



Analýza látek v historických pozůstatcích léčiv z muzejních sbírek

Karel Nesměrák

Katedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova

Studium chemického složení předmětů zachovaných v muzejních sbírkách metodami analytické chemie může poskytnout zajímavé poznatky umožňující lepší pochopení účelu těchto artefaktů. Rozšiřují se tak informace o technickém umu a vědomostech našich předků. V příspěvku je podán výběr z prací věnujících se analýze historických pozůstatků léčiv, datovaných od nejstarších dob do 20. století. Jsou ukázány čtyři hlavní motivy vedoucí k takovým analýzám a jejich využití pro historii farmacie.

Klíčová slova: analytická chemie, degradace, farmaceutická historie, léčivé přípravky.

Analysis of substances in historical pharmaceutical relics from museum collections

Research on the chemical composition of objects preserved in museum collections using methods of analytical chemistry could provide an interesting picture to better understanding the purpose of those relics. Thus, information on the technical skills and knowledge of our ancestors is expanding. The paper presents a selection of works devoted to the analysis of historical pharmaceutical relics, dated from the earliest times to the 20th century. Four main themes leading to such analyses and their application in the history of pharmacy are shown.

Key words: analytical chemistry, degradation, history of pharmacy, medical formulations.

Historii farmacie lze poznávat nejen z dochovaných památek písemných (lékopisy, receptáře) či výrobních a uskladňovacích pomůcek (přístro-

je, stojatky, mobiliář lékáren), ale i z vlastního předmětu zájmu farmacie – zachovaných léčiv a léčivých přípravků. Analýza takových historických

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: RNDr. Karel Nesměrák, Ph.D., nesmerak@natur.cuni.cz
Katedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova
Hlavova 8, 128 43 Praha 2

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2017; 13(4e): e46–e52
Článek přijat redakcí: 18. 9. 2017
Článek přijat k publikaci: 18. 10. 2017



pozůstatků farmak je zajímavou aplikační oblastí analytické chemie, respektive její subdisciplíny archeologické chemie (1). V tomto sdělení bych rád seznámil s některými výsledky dosaženými na tomto poli jak v zahraničí, tak v naší laboratoři na Katedře analytické chemie Přírodovědecké fakulty (PřF) UK. Kompletní přehled dosud publikovaných výsledků nalezne čtenář v našem přehledovém článku (2).

Analýza motivovaná zvědavostí

Počátky chemické (a později instrumentální) analýzy historických objektů spadají už do konce 18. století, nicméně správných výsledků bylo možné dosáhnout až po dostatečném rozvoji analytické chemie během století následujícího. První analýzou historického pozůstatku léčiva je patrně analýza třiceti dvou vzorků staroegyptských kosmetických přípravků na oči, vedená dobovou fascinací starým Egyptem, kterou provedl Xaver Fischer roku 1892 (3). Pozdější navazující práce ukázaly, že tyto přípravky, používané už z dob protodynastického Egypta (asi 3 200 př. Kr.), mohly mít – bezděčně, protože o mechanismu jejich účinku neměli tehdejší lidé ani potuchy – léčivé účinky. Přípravky, označované arabským názvem *kohl* (كحل), připravované mísením práškových černých minerálů s tukem, byly nanášeny na obočí a řasy nebo jimi byla vytvářena silná linka kolem očí (tzv. Horovo oko). Analýzou bylo zjištěno, že jako minerály byly nejčastěji používány galenit (PbS), stibnit (Sb_2S_3), pyroluzit (MnO_2) a další. Stopová množství kovových iontů, obsažených v kohlu, mohla vést k ochraně před očními bakteriálními infekcemi, které jsou na Blízkém východě dodnes časté (4). Dalším příkladem náhodného odhalení farmaceutické praxe starých civilizací mohou být výsledky analýzy červeně zbarvených lidských kostí, objevených při archeologických vykopávkách v Kumránu (5). V ostatcích,

datovaných do 2. stol. př. Kr., byl nalezen alizarin, pocházející z častého požívání mořeny barvířské (*Rubia tinctorum*), jako léčiva proti úkladům ďábla (tento zvyk byl popsán v dotčené oblasti ještě ve 20. století). Je tedy patrné, že i „pouhé“ uspokojení zvědavosti o složení historického artefaktu může přinést nové informace k historii léčiv.

Podklady pro historiografii

Nejednoznačně použité názvosloví látek či nejasné vyjadřování mohou značně znesnadnit správné pochopení dobové farmaceutické literatury. Historicky správná interpretace těchto textů však může být podpořena analýzou zachovaných přípravků, případně i jejich rekonstrukcí na základě historického předpisu a následnou analýzou produktu (což je jeden z trendů v historii chemie (6, 7)). Proto Friedrich Dobler v 50. letech 20. století připravil a následně analyzoval řadu iatrochemických přípravků podle Paracelsových předpisů, a zjistil, že mnohé z nich jsou opravdu terapeuticky účinné (8). Dále prokázal, že vínan antimonylo-draselný (*Tartarus emeticus*) byl připraven již Paracelsem, a nikoliv jak se běžně uvádí, až ve druhé polovině 17. století (9). Iatrochemickými přípravky se zabývala i skupina německého historika farmacie Wolfganga Schneidera. Simultánní analýza historických pozůstatků léčiv a nově zhotovených přípravků podle původních receptur (při striktním zachování experimentálních podmínek, například používáním měděných kotlíků namísto skleněných baněk) poskytla řadu informací k lepšímu pochopení vývoje iatrochemie v dějinách. Schneider pak výsledky shrnul v monografii (10). Obdobný přístup zvolili Saliu a kol. (11), kteří pomocí kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí analyzovali zbytky polotuhých lékových forem (*Unguentum althaeae*, *Oxymel simplex*, *Ung. pro igne*, *Ung. colophoniae*, *Ung. populeon*, *Ung. rosa-*



tum) z 18. století, zachovaných v Aboca Museum (Itálie) a lékárně kláštera Real Cartuja de Valldemossa (Španělsko). Porovnáním s nově zhotovenými přípravky podle dobových receptur potvrdili složení vzorků a použití olivového oleje a vepřového sádla v masťových základech.

Motivem pro analýzu historických léčiv může být i hlubší a pravdivější vhled do dobové praxe. Na rozdíl od lékopisů a receptářů, které neměly v minulosti tak normativní charakter jako dnes, může analýza historického léčiva ukázat reálné složení přípravků, nebo odhalit možné omyly při jejich přípravě či přímo falšování v minulosti. Příkladem mohou být výsledky analýzy léčivých látek ze sbírky dobové *materia medica*, obsahující více než 570 substancí, shromážděné na počátku 18. století Giovannim Franciscem Viagnim, která se prakticky intaktní dochovala v Queens' College v Oxfordu. Pomocí plynové chromatografie ve spojení s hmotnostní detekcí (GC-MS) bylo možné v porovnání se současnými materiály určit správné zařazení vzorků pryskyřic a balzámů (12). Jedním z ceněných léčiv (nejen) barokní *materia medica*, které je dnes zcela obsoletní, byla egyptská mumie (*Mumia vera aegyptica*), považovaná za všemocnou panaceu. Lukrativní zboží bylo ale vzhledem k obtížnosti jeho získávání často předmětem falšování. Scholz-Böttcherová a kol. (13) pomocí GC-MS prokázali autentičnost zbytku mumie uchovávané v dřevěné stojatce z 18. století v Deutsches Apotheken Museum (Heidelberg). Podle nalezených organických látek (mastné kyseliny a jejich estery, terpeny, triterpenoidy, *n*-alkany, *n*-alkeny) je vzhledem k jejich výskytu v mumiích prozkoumaných v rámci archeologických vykopávek pravděpodobné, že analyzovaný materiál pochází skutečně z Egypta z doby ptolemaiovské (323–30 př. Kr.).

Dalším motivem ve zmíněném směru je zjištění složení léčivého přípravku, pokud není známa původní receptura. To se týká zejména

tzv. patentních léčiv, oblíbených na konci 19. století především v USA, jejichž složení bylo utajováno jako obchodní tajemství. Diefenbach a kol. (14) pomocí rentgenové fluorescenční spektroskopie stanovili prvkové složení 25 vzorků patentních léčiv (ve formě tablet) z konce 19. století. U některých zjistili množství kovů odpovídající dnes oblíbeným potravinovým doplňkům a odhadli, že by mohly být pro zdraví i příznivé. U sedmi vzorků naopak stanovili zdraví nebezpečné vyšší koncentrace arsenu a rtuti.

Podobně užitečnou je analýza objektů nalezených při archeologických vykopávkách. Příkladem může být analýza zbytků léčiv v jedinečně dochované bronzové nádobce, sestávající ze čtyř vzájemně spojených částí, datované do prvního století, provedená Staceyem (15). Pomocí multianalytického přístupu (GC-MS, rentgenová fluorescence, Ramanova spektroskopie) identifikoval jednotlivé ingredience mastí uchovávaných v nádobce, včetně tzv. punského vosku. Podobně se, kombinací výsledků analýzy se znalostmi z mineralogie a farmakognosie, podařilo Giachi a kol. (16) identifikovat složky malých čočkovitých tablet zachovaných v cínové pyxidě objevené ve vraku lodi, která se potopila ve 2. století př. Kr. v zálivu Barrati (Itálie). Pomocí skenovací elektronové mikroskopie, infračervené spektrometrie, rentgenové difrakce a GC-MS identifikovali ve vzorku minerály hydrozincit ($\text{Zn}_5(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_6$) a smithsonit (ZnCO_3), dále škrob, živočišný a rostlinný tuk a borovicovou pryskyřici, podle nichž se jednalo o oftalmologický přípravek, určený k aplikaci pod oční víčko. Svoji interpretaci podporují autoři i filologickým postřehem: dodnes používané latinské pojmenování *collyrium* je odvozeno z řeckého slova κολλύρα, původně znamenajícího „malý okrouhlý bochníček“.



Bezpečnost muzejních sbírek

V souvislosti s uchováváním historických pozůstatků léčiv se rovněž ukázalo, že analýza jejich složení může napomoci jak bezpečnosti muzejních sbírek, tak přispět k lepšímu a delšímu uchování příslušného artefaktu. Řada historických vzorků léčiv patří mezi vysoce toxické, radioaktivní, výbušné, nebo i jinak nebezpečné látky. Problematice se detailně věnoval Kondratas (17), a navrhl postup pro identifikaci a následné rozhodnutí v kterých případech je třeba porušit zásadu historičnosti a příslušnou substanci raději předat k likvidaci a případně ji v nádobě nahradit vzhledově podobnou látkou.

Dlouhodobá stabilita chemických látek

Motivem pro analýzu historických pozůstatků léčiv je také možnost studia stability chemických látek v dlouhém časovém úseku a identifikace jejich případných degradačních produktů. Získané informace mohou být užitečné i pro fyzikální chemii nebo pro restaurátorské účely.

Tomuto směru jsme se dosud mimo jiné věnovali v naší laboratoři na Katedře analytické chemie PŘF UK. Ve sbírkách naší katedry se totiž dochovaly některé léčivé přípravky shromážděné významným představitelem analytické chemie léčiv prof. Oldřichem Tomíčkem (1891–1953). Další historické pozůstatky léčiv jsme získali ve spolupráci s Českým farmaceutickým muzeem v Kuksu. Nejstarším námi analyzovaným vzorkem byla substance santoninu z roku 1918 (obr. 1), v níž nebyly metodou plynové chromatografie s tandemovou hmotností detekcí (GC-MS/MS) nalezeny žádné rozkladné produkty či nečistoty a byla potvrzena totožnost substance. Titrací bylo nalezeno $104 \pm 4\%$ santoninu, což obě vyhovuje ustanovení dobových lékopisů.

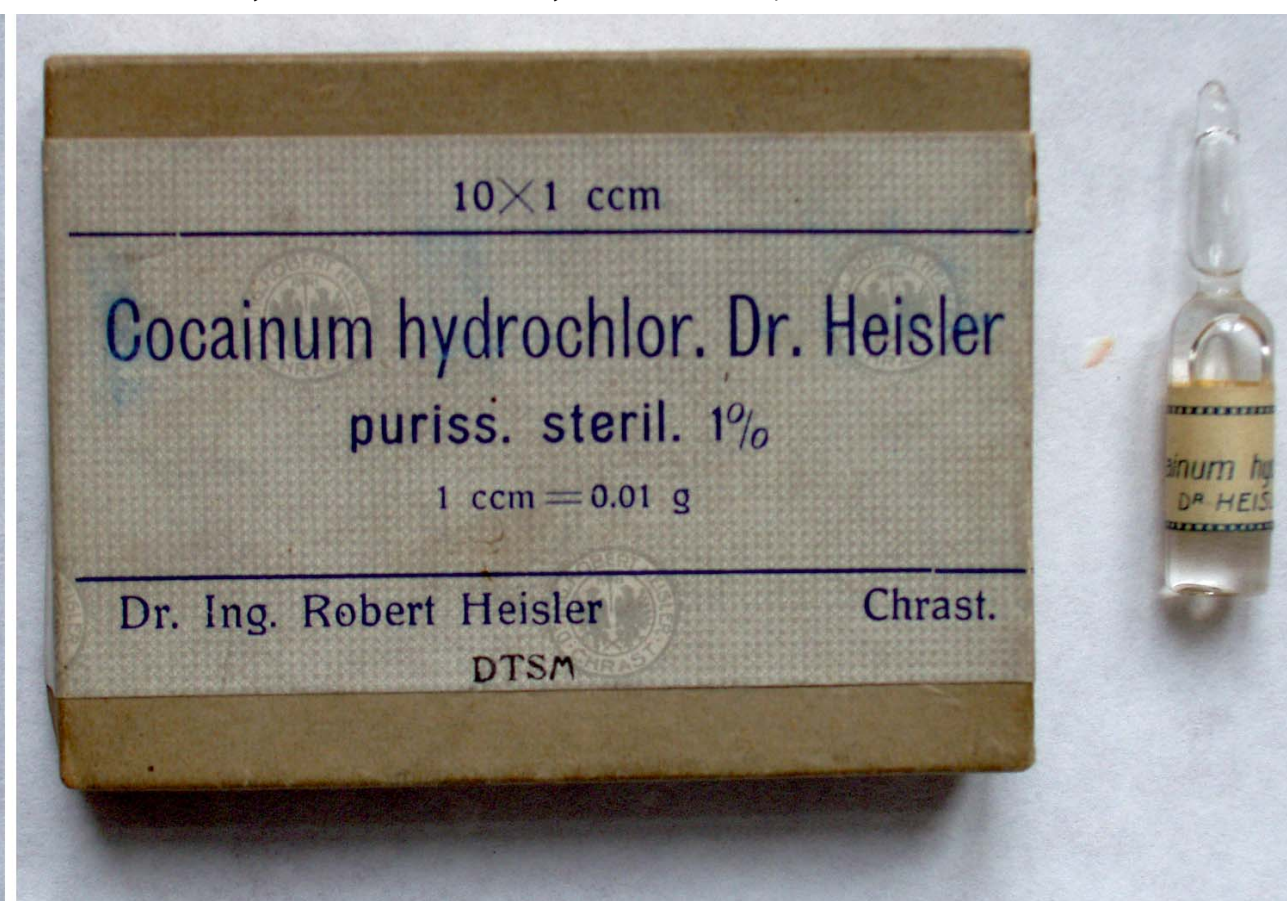
Obr. 1. Obal analyzované substance santoninu z roku 1918



Mnohem zajímavějšími vzorky v tomto směru se však ukázaly ampulky s injekčními roztoky, protože se dá předpokládat, že obsažený roztok byl svědomitě připraven (dodržení předpisu) a byl prakticky hermeticky oddělen od okolního prostoru na celá desetiletí. Tak při analýze injekčního roztoku heroinu z roku 1933 (5 mg/ml, vyroben Istituto Chimico Farmaceutico Militare, Itálie; obr. 2) bylo pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí (HPLC-MS/MS) po 75 letech od výroby nalezeno 96,1 % morfinu, který vznikl deacetylací heroinu, a 3,9 % kodeinu, pocházejícího pravděpodobně z nečistot přítomných v přípravku od

jeho výroby (18). Dlouhodobou stabilitu morfinu potvrdily i analýzy tablet Diolan (0,01, 0,015 a 0,08 g ethylmorfin hydrochloridu/tbl.) vyrobených mezi lety 1939–1945 Spolkem pro chemickou a hutní výrobu, v nichž nebyly pomocí GC-MS/MS nalezeny žádné rozkladné produkty či nečistoty a byla potvrzena totožnost i obsah substance. To potvrzuje skutečnosti popsané v literatuře, totiž že deacetylace heroinu na morfin probíhá v jeho roztocích velmi rychle s poločasem menším než 14 dní. Naopak u morfinu byla v literatuře prokázána jeho dlouhodobá stabilita, před naším měřením bylo stáří nejstarších studovaných vzorků 37 let.

Obr. 2. Obaly analyzovaných injekčních roztoků heroinu z roku 1933 (vlevo) a kokainu vyrobeného mezi lety 1932–1938 (vpravo)





Pro analýzu dvou injekčních roztoků chininu, starých 77 a 79 let, jsme využili HPLC-MS/MS (19). Deklarovaný obsah chininu se snížil o 8 % u vzorku starého 77 let a o 13 % u vzorku starého 79 let. V obou případech jsme jako degradační produkt identifikovali chinotoxin. Taková degradace dosud nebyla v literatuře popsána.

Dosud nejširší spektrum degradačních produktů jsme našli při analýze 1% injekčního roztoku kokainu vyrobeného mezi lety 1932–1938 firmou Robert Heisler (obr. 2). Pomocí HPLC-MS/MS bylo stanoveno 26,9 % původního kokainu a dále produkty jeho rozpadu: 31,5 % benzoylekgoninu, 17,4 % ekgoninu a 24,2 % methylester ekgoninu (18).

Z výsledků uvedených měření vyplývá, že stabilita relativně složitých organických molekul léčivých látek může být poměrně rozdílná. Závisí samozřejmě na reaktivitě dané molekuly, použité lékové formě, a v neposlední řadě i na podmínkách uložení daného přípravku. V této souvislosti je vhodné zmínit, že na základě studia stability devíti léčivých přípravků ve stáří 28 až 40 let navrhuje Cantrell a kol. (20) uvažovat o možném prodloužení expiračních dob těch léčivých přípravků, jejichž účinné látky

vykazují dlouhodobou stabilitu. To by sice mohlo vést k jistým ekonomickým úsporám, ale na druhé straně by takové dlouhodobé skladování vyžadovalo zajištění stabilních podmínek pro úschovu přípravků a nutnost jejich průběžné kontroly.

Závěr a výhled

Z uvedeného přehledu je patrný přínos analýzy historických pozůstatků léčiv jak pro historii farmacie, tak i pro jiné účely. Zároveň je patrné, že je třeba zachovávat nejen obaly léčiv, ale i jejich obsah (pokud je to z bezpečnostního hlediska možné), aby nedocházelo k ztrátám nenahraditelného materiálu. Naše laboratoř se nyní mimo jiné zaměřuje na analýzy substancí a léčivých přípravků z unikátně dochované barokní kapucínské lékárny z pražských Hradčan, které jsou díky jedinečnému osudu lékárny od roku 1820 nedotčeny lidskou rukou (21).

Na konci si dovoluji vyslovit prosbu k laskavému čtenáři: pokud vlastní zbytné historické pozůstatky léčiv, bude mu naše laboratoř vděčna za jejich darování.

LITERATURA

1. Price TD, Burton JH. An Introduction to Archaeological Chemistry. New York: Springer 2011: 311 p.
2. Nesměrák K, Kudláček K, Babica J. Analytical chemistry studying historical pharmaceuticals and health care formulations. Monatsh. Chem. 2017; 148: 1557–1568.
3. Fischer X. Die chemische Zusammensetzung altägyptischer Augenschminken. Arch. Pharm. 1892; 230: 9–38.
4. Mahmood ZA, Azhar I, Ahmed SW. Kohl use in antiquity, effects on the eye. In: Wexler P. (ed.) History of Toxicology and Environmental Health. Volume II, Toxicology in Antiquity. Amsterdam: Academic Press 2015: 68–78.
5. Steckoll SH, Goffer Z, Haas N, Nathan H. Red stained bones from Qumran. Nature 1971; 231: 469–470.
6. Fors H, Principe LM, Sibum HO. From the library to the laboratory and back again. Experiment as a tool for historians of science. Ambix 2016; 63: 85–97.
7. Chalupa R, Nesměrák K. Johann Wolfgang von Goethe a chemie. Chem. Listy 2017; 111: 673–680.
8. Dobler F. Die Tinctura in der Geschichte der Pharmazie. Pharm. Acta Helv. 1958; 33: 765–796.
9. Dobler F. Die chemische Arzneibereitung bei Theophrastus Paracelsus am Beispiel seiner Antimonpräparate. Pharm. Acta Helv. 1957; 32: 226–252.
10. Schneider W. Geschichte der pharmazeutischen Chemie. Weinheim: Chemie, 1972: 376 s.
11. Saliu F, Modugno F, Orlandi M, Colombini MP. HPLC-APCI-MS analysis of triacylglycerols (TAGs) in historical pharmaceutical ointments from the eighteenth century. Anal. Bioanal. Chem. 2011; 401: 1785–1800.



12. Steigenberger G, Herm C. Natural resins and balsams from an eighteenth-century pharmaceutical collection analysed by gas chromatography/mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011; 401: 1771–1784.
13. Scholz-Böttcher BM, Nissenbaum A, Rullkötter J. An 18th century medication “Mumia vera aegyptica” – Fake or authentic? *Org. Geochem.* 2013; 65: 1–18.
14. Diefenbach A, Garshott D, MacDonald E, Sanday T, Maurice S, Fahey M, Benvenuto MA. Examination of a selection of the patent medicines and nostrums at the Henry Ford Museum via energy dispersive X-ray fluorescence spectrometry. *ACS Symp. Ser.* 2014; 1159: 87–97.
15. Stacey RJ. The composition of some Roman medicines: evidence for Pliny’s Punic wax? *Anal. Bioanal. Chem.* 2011; 401: 1749–1759.
16. Giachi G, Pallecchi P, Romualdi A, Ribechini E, Lucejko JJ, Colombini MP, Lippi MM. In-

gredients of a 2,000-y-old medicine revealed by chemical, mineralogical, and botanical investigations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013; 110: 1193–1196.

17. Kondratas R. The preservation and disposition of hazardous substances and controlled drugs in museum collections. *Caduceus* 1991; 7: 55–62.

18. Nesměrák K, Štícha M, Čvančarová M. HPLC/MS analysis of historical pharmaceutical preparations of heroin and cocaine. *Anal. Lett.* 2010; 43: 2572–2581.

19. Kudláček K, Nesměrák K, Štícha M, Kozlík P, Babica J. Historical injection solutions of quinine analyzed by HPLC/MS. *Monatsh. Chem.* 2017; 148: 1613–1618.

20. Cantrell L, Suchard JR, Wu A, Gerona RR. Stability of active ingredients in long-expired prescription medications. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1685–1687.

21. Nesměrák K, Kunešová J. Farmaceutická historie kapucínského kláštera v Praze na Hradčanech. Část I. Klášterní lékárna. *Ces. Slov. Farm.* 2015; 64: 79–94.