeders waren gemaakt van bollen die, hoewel onderling verschillend, tot dezelfde partij behoorden. Dit wijst er



op dat, in het algemeen, bollen van een zelfde oogst een gelijke sterkte aan werkzame bestanddeelen hebben. Bovendien maakt het ons zonder meer mogelijk de verschillende, eerstgenoemde infusa te vergelijken met de andere galenische preparaten.

Hiervan neemt de tinctuur, door percolatie bereid, de eerste plaats in. Hier is dus de meest volledige extractie bereikt, in ieder geval het meest werkzame extract. Dit is, gezien de bereidingsmethode, niet zoo verwonderlijk, daar hier geen schadelijke temperatuursinvloed is en een extractiemiddel gebruikt wordt waarin de werkzame bestanddeelen goed oplossen.

Dit is waarschijnlijk ook de oorzaak van de geringere werkzaamheid van de, in sterkte daarop volgende preparaten: het acetum met 7,23 K.E. en het fluïd extract met 7,10 K.E. Bij het acetum is eveneens geen schadelijke temperatuursinvloed doch een ander extractiemiddel; bij het extractum fluidum, het zelfde extractiemiddel doch een schadelijke temperatuursinvloed gedurende het indampen van het napercolaat.

Geheel overeenstemmende met deze redeneering zijn de katteneenheden van het droog extract lager. Hier is eveneens een ongunstige werking op de werkzame bestanddeelen tengevolge van het indampen. De percolatiemethode wint het hier echter nog van de maceratiemethode.

Op de vijfde plaats komt het infuus, zelfs al zou, in plaats van de Nederlandsche, de Amerikaansche of Zwitsersche methode, met onderling practisch gelijke aantal K.E., worden gekozen. Hier valt de nadruk op het minder juiste extractiemiddel nml. het water, tegenover de verdunde alcohol der andere galenische preparaten.

Dat de Nederlandsche methode een lager aantal katteneenheden oplevert, is een bewijs voor de, in het begin van dit hoofdstuk reeds geuite veronderstelling, dat de beide andere infundeeringsmethoden veel gunstiger werken ten opzichte van de glycosiden.

Als laatste en minst werkzame preparaat komt dan de tinctuur, welke door maceratie bereid werd. Hier moet waarschijnlijk in de, betrekkelijk grove, extractie-methode, gevoegd bij de ongunstige verhouding grondstof: extractiemiddel (1:5), de oorzaak van deze geringe werkzaamheid gezocht worden.

Resumeerende kunnen we dus zeggen, dat voor de bereiding van galenische preparaten uit het gestabiliseerde poeder van



Bulbus *Bowieae volubilis* de volgende regelen kunnen gelden:

**Voor de bereiding moet gebruik gemaakt worden van de percolatiemethode; als extractiemiddel dient spiritus dilutus aangewend te worden in de verhouding 1:10; indampen of verhitting dient zooveel mogelijk vermeden te worden.**

Hieraan voldoen voornamelijk, behalve de reeds genoemde tinctuur, het fluïdextract en het acetum. We kunnen hierbij het vermoeden uitspreken, dat een fluïdextract, door re-percolatie koud bereid, waarschijnlijk een evengroote, wellicht grootere werkzaamheid zal vertoonen dan de hier genoemde preparaten.

Het acetum voldoet in enkele opzichten niet aan deze regelen, hoewel het met zijn, op een na hoogste aantal katten-eenheden een waardevol preparaat is. Het is niet door percoleeren bereid en evenmin met spiritus dilutus.

Daar het evenals de tinctuur, door maceratie bereid wordt, kan hier alleen het verschil in extractiemiddel niet het groote verschil in werkzaamheid verklaren. Waarschijnlijk spelen andere invloeden hier een rol. Het zou dan ook zeker aanbeveling verdienen het preparaat „acetum” eens in het algemeen aan een nadere studie te onderwerpen.

We kunnen verder afleiden uit de resultaten, voortvloeiende uit de verschillende bereidingswijzen, dat de temperatuursinvloed of juist gezegd het indampen de grootste rol speelt bij de verlaging der werkzaamheid. Bij het indampen, zelfs al geschiedt dit in vacuum, zullen milieuveranderingen optreden b.v. door verhooging van de concentratie der onvermijdelijk aanwezige plantenzuren, welke voorwaarden scheppen voor een ontleding van de werkzame bestanddeelen. (hydrolyse).

Pietrowsky (37) merkte hieromtrent niet ten onrechte op: „Wenn man die Methoden der Pharmacopaea zur Herstellung solcher narkotischer Extracte etwas kritisch betrachtet, musz man sagen, dasz sie zwar geeignet sind Apothekenschöne Präparate zu liefern, aber leider auch ebenso geeignet, die eigentliche wirksamen Inhaltstoffe, die labilen Alkalöide, Glycoside etc. chemisch kurz und klein zu schlagen. Dies ist nicht zu verwunderen, denn die vier gefährlichsten Faktoren solcher Zubereitungen sind dabei unvermeidlich, nämlich: Wasser, Luft, Hitze und Zeit”.

Hoewel deze redeneering natuurlijk niet voor alle gale-

nische grondstoffen geldt, mogen we toch zeker aandringen, aan de hand van deze verhandeling, op een critischer bestudeering en meer overleg bij het opnemen van de verschillende preparaten en hun bereidingsmethoden.

Juist bij de Scillapreparaten, waarbij we redelijkerwijs een analogie mogen verwachten, komt het gemis aan dit streven tot uiting. Opname van een tinctuur, welke door maceratie (1:5) wordt bereid, zal, gezien het bovenvermelde, beteekenen, wellicht het minst werkzame preparaat te hebben opgenomen.

Het zal zeker de moeite waard zijn een soortgelijk onderzoek uit te strekken over de Scilla- en de Digitalis-preparaten. Mocht dan eveneens een dergelijk resultaat naar voren komen, dan kunnen we met recht een herziening eischen van veel, wat steeds zonder meer werd overgenomen en kunnen we een begin maken met het opruimen van vele beletselen, welke zeker mede gemaakt hebben, dat de Galenica, als wetenschap, niet die erkenning heeft gekregen waar ze, bij een ernstiger bestudeering van den kant harer beoefenaren, het volste recht op had.

---





## SAMENVATTING

Na een overzicht gegeven te hebben van de litteratuur en een korte beschrijving van de morphologie en anatomie van **Bowiea volubilis**, volgt het onderzoek omtrent de pharmacologische eigenschappen van de bollen dezer plant.

Allereerst is vastgesteld, dat de bollen een werkzaamheid op het kikkerhart vertoonen. Worden de bollen gedroogd, dan blijkt na droging de werkzaamheid met ongeveer de helft verminderd te zijn. De ijkingsmethode hiervoor toegepast is afzonderlijk beschreven en toegelicht. Het gelukt, door een stabilisatie gedurende vijf minuten in den damp van kokenden alcohol, de werkzaamheid van de bollen volledig te behouden, ook na hierop volgende droging bij 45° C. Hierdoor wordt dan, na poederen, een uitstekende grondstof verkregen voor de te bereiden galenische preparaten. Deze zijn alle bereid en onderzocht op hun werkzaamheid, terwijl voor sommige dezer preparaten, verschillende bereidingsmethoden met elkaar zijn vergeleken.

Het blijkt, dat het werkzaamste preparaat een tinctuur, door percolatie (1:10) bereid, is. Het acetum en het extractum fluidum volgen hierop, met slechts een gering onderling verschil in sterkte. Het extractum siccum, door percolatie bereid, komt in sterkte hierna, terwijl dit extract, door maceratie bereid, en de tinctuur, door maceratie bereid, de rij sluiten met de minste werkzaamheid.

Bij vergelijking van de infundeeringsmethoden blijken de methoden der Amerikaansche en Zwitsersche Pharmacopee tot betere resultaten te voeren dan de methode der Nederlandsche Pharmacopee.

---







22. Wojahn . . . . . Einf. Galen. Pharmazie.
  23. Golaz . . . . . Schweiz. Apoth. Zeit. 61 127-130.
  24. v. Dorssen . . . . . Dissertatie Utrecht.
  25. Perrot-Goris. . . . . Bull. de Scienc. Pharmacol. 1909 XVI 381.
  26. Bourquelot-Hérissey. . . . . Journ. Ph. Ch. 1911 III 147.
  27. Arnould-Goris . . . . . Bull. de Scienc. Pharmacol. 1909 XVI 381
  28. Goris-Liot. . . . . Pharmacie Galénique blz. 181.
  29. Perrot-Goris. . . . . Bull. de Sci. Pharmacol. 1935 513-520.
  30. v. d. Wielen . . . . . Pharmac. Weekblad 1916 blz. 437.
  31. v. Urk . . . . . Pharmac. Weekblad 56 1301-1303.
  32. Hoekstra. . . . . Dissertatie Utrecht.
  33. v. d. Wielen . . . . . Commentaar op de Ned. Pharmacopee  
Deel I blz. 452.
  34. Eugen Dieterich . . . . . Neues Pharm. Manual 1909 blz. 167.
  35. v. d. Wielen . . . . . Commentaar op de Ned. Pharmacopee  
Deel II blz. 455.
  36. Eschenbrenner u. Gärtner. Pharm. Zeitung 1933 blz. 160.
  37. Pietrowsky . . . . . Klinische Wochenschrift 1922 p. 1890.
-

# STELLINGEN

## I

De door Jaretsky gevolgde isolatiemethode ter afzondering van de zuivere glycosiden van *Bowiea volubilis* is niet volledig.

## II

Het zou aanbeveling verdienen de stabilisatiemethode toe te passen op *Folia Digitalis*, *Bulbus Scillae* en andere daarvoor in aanmerking komende simplicia in verschen toestand.

## III

Het acetum dient, uit het oogpunt van galenisch preparaat, aan een nader onderzoek onderworpen te worden.

## IV

De bewering van Paul en Rühl, dat geen verbindingen in vitro van coffeine of theobromine en salicylzuur geïsoleerd kunnen worden, is onjuist.

(Arch. d. Pharm. 1940 299).

## V

De gehaltebepaling van vitamine A in levertraan volgens het Supplement I op de Nederlandsche Pharmacopee Ed. V. is waardeloos.

## VI

Het is gewenscht dat de Pharmacopee bij Novocaine de azokleurstofreactie opneemt ter onderscheiding van Cocaïne.

## VII

De toevoeging van *Spiritus Lavandulae* aan de *Liquor arsenicalis Fowleri* van de Nederlandsche Pharmacopee Ed. V. is onjuist.

## VIII

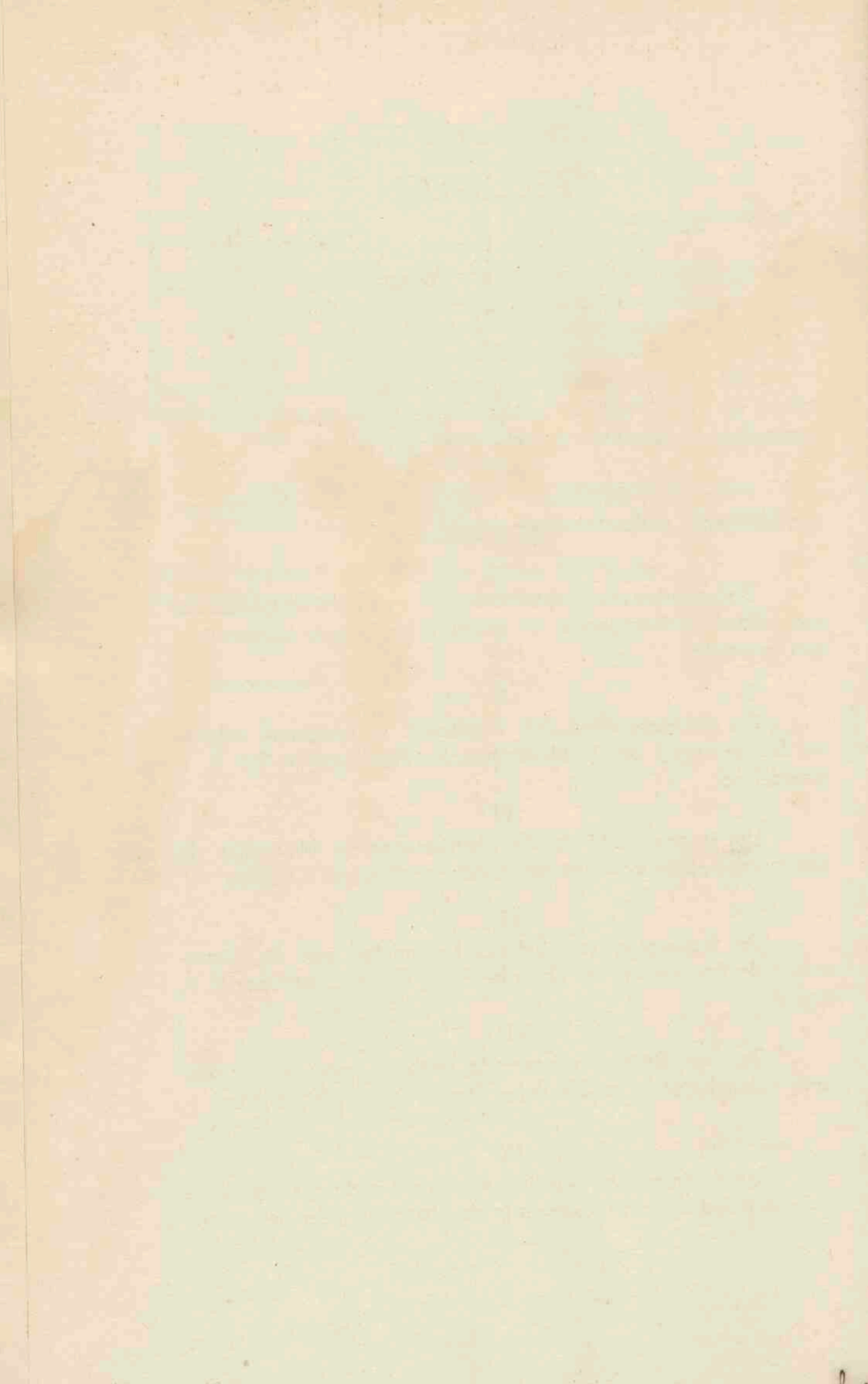
De door Reimers uitgewerkte methode voor de quantitative jodiumbepaling in *Glandulae Thyreoidiae* is niet volledig.

(Zeitschr. für Analyt. Chemie 1940 118 399).

## IX

Een theoretisch en practisch onderricht in de pharmacologie ware voor het doctoraal examen in de pharmacie zeer gewenscht.

---













D  
ut  
19