

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

---

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Eva Janoušková

Analýza složení pozůstatků anorganických  
farmak z 18. století

Analysis of composition of residues of inorganic  
pharmaceuticals from the 18th century

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Karel Nesměrák, Ph.D.

Praha 2023

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

Praha, 16. května 2023

Eva Janoušková

## Abstrakt

V této bakalářské práci bylo analyzováno šestnáct vzorků anorganických farmak z 18. století pomocí spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem, atomové absorpční spektrometrie, atomové emisní spektrometrie, UV/VIS spektrometrie, kapilární zónové elektroforézy, titrací a gravimetrických stanovení. Analýza potvrdila, že složení čtrnácti analyzovaných vzorků odpovídá latinským signaturám na příslušných barokních stojátkách, avšak ve dvou případech bylo prokázáno, že se jedná o látky zcela odlišné. Každý ze vzorků, s výjimkou jednoho, obsahoval poměrně vysoké množství nečistot. Tyto nečistoty pomohly určit, zda je daný vzorek původem minerál běžně se vyskytující v přírodě anebo produkt chemické reakce.

**Klíčová slova:** dějiny farmacie, ICP-MS, F-AAS, F-AES, UV/VIS spektrometrie, historická léčiva

## Abstract

In this bachelor thesis, sixteen samples of inorganic pharmaceuticals from the 18th century were analyzed by inductively coupled plasma mass spectrometry, atomic absorption spectrometry, atomic emission spectrometry, UV/VIS spectrometry, capillary zone electrophoresis, titrations, and gravimetric analysis. The analysis confirmed that the composition of fourteen of the analyzed samples corresponded with their respective Latin inscriptions on the apothecary jars, while two of the samples proved to be a completely different substance. All samples, except for one, contained a relatively high number of impurities. These impurities helped determine if the source of the sample was a mineral commonly occurring in nature or a chemical reaction.

**Keywords:** History of pharmacy, ICP-MS, F-AAS, F-AES, UV/VIS spectrometry, historical pharmaceuticals

## Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce doc. RNDr. Karlu Nesměrákovi, Ph.D. za jeho odborné vedení a cenné rady při sepisování této práce. Také mu děkuji za laskavý přístup, ochotu a vstřícnost.

Dále bych chtěla poděkovat RNDr. Václavu Červenému, Ph.D. a RNDr. Jakubu Hraničkovi Ph.D. za pomoc s měřeními a věcné připomínky k vyhodnocení dat. Poděkování patří též Mgr. Alici Šimonové.

## Obsah

1	Cíl práce .....	6
2	Teoretická část.....	7
2.1	Anorganické látky v historii farmacie .....	7
2.2	Analýza historických pozůstatků anorganických farmak .....	10
2.3	Historický kontext analyzovaných vzorků .....	10
2.3.1	Původ analyzovaných vzorků.....	10
2.3.2	Hliník a jeho využití ve farmacii .....	11
2.3.3	Měď a její využití ve farmacii .....	12
2.3.4	Olovo ve farmacii.....	13
2.3.5	Zinek a jeho využití ve farmacii.....	14
2.3.6	Železo a jeho využití ve farmacii .....	15
3	Experimentální část .....	17
3.1	Popis vzorků.....	17
3.2	Chemikálie .....	19
3.3	Metodika měření a zpracování dat.....	20
3.3.1	Hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem.....	20
3.3.2	Atomová absorpční spektrometrie.....	21
3.3.3	Atomová emisní spektrometrie.....	22
3.3.4	UV/VIS spektrometrie.....	23
3.3.5	Titrační stanovení.....	24
3.3.6	Kapilární zónová elektroforéza .....	25
3.3.7	Stanovení rozpustnosti .....	27
3.3.8	Stanovení krystalové vody .....	27
4	Výsledky a diskuse.....	28
4.1	Stanovení aktuálního složení analyzovaných vzorků .....	28
4.1.1	Prvkové složení analyzovaných vzorků.....	28
4.1.2	Anionty zastoupené v analyzovaných vzorcích.....	32
4.1.3	Stanovení rozpustnosti a krystalové vody v analyzovaných vzorcích .....	33
4.2	Diskuse.....	33
4.2.1	Vzorky s obsahem boru .....	34
4.2.2	Vzorky s obsahem draslíku .....	34
4.2.3	Vzorky s obsahem hliníku.....	34
4.2.4	Vzorky s obsahem mědi .....	35
4.2.5	Vzorky s obsahem olova .....	35
4.2.6	Vzorky s obsahem zinku .....	36
4.2.7	Vzorky s obsahem železa .....	37
5	Závěr .....	39
	Literatura .....	40

# 1 Cíl práce

Cílem této bakalářské práce bylo provést analýzu šestnácti vybraných pozůstatků anorganických farmak z 18. století, a to především pomocí spektrálních metod (hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem, atomová absorpční spektrometrie, atomová emisní spektrometrie, UV/VIS spektrometrie), titračních a gravimetrických stanovení a kapilární zónové elektroforézy. Následně byla získaná data porovnána se signaturami příslušných historických léčiv a byla zjišťována shoda údajného složení analyzovaných anorganických látek s jejich reálným obsahem. Cílem bylo též určit příměsi analyzovaných vzorků.

## 2 Teoretická část

### 2.1 Anorganické látky v historii farmacie

Od pradávna se chemické látky dělily podle svého původu na látky rostlinné, živočišné a minerální. Minerální látky, tvořené především anorganickými sloučeninami, byly využívány jako malířské pigmenty a léčiva již od starověku. Jedna z nejstarších dochovaných lékařských písemností, *Ebersův papyrus*, datovaný do období 1550 př. n. l., se zmiňuje o blahodárných účincích minerálního zinku při léčení očních zánětů anebo o využití rozdrceného galenitu (sulfidu olovnatého) k uvolnění cév [1]. Římský přírodovědec Plinius Starší (23–79 n. l.) ve svém rozsáhlém díle *Naturalis historia* z roku 77 n. l. hovoří o více než sedmdesáti minerálech využívaných pro lékařské účely a popisuje vlastnosti a správnou přípravu dobových léků, například ze síranu draselno-hlinitého či měďenky [2]. Jeho současník, řecký lékař Pedanius Dioscorides (asi 40–90 n. l.), ve své práci *De materia medica libri quinti* kromě bylinného lékařství též věnuje její část léčivým přípravkům vyrobeným z mnoha různých nerostů [3].

O vzhledu, výskytu a účincích mnoha nerostů, ať už skutečných nebo bájných, pojednávají středověké lapidáře. Svatý Albert Veliký (asi 1200–1280) byl jedním z nejvýznamnějších učenců své doby. Jeho dílo *De mineralibus et rebus metallicis* se skládá z pěti celků, přičemž druhým z nich je právě lapidář. Albert Veliký odmítal názor, že kameny neoplývají léčivými schopnostmi. V díle zmiňuje mnoho nerostů používaných k léčení; některé z nich jsou však mýtické, jiné nejsou minerály vůbec [4]. Mezi nejdůležitější lapidáře v Čechách dozajista patří *Lapidář rukopisu vodňanského* ze 14. století (avšak jeho jednotlivé části zřejmě vznikly v různých obdobích). Tento lapidář, popisující šedesát šest různých kamenů, přiřazuje mnoha z nich kouzelné a léčitelské schopnosti: jaspis má zastavovat krvácení, onyx utišovat žaludeční bolesti, chalcedon chránit před návaly hněvu a zaručit dobrý spánek [5].

Velký význam pro uplatnění anorganických látek v léčbě měla iatrochemie, odvětví alchymie snažící se o léčbu nemocí pomocí chemických sloučenin. Jedním z jejích hlavních představitelů byl Paracelsus, vlastním jménem Theophrastus von Hohenheim (1493–1541), který

se odklonil od používání řady bylinných léků [6,7]. Namísto nich volil léčiva anorganické povahy, především přípravky ze sloučenin rtuti. Léky připravené z tohoto kovu se podávaly nemocným už předtím, ale Paracelsus jejich použití rozšířil na léčbu syfilidy a edémů (vypozoroval, že fungovaly jako diuretikum). Při léčbě toxickými sloučeninami rtuti Paracelsus vždy zdůrazňoval důležitost správného dávkování. Mnoho anorganických léčivých přípravků, které využíval pro léčbu nemocných, připravoval pouze pomocí chemických reakcí.

Díky silící snaze o racionální a vědecký přístup začalo v druhé polovině 17. století postupně docházet k přehodnocování obsahu starých lapidářů a spisů jim podobných. Víra v kouzelné léčivé schopnosti některých drahokamů se pomalu ale jistě vytrácela, avšak mnoho minerálů i nadále představovalo základní sortiment všech lékáren [8]. Roku 1694 vznikla publikace *Histoire générale des drogues* Pierra Pometa (1658–1699), lékárníka francouzského krále Ludvíka XIV., která obsahuje jednu celou sekci týkající se minerálních léčivých přípravků. Ve své knize Pomet popisuje jejich původ, vlastnosti i jak rozeznat skutečná léčiva od nepravých [9,10].

V první polovině 18. století byla lidem známa již celá řada chemických sloučenin, ale různé formy jedné a téže sloučeniny byly někdy považovány za látky rozdílné [11]. Velké množství chemických léčiv dostupných v českých lékárnách dokládá *Dispensatorium medico-pharmaceuticum Pragense* z roku 1739. Barokní dispensatoria jsou dobovou obdobou současných lékopisů; kromě přehledu farmak samotných v nich lze nalézt přesné pracovní postupy, popisy používaných chemických nádob (nejčastěji nádoby ze skla, ale také nádoby z jílu ošetřené glazurou) a dalšího laboratorního náčiní. Lékárny si vyráběly většinu chemických sloučenin samy a byly proto dobře vybaveny. Běžnými léčivými přípravky barokního období byly především nejrůznější soli, léčiva připravená z kovů (hlavně ze rtuti, antimonu a železa), léčiva získaná z nejrůznějších nerostů anebo bylinné tinktury [11,12].

Latinské názvy chemických látek používané v 18. století vycházely především z jedné nebo více charakteristik daného preparátu [13]. První z nich bylo místo původu; často se můžeme setkat s obecnými termíny jako je *Sal Anglicum* neboli anglická sůl (jedná se o síran hořečnatý, získávaný z minerálních pramenů v anglickém Epsomu, známý také jako epsomská sůl). Další z významných charakteristik byla barva. Například pro červené a červenohnědé oxidy se vžilo označení *Crocus*, pocházející z řečtiny (κρόκος = šafrán). Kromě barev, složení nebo původu název též někdy odkazoval na postup přípravy, například *Mercurius praecipitatus albus* (bílý



srážený mercurius, tedy chlorid rtuťný) byl připravován vysrážením pomocí chloridu sodného, *Spiritus urinae* (amoniak) byl zas destilátem moči.

Některé anorganické sloučeniny měly v barokním období dvojí využití: sloužily jako lék a malířský pigment zároveň [14]. Napříč staletími byla barva mnoha sloučenin vnímána jako vlastnost, jež zesilovala jejich léčivé schopnosti. Například hematit (oxid železitý) je kámen červené barvy. Lidé v 17. století proto věřili, že pomáhá proti nemocem spojeným s „nerovnováhou krve“ (krev byla jednou ze čtyř základních tělesných šťáv a její údajná nerovnováha měla způsobovat mnohé zdravotní obtíže) [12]. Krom léčitelství byl hematit využíván k malování už od starověku [15]. Dalším příkladem této duality je kalomel, velmi oblíbený léčivý přípravek a zároveň příležitostně i bílý malířský pigment [16]. V renesanční Florencii malíři spadali do cechu lékařů a lékárníků, protože byli nuceni pigmenty kupovat v lékárnách; spojení těchto povolání dohromady bylo tudíž velmi praktické [17]. V barokním období v tomto ohledu nedošlo k mnoha změnám a lékárníci byli stále hlavními prodejci velkého množství malířských pigmentů [18].

Během první poloviny 19. století byl jedním z nejpoužívanějších anorganických léčivých přípravků kalomel (chlorid rtuťný) [19]. Byl uváděn jako léčivo s velkým množstvím kladných léčivých účinků. Měl léčit syfilidu, úplavici, bronchitidu, břišní tyfus, záněty, nevolnost a mnoho dalších zdravotních problémů. Lékaři byl vyhledáván pro svou údajnou schopnost zcela očistit organismus od nemoci, někteří jej dokonce vnímali jako „všelék“. Běžně byly proto podávány pacientům, často dětem, vysoké dávky kalomelu, někdy v kombinaci s dalšími přípravky ze rtuti. I přesto, že byly pozorovány závažné vedlejší účinky této léčby, se kalomel těšil velké popularitě. Teprve ve druhé polovině 19. století začalo mnoho lékařů tuto léčbu pomalu opouštět.

Ve 20. století přichází na trh hned několik léčiv založených na sloučeninách kovů neboli metaloléciv. Jedno z prvních byl *salvarsan*. Jednalo se o organické antiluetikum obsahující arsen, které v léčbě syfilidy nahradilo dříve používané anorganické sloučeniny rtuti [20]. Roku 1956 byla velkým objevem *cis*-platina, cytostatikum sloužící k léčbě nádorových onemocnění [21]. Kromě metaloléciv byla v druhé polovině 20. století i nadále používána léčiva čistě anorganická. Příkladem jsou soli lithia (nejčastěji ve formě uhličitanu, ale též síranu, chloridu či citrátu) fungující jako lék na mírnění příznaků a dlouhodobou léčbu bipolárně afektivní poruchy [22].

V současnosti většinu léčiv představují organické sloučeniny [21]. Existuje ale celá řada účinných metaloléciv, jejichž předepisování je dodnes běžnou praxí. Anorganická farmaka tedy

nevymizela, příkladem jsou sloučeniny jako oxid arsenitý (pro léčbu akutní promyelocytární leukemie) [23], výše zmíněný uhličitan lithný nebo jodid draselný (vhodný na léčení kožních onemocnění, onemocnění štítné žlázy nebo dýchací soustavy) [24].

## 2.2 Analýza historických pozůstatků anorganických farmak

Analýza historických pozůstatků farmak pomocí metod analytické chemie poskytuje cenné poznatky týkající se jejich přesného složení, využití a významu v historickém období, v němž byly užívány [25]. Také odkrývá množství možných chyb a nesouvislostí: léčivu mohla být přidělena špatná etiketa, sloučenina není tou, za niž byla před několika staletími považována, látka je značně znečištěna anebo došlo k záměně daného léčiva již dříve. Studium pozůstatků léčiv z minulých století s sebou přináší i řadu informací o stabilitě dané látky a o případných produktech její degradace. Tyto znalosti posléze umožňují studovat složení daného léčiva v rámci nikoliv let, nýbrž dekád a století. Toto je především důležité pro muzea, která mohou předejít případným problémům ve svých sbírkách správným a bezpečným uskladněním svých exponátů.

Další z důvodů pro analýzu historických léčivých přípravků je občasná nejasnost historických lékopisů (to samé platí pro alchymické texty). Analýza daného vzorku může proto být doprovázena reprodukcí jeho přípravy striktně dle zachovaného postupu. Můžeme pak zjistit, že v daném postupu, který se někdy z pohledu současné chemie jeví zcela nelogickým a nemožným, není chyba, neboť produkt reakce vznikl díky přítomné nečistotě. Principe [26] zmiňuje tři hlavní způsoby, jak nečistoty mohou ovlivnit produkt reakce: (1) mohou poskytovat činidlo potřebné pro vznik konkrétního produktu, (2) mohou katalyticky pozměnit reakci nebo (3) produkt vznikne pouze z nečistoty, jelikož většinová část dané látky nebude reagovat vůbec. Část historických přípravků vznikla právě díky jednomu z těchto procesů.

## 2.3 Historický kontext analyzovaných vzorků

### 2.3.1 Původ analyzovaných vzorků

V této práci bylo analyzováno šestnáct pozůstatků anorganických léčiv, které pocházejí z lékárny kapucínského kláštera u kostela Panny Marie a sv. andělů v Praze na Hradčanech. Lékárna

započala své působení okolo roku 1680 a svůj provoz definitivně ukončila roku 1822 [27]. Nikdy se nejednalo o lékárnu veřejnou, ale pouze sloužící potřebám bratrů kapucínů, případně k poskytování léků chudým. Léčivé přípravky pocházející z této lékárny byly připravovány podle lékopisu *Dispensatorium pharmaceuticum Austriaco-Viennense* [28]. V následujících odstavcích jsou na základě předpokládaných obsahů analyzovaných vzorků podány základní informace o využití jejich hlavní složky ve farmacii napříč dějinami.

### 2.3.2 Hliník a jeho využití ve farmacii

Je to stříbrný lesklý kov, lehký, na vzduchu stálý. V přírodě se vyskytuje jen ve svých sloučeninách [29]. Je třetím nejvíce zastoupeným prvkem v zemské kůře [30].

Ve formě kamence, síranu draselno-hlinitého, byl popsán již ve starověku, avšak jako čistý až v 19. století. Kamence byly ve starém Egyptě součástí obkladů léčících kožní záněty [1]. Římané z nich připravovali roztoky na hojení aft či masti na zuby a dásně [2]. Kromě přípravků na ústní hygienu je Řekové používali k léčbě zánětlivých a špatně se hojících ran, lepry anebo gangrény [3].

Ve středověké Evropě byl síran draselno-hlinitý také součástí mnoha kosmetických přípravků, nejčastěji jako základní složka dobových barev na vlasy. Díky svým baktericidním účinkům stále sloužil jako hlavní přísada zubních past a ústních vod [31]. Byl také běžným ustalovačem barev tkanin [32].

V 18. století byla téměř všechna farmaka s obsahem hliníku minerálního původu. Vypovídají o tom i jejich latinské názvy, povětšinou obsahující slovo *lapis* (kámen). V lékárnách byly k dostání mnohé nerosty obsahující hliník, například *Lapis saphyri* (safír, oxid hlinitý) nebo *Lapis topazii* (topaz, chemicky  $\text{Al}_2\{\text{SiO}_4(\text{F},\text{OH})_2\}$ ). Síraný tohoto kovu byly dostupné pod označením *Alumen* [11].

V 19. století byl nově objevený kovový hliník velice oblíbený, a to především v průmyslu. Byl používán v letadlových konstrukcích, elektrických rozvodech, obalových materiálech, potravinářských přidaných látkách, na výrobu kuchyňského nádobí [33] nebo v antiperspirantech (to už od roku 1903) [34]. Obavy o závadnosti hliníkových materiálů a o nebezpečí otravy tímto kovem však kolovaly společností již od konce 19. století, nejvýraznější byly ale o století později.

Většinou se týkaly jeho využití jakožto aditiva v potravinách, součásti kypřících prášků anebo materiálu, z něž se vyrábělo kuchyňského nádobí [35].

V současnosti je hliník v medicíně používán jako adjuvans ve vakcínách (jako hydroxid hlinitý), je důležitou složkou antiperspirantů, opalovacích krémů a kosmetiky. Jeho soli se používají k léčení hyperhidrózy a ke zmírnění překyselenosti žaludku. Jeho sloučeniny jsou pořád běžnými potravinovými aditivami. Zároveň ale proběhlo a stále probíhá několik studií zabývajících se možnými riziky spojenými s častým užíváním produktů a léčiv obsahujících hliník [30,34].

### 2.3.3 Měď a její využití ve farmacii

Měď je červený kov, který se na vzduchu pokrývá zelenou vrstvou svých zásaditých octanů, měděnkou. V přírodě ji můžeme najít jak ve formě minerálů, zejména sulfidů a oxidů, tak čistou [29]. Byla jedním z prvních kovů, který byl použit lidmi (zřejmě právě proto, že ji lze na mnoha místech ve světě nalézt v elementárním stavu) [36].

Kromě výroby slitin sloužila už od pradávna pro léčebné účely. V *Ebersově papyru* můžeme najít několik zmínek o jejích léčivých účincích při hojení popálenin či uvolňování cév [1]. Pedanius Dioscorides a Plinius Starší ve svých dílech píšou o její schopnosti dezinfikovat rány [2,3]. Plinius Starší ještě dodává, že měděné rudy lze využít k výrobě očních roztoků či náplastí pro zacelení poranění kůže [2].

V 17. a 18. století byla farmaka z mědi běžná. Nemocným se podávaly převážně její soli, ale též přípravky z nerostů měď obsahujících, příkladem je *Lapis malachites* (malachit, chemicky  $\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{CO}_3$ ) [11]. Pomet popisuje dobovou výrobu očního roztoku z vápenné vody (vodného roztoku hydroxidu vápenatého) a plátek kovové mědi. Upozorňuje však, že požití tohoto kovu (bez toho aniž by byl předtím nějak upraven) může způsobit bolesti břicha, zvracení, obtíže s dýcháním a vznik žaludečních vředů. Také zmiňuje obrovský zájem lidí o měděnku, která v baroku sloužila nejen jako lék či náplast na rány, ale taktéž jako modrozelený malířský pigment [9]. Již od druhé poloviny 18. století byla měď pro své antifungální vlastnosti přidávána i do přípravků na ošetřování obilovin [37].

V první polovině 19. století se zájem o léčiva obsahující měď obrovsky zvýšil poté, co lidé zjistili, že se dělníci pracující s tímto kovem jeví imunní vůči choleře. V průběhu tohoto století a na počátku století následujícího bylo tedy možné zakoupit celou řadu léků z anorganických

sloučenin mědi. Tato léčiva byla předepisována na nejružnější onemocnění – ekzém, tuberkulózu, syfilidu, impetigo, anemii či neuralgii trojklanného nervu. Měď také sloužila jako antibakteriální přípravek, který byl ale ve 30. letech 20. století na několik dekád upozaděn antibiotiky [36].

V současnosti je studováno převážně využití léčiv z komplexních sloučenin mědi, díky jejich protizánětlivým, antibakteriálním a možným protinádorovým vlastnostem [38]. Taktéž se opět navrácí používání měděných výrobků na pracovištích, na nichž je sterilní prostředí nutností (z důvodu samodezinfekčních účinků tohoto kovu) [36,37].

#### 2.3.4 Olovo ve farmacii

Olovo je lesklý modrobílý kov, měkký a tažný. V přírodě se vyskytuje převážně ve svých rudách, zejména galenitu (sulfid olovnatý) a cerusitu (uhličitan olovnatý) [29]. I přes svou toxicitu mělo pro lidi velký význam již od starověku. Léčivé přípravky, kosmetika, malířské pigmenty, glazury, sladidla anebo materiál na výrobu potrubí patří ke zcela běžným historickým využitím tohoto kovu a jeho sloučenin.

Nerosty obsahující olovo (především galenit) měly podle Egyptanů zbavovat otoků nebo uvolňovat cévy. Jejich hlavním využitím bylo ale hojení poranění očí a léčení celé řady problémů se zrakem. Kovové olovo mělo stejné využití, nebylo však používáno tak často [1].

Naopak Řekové a Římané měli kovové olovo v oblibě. Věděli, že horníci a otroci pracující denně v olovených dolech trpí mnoha zdravotními obtížemi, za něž bylo zodpovědné vystavení jejich organismu velkému množství tohoto kovu. Nevěnovali ale pozornost možnému nebezpečí chronické otravy [39,40]. Nejnebezpečnějším pro zdraví římských občanů nebylo olovené vodovodní potrubí, nýbrž sladidla (octan olovnatý používaný ke slazení vín) a kuchyňské nádoby [39,41]. Plinius Starší zmínil, že pokrytí měděných hrnců vrstvou olova předcházelo vzniku měděnky a jídlo mělo poté těž lepší chuť. Popsal i využití tohoto kovu a jeho sloučenin v léčivých přípravcích sloužících k zastavování krvácení, léčení hemoroidů a k hojení ran, vředů či poranění očí. Varoval však čtenáře, že páry vznikající při tavení olovených rud jsou zdraví škodlivé [2].

Během středověku nebezpečí spojené s olovem upadlo z části do zapomnění anebo bylo spíše přehlíženo. Olovo bylo dále užíváno jako lék, a ve formě octanu olovnatého i jako sladidlo [42]. Až v 16. století Paracelsus navrácil léčivým přípravkům z olova jejich bývalou slávu. Za

svůj přístup byl současníky kritizován, a to i přesto, že kladl důraz na správné dávkování a nepopíral možné nebezpečí spojené s tímto kovem [6].

Během 18. století se většina sloučenin olova používala k přípravě mastí a náplastí. Nejčastěji se jednalo o oxid olovnatý či *cerussu* (zásaditý uhličitán olovnatý) [9,11]. Podle Pometa byla tato farmaka taktéž podávána na bolest v krku, měla zbavovat akné a kožních zánětů. Mnoho z těchto léčiv bylo zároveň běžnými malířskými pigmenty, většinou bílé barvy [9].

Akutní otrava olovem byla známa již po staletí, ale až v 19. století se lékaři a vědci začali více zajímat o otravu chronickou, jež byla následně dobře popsána [39,42]. Léky obsahující olovo byly i přesto předepisovány nadále, příkladem je octan olovnatý, údajný dobový lék na úplavici, krvácení z nosu, otoky, tuberkulózu a celou řadu dalších chorob [40].

V průběhu 20. století tato farmaka zcela vymizela. V mnoha státech světa vznikla řada nařízení limitujících vystavení občanů a pracovníků tomuto kovu a jeho sloučeninám. Tato nařízení platí i dnes [39,42].

### 2.3.5 Zinek a jeho využití ve farmacii

Jedná se o bílý kov s namodralým nádechem, v přírodě se vyskytující nejčastěji jako sfalerit (sulfid zinečnatý) [29]. Už ve starověku byl využíván pro výrobu slitin [43,44]. Přesto však v kovovém stavu zůstával dlouhou dobu záhadou a nebyl dobře popsán, jelikož jej lidé nedokázali spolehlivě izolovat. Německý učenec Georgius Agricola (1494–1555) si po roztavení rud olova a stříbra povšiml na stěnách pece bílého kovu, který vznikl zkondenzováním par. Nazýval jej „padělek“, jelikož býval někdy vydáván za zlato, a to ve formě své slitiny s mědí, mosazi [32,44]. Až Paracelsus byl roku 1526 pravděpodobně prvním Evropanem, jenž tento prvek popsal jako zcela nový kov [7,32,44].

Již *Ebersův papyrus* předepisoval sloučeniny zinku k léčení očních zánětů, rýmy a k uvolnění cév [1]. Plinius Starší popsal využití sloučenin zinku v lékařství velmi podobně. Podle něj také zbavují nemocné rýmy, pomáhají s očními záněty i se zhoršením zraku, čistí rány a zastavují krvácení z nosu [2].

V průběhu 16. století to byl právě Paracelsus, kdo začal běžně předepisovat chemicky připravované zinečnaté sloučeniny k léčení nemocných (jednalo se hlavně o léčiva z oxidu nebo

síranu zinečnatého) [7,45]. V barokním období bylo k dispozici několik léčivých přípravků obsahujících zinek. Některé byly produkty chemických reakcí, jiné byly získávány ve formě nerostů [11]. Pomet zmiňuje, že minerální zinek při vnějším použití vysouší, hovoří také o využívání kalamínu (uhlíčitán zinečnatý) k zastavování krvácení [9]. V roce 1771 německý lékař a chemik Hieronymus David Gaubius (1705–1780) ve své vědecké publikaci *Luna fixa Ludemanni* popsal přelomovou léčbu křečí a spasmů pomocí zinku. V 19. století byl pak *Flores zinci* (oxid zinečnatý) běžně předepisován jako lék na epilepsii. Těšil se velké oblibě, jelikož byl pro pacienty bezpečný, a to i ve vysokých dávkách (podávání až nebezpečně vysokých dávek bylo na počátku 19. století normou) [45].

Zinek je používán v lékařství běžně i dnes. Doplnky stravy jej obsahující pomáhají pacientům s depresemi v kombinaci s antidepresivy účinněji zmírnit tento stav [46]. Také zpomalují postup makulární degenerace, postižení sítnice vedoucího až ke ztrátě zraku. Zinek též pomáhá tělu bojovat s virovými infekcemi, bakteriálními onemocněními (blahodárné účinky tohoto prvku jsou zdokumentovány u léčby pacientů trpících leprou a shigelózou) a s řadou kožních onemocnění [47].

### 2.3.6 Železo a jeho využití ve farmacii

Železo je lesklý kov stříbrné barvy, měkký, na vzduchu se pokrývá vrstvou hydroxidu železitého, běžně nazývaného rez. Jeho hlavním zdrojem jsou rudy, čisté se v přírodě vyskytuje jen velmi zřídka. Lidem bylo známo už v pravěku [29].

Již v *Ebersově papyru* je možné najít postupy pro přípravu léčivých přípravků obsahujících hematit (oxid železitý), které byly podávány jako léky na spánek. Měly však i zbavovat bolesti břicha a bolesti očí (pokud byly na oči přiloženy jako obklad) [1]. Rez byl Římany často využíván k hojení ran a zastavování krvácení. Jako mast sloužil i k čištění pleti a léčení dny. Stejně jako rez bylo používáno i kovové železo, jež bylo podle Plinia Staršího léčbou ještě mnohem účinnější [2].

V průběhu 16. století byla farmaka obsahující železo předepisována při různých zdravotních obtížích, jakými byly například akné, alopecie, zvracení nebo dna [48,49]. V 18. století bylo v lékárnách železo k dostání v celé řadě léčivých přípravků, buď ve formě nerostů (nejběžněji hematit či magnetit, oba oxidy železa) anebo sloučenin, jež byly připraveny

pomocí chemických reakcí [11]. Tato farmaka měla léčit pohlavní choroby (převážně kapavku) anebo hemoroidy. Sloužila také k vyvolání pocení [9]. Nejčastěji byla ale využívána k zastavování krvácení a ke zmenšování otoků. Byla též mnohdy podávána mladým dívkám trpícím anémií – v barokním období byla tato nemoc nazývána chloróza, zelená nemoc či *morbus virgineus* (nemoc panen) [9,48,49].

Léčení chudokrevnosti pomocí železa (většinou tablet obsahujících síran železnatý) bylo však v druhé polovině 19. století zpochybňováno, dokonce se objevil i názor, že se jedná jen o placebo [48,50]. V první polovině 20. století byla nakonec prokázána jasná spojitost mezi léčením chudokrevnosti a železem [50].

Dnes je léčba anémie pomocí léků obsahujících tento kov běžná. Zároveň probíhá výzkum zaměřující se na využití nanočástic a nanokompozit oxidů železa (především oxidu železitého a oxidu železnato-železitého) při léčbě rakoviny a virových onemocnění. Tyto nanočástice mají také antimikrobiální a antifungální vlastnosti [51].



## 3 Experimentální část

### 3.1 Popis vzorků

Vzorky studovaných barokních léčiv byla získána ze sbírky Národního muzea. Každý z šestnácti vzorků pocházejících z kapucínské lékárny byl odebrán přímo z příslušné barokní stojatky (obr. 3.1). Na každé z nich je patrný dobový latinský název dané látky. Jedenáct nádob bylo vyrobeno ze dřeva. Jsou válcovitého tvaru, jejich výška činí 140 mm a průměr 90 mm. Zbýlých pět nádob je skleněných a jejich výška se pohybuje v rozmezí 120–150 mm, průměr pak v rozmezí 50–70 mm. Tyto nádoby byly uzavřeny koženým víkem opatřeným provázkem.

Po opatrném otevření každé z nádob byly vždy porcelánovou lžičkou odebrány tři vzorky každého historického léčivého přípravku, jeden ze středu a další dva ze stran stojatky. Výjimkou byl vzorek H2-4819 pro nějž bylo z nádoby získáno jen nepatrné množství zbylého obsahu. Vzorky byly uchovány ve tmě ve skleněných nádobách a byly před každou analýzou pokaždé homogenizovány v porcelánové třecí misce.



**Obr. 3.1** Barokní stojatky, z nichž byly získány analyzované vzorky historických léčivých přípravků (inventární číslo ve sbírce Národního muzea, přepis latinského nápisu na nádobách): **(a)** H2-4714 *Vitriolum album*, **(b)** H2-4763 *Alumen crudum*, **(c)** H2-4765 *Chalybs limatura*, **(d)** H2-4773 *Plumbum ustum*, **(e)** H2-4794 *Nihilum album*, **(f)** H2-4802 *Anatron*, **(g)** H2-4817 *Chalybs Martis*, **(h)** H2-4819 *Aes viride*, **(i)** H2-4836 *Alumen ustum*, **(j)** H2-4851 *Chalybs cum sulphure praeparatio*, **(k)** H2-4857 *Lapis calaminaris*, **(l)** H2-4902 *Vitriolum Martis calcinatum*, **(m)** H2-9507 *Viride cupri*, **(n)** H2-9543 *Sacchcarum Saturni*, **(o)** H2-9582 *Nitrum depuratum*, **(p)** H2-9643 *Borax veneta*

## 3.2 Chemikálie

Při měření byly použity následující chemikálie:

- 2-(*N*-morfolino)ethansulfonová kyselina (p. a., Sigma-Aldrich, USA)
- benzensulfonát sodný (p.a., Sigma-Aldrich, USA)
- certifikovaný referenční materiál obsahující 1 g dm<sup>-3</sup> germania ASTASOL – AN90021FN (Analytika, Česká republika)
- certifikovaný referenční materiál obsahující 1 g dm<sup>-3</sup> hliníku ASTASOL – AN90021N (Analytika, Česká republika)
- certifikovaný referenční materiál obsahující 1 g dm<sup>-3</sup> křemíku ASTASOL – AN90531F (Analytika, Česká republika)
- certifikovaný referenční materiál obsahující 1 g dm<sup>-3</sup> zirkonia ASTASOL –AN90701FN (Analytika, Česká republika)
- cethyltrimethylamonium bromid (pur., Sigma-Aldrich, USA)
- dihydrogenfosforečnan sodný dihydrát (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- disodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové dihydrát (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- dusičnan sodný (p. a., Lachema, Česká republika)
- dusičnan železitý nonahydrát (p. a., Fischer Chemical, Velká Británie)
- hexamethylentetraamin (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- hydrogenfosforečnan sodný dodekahydrát (p. a., Lachema, Česká republika)
- hydroxylamin hydrochlorid (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- chlorid cesný (p. a., Merck, Německo)
- chlorid sodný (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- kyselina boritá (p. a., Penta, Česká republika)
- kyselina dusičná 65% (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- kyselina dusičná 67–69% (p. a., Analytika, Česká republika)
- kyselina chlorovodíková 35% (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- kyselina mravenčí 98% (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- Milli-Q voda – deionizovaná voda, jejíž měrná vodivost je < než 0,05 μS cm<sup>-1</sup>, byla získána pomocí přístroje Milli-Q (Millipore, USA)

- octan amonný (p. a., Lach-Ner, Česká republika)
- *O*-fenanthrolin hydrochlorid (Lachema, Česká republika)
- síran měďnatý pentahydrát (p. a., Lachema, Česká republika)
- síran sodný bezvodý (p. a., Lachema, Česká republika)
- standardní roztok draslíku 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Merck, Německo)
- standardní roztok hliníku 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Analytika, Česká republika)
- standardní roztok hořčíku 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Merck, Německo)
- standardní roztok kadmia 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Merck, Německo)
- standardní roztok olova 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Merck, Německo)
- standardní roztok sodíku 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Merck, Německo)
- standardní roztok vápníku 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Analytika, Česká republika)
- standardní roztok zinku 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Analytika, Česká republika)
- standardní roztok železa 1000 mg dm<sup>-3</sup> (Analytika, Česká republika)
- uhličitan sodný bezvodý (p. a., Lachema, Česká republika)
- víceprvkový certifikovaný referenční materiál obsahující 100 mg dm<sup>-3</sup> 23 prvků ASTASOL MIX – AN9094MFN (Analytika, Česká republika)
- víceprvkový certifikovaný referenční materiál obsahující 100 mg dm<sup>-3</sup> 7 prvků ASTASOL MIX – AN9087MC (Analytika, Česká republika)
- vodný roztok amoniaku 28% (VWR Chemicals, USA)

### 3.3 Metodika měření a zpracování dat

#### 3.3.1 Hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem

Pomocí hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (ICP-MS) bylo zjištěno prvkové složení všech šestnácti historických léčivých přípravků. Ve vzorcích bylo stanovováno třicet šest prvků na přístroji 7900 ICP-MS (Agilent, USA) se skleněným zmlžovačem pracujícím při 1550 W, o průtocích zmlžovacího, pomocného a plazmového plynu rovných 1,03; 0,90 a 15,0 dm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup>. K vyhodnocení koncentrací prvků ve vzorcích byl použit „No gas“ režim.

Kalibrační roztoky byly připraveny nařazením příslušných jednoprvkových či víceprvkových certifikovaných referenčních materiálů 2% kyselinou dusičnou tak, aby byl kalibrační rozsah pro každý prvek vždy 1,6–1000  $\mu\text{g dm}^{-3}$  a všechny kalibrace sestávaly z šesti kalibračních bodů.

Každý ze vzorků byl na analytických vahách Sartorius R 200 D (Sartalex, Německo) odvážen do 50ml odměrných baněk tak, aby hmotnost navážky byla přibližně 50 mg. Vzorky byly rozpouštěny ve 2 ml 65% kyseliny dusičné. Po uplynutí patnácti minut byly rozpuštěny pouze vzorky H2-4794 a H2-9582. Zbytek vzorků byl umístěn na pět minut do vodní lázně, ale některé vzorky byly i přesto nerozpuštěny. Roztoky rozpuštěných vzorků byly po doplnění Milli-Q vodou po rysku přefiltrovány přes 0,2  $\mu\text{m}$  stříkačkový filtr. Slepým vzorkem pro tyto roztoky byla 2% kyselina dusičná.

Ze vzorků, které se nerozpustily (tj. H2-4765, H2-4773, H2-4817, H2-4819, H2-4851, H2-4857 a H2-9507), bylo opět odváženo na analytických vahách Sartorius R 200 D (Sartalex, Německo) přibližně 50 mg do 50ml odměrných baněk. Vzorky byly poté rozpouštěny v lučavce královské za horka. Po pěti minutách ve vodní lázni byly rozpuštěny na čirý roztok pouze vzorky H2-4857 a H2-9507. Všechny odměrné baňky byly doplněny Milli-Q vodou po rysku. Obsah zbylých pěti baněk byl následně přefiltrován. Více zakalené roztoky vzorků (H2-4765, H2-4817 a H2-4851) byly filtrovány přes filtrační papír. Roztoky vzorků H2-4773 a H2-4819 byly přefiltrovány přes 0,2  $\mu\text{m}$  stříkačkový filtr. Slepý vzorek pro analýzu těchto vzorků byl připraven ze zředěné lučavky královské. Takto připravený roztok každého z šestnácti vzorků byl dále používán i k dalším měřením.

### 3.3.2 Atomová absorpční spektrometrie

Pomocí atomové absorpční spektrometrie s plamenovou atomizací (F-AAS) byla stanovena koncentrace námi zvolených prvků v historických pozůstatcích anorganických léčivých přípravků. Slepým vzorkem pro většinu měření byla 1% kyselina dusičná, která byla používána i při ředění roztoků vzorků a při přípravě kalibrací. Jen pro stanovení zinku, olova a kadmia byla nahrazena 1% kyselinou chlorovodíkovou. K měřeným roztokům byl vždy přidán 0,1% ionizační pufr z chloridu cesného, aby bylo zabráněno nežádoucí ionizaci. Výsledné koncentrace byly

získány metodou polynomické závislosti druhého stupně. Všechny roztoky byly měřeny na přístroji ContraAA700 (Analytik Jena, Německo).

Pět kalibračních roztoků pro každý ze stanovovaných prvků bylo připraveno naředěním příslušných standardních roztoků o koncentraci  $1000 \pm 2 \text{ mg dm}^{-3}$ . Rozsahy kalibrací jsou shrnuty v tab. 3. 1.

Pro přípravu roztoků vzorků byly většinou používány roztoky z ICP-MS, s výjimkou měření obsahu zinku, olova a kadmia. Z každého ze vzorků, v nichž byly tyto tři prvky metodou F-AAS měřeny, bylo naváženo do 100ml odměrných baněk přibližně 0,4 g vzorku. Tato navážka byla rozpuštěna v 1% kyselině chlorovodíkové, již byly následně odměrné baňky dolity po rysku. Všechny roztoky vzorků byly před samotným měřením ještě dále ředěny. Experimentální podmínky měření a vlnové délky a pro každý z měřených prvků jsou obsaženy v tab. 3.1.

**Tab. 3.1**

Parametry stanovení vybraných prvků atomovou absorpční spektrometrií (vlnová délka, kalibrační rozsah a složení plamene pro stanovení každého z prvků).

Prvek	$\lambda/\text{nm}$	Rozsah kalibrace/ $\text{mg dm}^{-3}$	Složení plamene
Al	396,1520	0,10–5,00	Vzduch / $\text{C}_2\text{H}_2$
Cd	228,8018	0,05–1,00	$\text{N}_2\text{O}$ / $\text{C}_2\text{H}_2$
Fe	248,3270	1,00–10,00	$\text{N}_2\text{O}$ / $\text{C}_2\text{H}_2$
Mg	285,2125	0,10–5,00	$\text{N}_2\text{O}$ / $\text{C}_2\text{H}_2$
Pb	217,0005	1,00–20,00	$\text{N}_2\text{O}$ / $\text{C}_2\text{H}_2$
Zn	213,8570	0,20–2,00	$\text{N}_2\text{O}$ / $\text{C}_2\text{H}_2$

### 3.3.3 Atomová emisní spektrometrie

Atomová emisní spektrometrie s plamenovou atomizací (F-AES) byla stejně jako atomová absorpční spektrometrie s plamenovou atomizací využita pro stanovení koncentrací prvků, jejichž obsah ve vzorcích byl podle ICP-MS větší než 1 % anebo prvků, jejichž koncentrace nebyly pomocí ICP-MS měřeny vůbec (tj. draslík a sodík). Slepým vzorkem při každém měření byla 1% kyselina dusičná. K měřeným roztokům vzorků byl vždy přidán i 0,1% ionizační pufr z chloridu cesného. Výsledné koncentrace byly taktéž získány metodou polynomické závislosti druhého stupně. Absorbance vzorků byly měřeny na přístroji ContraAA700 (Analytik Jena, Německo).

Kalibrační roztoky byly opět připraveny naředěním příslušných standardních roztoků o koncentraci  $1000 \pm 2 \text{ mg dm}^{-3}$  tak, ať každá kalibrace obsahuje pět kalibračních bodů. Kalibrační rozsahy jsou obsaženy v tab. 3.2.

Roztoky vzorků historických léčiv byly pokaždé roztoky z ICP-MS, jež byly ředěny dle potřeby. Experimentální podmínky měření a vlnové délky pro každý stanovovaný prvek jsou obsaženy v tab. 3.2.

**Tab. 3.2**

Parametry stanovení vybraných prvků atomovou emisní spektrometrií (vlnová délka, kalibrační rozsah a složení plamene pro stanovení každého z prvků).

Prvek	$\lambda/\text{nm}$	Rozsah kalibrace/ $\text{mg dm}^{-3}$	Složení plamene
Ca	422,6728	0,10–5,00	Vzduch / $\text{C}_2\text{H}_2$
K	766,4908	0,05–1,00	Vzduch / $\text{C}_2\text{H}_2$
Na	588,9950	0,05–1,00	Vzduch / $\text{C}_2\text{H}_2$

### 3.3.4 UV/VIS spektrometrie

UV/VIS spektrometrie byla použita ke stanovení koncentrace mědi a železa v několika historických vzorcích, v nichž byly dané prvky podle ICP-MS zastoupeny z více než 1 %. Ke stanovení koncentrací těchto dvou prvků byl použit jednopaprskový spektrofotometr s diodovým polem Hewlett Packard 8453 (Hewlett Packard, USA). Absorbance roztoků byly měřeny v křemenných kyvetách tloušťky 1 cm.

#### 3.3.4.1 Stanovení železa

Železo v komplexu s 1,10-fenanthrolinem bylo stanovováno při vlnové délce 512 nm, podle práce [52]. Prvně byla připravena kalibrační řada v rozsahu  $0,40\text{--}4,00 \text{ mg dm}^{-3}$ , která sestávala z pěti kalibračních bodů. Do každé z pěti 25ml odměrných baněk byl odpipetován příslušný objem standardního roztoku  $\text{Fe}^{3+}$  o koncentraci  $180 \text{ } \mu\text{mol dm}^{-3}$ . Následně byly do každé z odměrných baněk přidány 2 ml 10% hydroxylamin hydrochloridu, 3 ml 0,1% 1,10-fenanthrolinu a odměrné baňky doplněny po rysku 20% octanem amonným. Byl připraven též slepý vzorek. Obsah baněk byl promíchán a ponechán patnáct minut stát.

Pro přípravu měřených roztoků vzorků byly použity příslušné roztoky z ICP-MS, které byly dále ředěny. Výjimkou byl vzorek H2-4763. Z homogenizovaného vzorku bylo kvůli předpokládané nízké koncentraci železa na analytických vahách Sartorius R 200 D (Sartalex, Německo) naváženo přibližně 45 mg přímo do 25ml odměrné baňky, v níž byl vzorek přidáním 1 ml 2% kyseliny dusičné rozpuštěn. Do každé z 25ml odměrných baněk obsahujících roztok vzorku byly posléze též přidány 2 ml 10% hydroxylamin hydrochloridu, 3 ml 0,1% 1,10-fenanthrolinu a baňky byly doplněny po rysku 20% octanem amonným.

#### 3.3.4.2 Stanovení mědi

Měď byla stanovována ve vzorcích H2-4819 a H2-9507 v komplexu s amoniakem [53]. Absorbance roztoků byly měřeny při vlnové délce 620 nm. Nejprve byl připraven zásobní roztok  $\text{Cu}^{2+}$  o koncentraci  $2500 \text{ mg dm}^{-3}$  navážením 0,9827 g pentahydrátu síranu měďnatého do 100ml odměrné baňky a jeho následným rozpuštěním v Milli-Q vodě. Z tohoto zásobního roztoku bylo poté připraveno šest kalibračních roztoků v rozmezí koncentrací od  $50 \text{ mg dm}^{-3}$  do  $500 \text{ mg dm}^{-3}$ . Do každé 25ml odměrné baňky bylo přidáno 5,10 ml amoniaku o koncentraci  $3,0 \text{ mol dm}^{-3}$  pro vytvoření modrého komplexu. Baňky byly následně doplněny po rysku Milli-Q vodou. Z  $3,0 \text{ mol dm}^{-3}$  amoniaku byl taktéž připraven slepý vzorek pro toto stanovení.

K přípravě měřených roztoků vzorků byly použity roztoky z ICP-MS, z nichž bylo vždy odpipetováno 5 ml do 10ml odměrných baněk. Do každé z těchto odměrných baněk byly přidány 3 ml amoniaku o koncentraci  $3,0 \text{ mol dm}^{-3}$  pro vytvoření modrého komplexu a baňky byly posléze doplněny Milli-Q vodou po rysku.

#### 3.3.5 Titrační stanovení

##### 3.3.5.1 Chelatometrické stanovení olova

Chelatometrická titrace byla využita ke stanovení obsahu olova ve vzorcích, v nichž byla koncentrace tohoto prvku příliš vysoká na to, aby ji hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem zaznamenala.



Ze vzorku H2-9543 bylo na analytických vahách Sartorius R 200 D (Sartalex, Německo) třikrát přesně naváženo přibližně 60 mg. Tyto navážky byly kvantitativně převedeny do titračních baněk, do nichž byl následně přidán 1 ml 65% kyseliny dusičné. Po rozpuštění vzorku bylo do titračních baněk přidáno zhruba 100 ml destilované vody a xylenolová oranž jako indikátor. Po přidání xylenolové oranže se roztok zabarvil citronově žlutě. Následně byly přidány zhruba 2 g hexamethyltetraaminu a došlo ke změně zabarvení roztoku na růžovou. Odměrný roztok EDTA o koncentraci  $0,05 \text{ mol dm}^{-3}$  a hodnotě faktoru 1,011 byl přidáván do chvíle, kdy došlo ke změně barvy titrovaného roztoku z růžové zpět na citronově žlutou.

U vzorku H2-4773 byl postup totožný, jen přesná navážka byla vždy přibližně 50 mg a vzorek byl po přidání 1 ml 65% kyseliny dusičné navíc pět minut zahříván, aby došlo k jeho úplnému rozpuštění.

#### 3.3.5.2 Acidimetrické stanovení tetraboritanu

Acidimetrie byla využita ke stanovení tetraboritanových aniontů ve vzorku H2-9643. Nejprve byl připraven odměrný roztok kyseliny chlorovodíkové o koncentraci  $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ , který byl následně standardizován na pevný dekahydrát tetraboritanu sodného. Výsledný faktor odměrného roztoku činil 0,9901.

Nejprve bylo na analytických vahách Sartorius R 200 D (Sartalex, Německo) třikrát přesně naváženo přibližně 100 mg historického vzorku a každá z těchto navážek byla kvantitativně převedena do příslušné titrační baňky. Po rozpuštění vzorku bylo do titračních baněk přidáno vždy okolo 100 ml destilované vody. Jako indikátor byla použita methylčerveň. Roztoky vzorku byly titrovány odměrným roztokem kyseliny chlorovodíkové do změny barvy ze žluté na červenou.

#### 3.3.6 Kapilární zónová elektroforéza

Kapilární zónová elektroforéza byla použita ke stanovení aniontů ve většině historických vzorků. Všechna měření probíhala na přístroji Agilent 7100 (Agilent, Německo) s bezkontaktním vodivostním detektorem (Admet, Česká republika). K měření byla použita křemenná kapilára (Polymicro Technologies, USA) o vnitřním průměru  $20 \mu\text{m}$ , jejíž délka byla 50 cm a efektivní

délka činila 35 cm. Stanovovanými anionty byly chloridy, dusičnany, sírany, fosforečnany, uhličitany, octany a boritany.

Zásobní roztoky aniontů o koncentraci  $100 \text{ mmol dm}^{-3}$  byly připraveny navážením předem vypočítané navážky na analytických vahách Sartorius R 200 D (Sartalex, Německo) do 10ml odměrných baněk a jejím následným rozpuštěním v Milli-Q vodě. Z těchto zásobních roztoků byly nařaděním následně připraveny kalibrační řady o sedmi kalibračních bodech v rozmezí koncentrací  $0,05\text{--}5,00 \text{ mmol dm}^{-3}$ . Výsledné koncentrace aniontů byly získány pomocí metody lineární závislosti.

Roztoky historických vzorků byly připraveny navážením navážky o předem vypočítané hmotnosti do 10ml anebo 25ml odměrných baněk tak, aby byla výsledná koncentrace všech roztoků  $10 \text{ mmol dm}^{-3}$ . Všechny odměrné baňky byly dolity po rysku Milli-Q vodou a umístěny na patnáct minut do ultrazvuku. Výjimkou byl vzorek H2-4773, který byl po navážení rozpouštěn v lučavce královské a poté doplněn po rysku Milli-Q vodou. Všechny roztoky vzorků byly přefiltrovány přes  $0,45 \mu\text{m}$  stříkačkový filtr do skleněných vialek.

Před měřením byla kapilára nejprve po dobu deseti minut proplachována  $1,0 \text{ mol dm}^{-3}$  vodným roztokem hydroxidu sodného a poté deset minut deionizovanou vodou. Mezi měřeními byla kapilára vždy promývána pět minut základním elektrolytem. Roztoky vzorků byly dávkovány tlakem  $5 \text{ kPa}$  po dobu dvaceti sekund.

Pro stanovení chloridů, síranů, fosforečnanů a dusičnanů byl použit základní elektrolyt z  $1,0 \text{ mol dm}^{-3}$  vodného roztoku mravenčí kyseliny. Napětí bylo během separace nastaveno na  $-25 \text{ kV}$  (proud činil  $8 \mu\text{A}$ ). Jako interní standard byl použit benzensulfonát o koncentraci  $1 \text{ mmol dm}^{-3}$ .

Stanovení uhličitánů, octanů a borátů probíhalo v základním elektrolytu sestávajícím z vodného roztoku  $50 \text{ mmol dm}^{-3}$  hydroxidu sodného,  $22,5 \text{ mmol dm}^{-3}$  hydrogenfosforečnanu sodného a  $0,2 \text{ mmol dm}^{-3}$  cethyltrimethylamonium bromidu. Napětí mělo hodnotu  $-15 \text{ kV}$  (proud činil  $9 \mu\text{A}$ ). Během celé separace bylo na vstupní vialku působeno tlakem o velikosti  $10 \text{ kPa}$ . Interním standardem byla  $5 \text{ mmol dm}^{-3}$  2-(*N*-morfolino)ethansulfonová kyselina.

### 3.3.7 Stanovení rozpustnosti

Ner rozpustný podíl byl stanovován u vzorků H2-4794 a H2-4802. Z každého ze vzorků bylo na analytických vahách Sartorius R 200 D (Sartalex, Německo) přesně naváženo asi 0,5 g do 50ml odměrné baňky. Obě odměrné baňky byly poté doplněny po rysku Milli-Q vodou a ponechány dvacet čtyři hodin stát. Během této doby byl obsah odměrných baněk občasně promíchán.

Nejprve byl každý z filtračních kelímků vysušen do konstantní hmotnosti a poté byly roztoky vzorků přes tyto kelímky filtrovány. Filtrační kelímky s nerozpustnou frakcí byly následně sušeny při 105 °C do konstantní hmotnosti.

### 3.3.8 Stanovení krystalové vody

Obsah krystalové vody ve vzorcích H2-4714, H2-4902 a H2-9643 byl stanoven gravimetricky přesným navážením přibližně 0,25 g každého ze vzorků na analytických vahách Sartorius R 200 D (Sartalex, Německo) do žihacích kelímku, které byly předtím vyžihány do konstantní hmotnosti. Kelímky se vzorky byly dále žihány při 350 °C opět do konstantní hmotnosti.

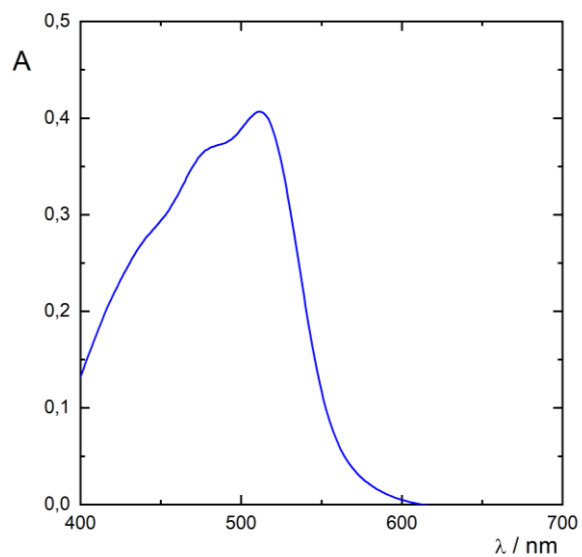
## 4 Výsledky a diskuse

### 4.1 Stanovení aktuálního složení analyzovaných vzorků

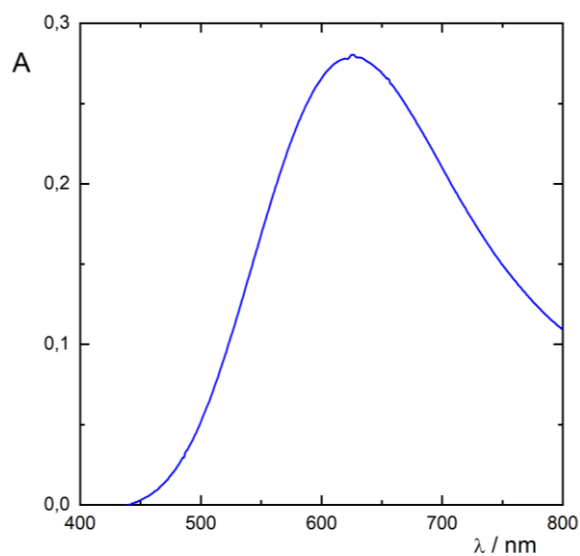
#### 4.1.1 Prvkové složení analyzovaných vzorků

Obsah prvků v historických léčivých přípravcích byl nejprve stanoven pomocí hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem, která sloužila jako metoda screeningová. Pokud byla koncentrace nějakého z prvků ve vzorku vyšší než 1 %, byla tato hodnota posléze přesně stanovena a potvrzena buď F-AAS, F-AES, UV/VIS spektrometrií (UV/VIS spektru třetího kalibračního roztoku pro stanovení železa odpovídá obr. 4.1, UV/VIS spektru čtvrtého kalibračního roztoku pro stanovení mědi pak obr. 4.2) anebo chelatometrickou titrací. Zastoupení prvků v každém ze vzorků je shrnuto v tab. 4.1, v níž je též zmíněno teoretické složení studovaných farmak vycházející z latinských názvů napsaných na příslušných stojátkách. Prvky jsou v tabulce rozděleny podle hodnoty koncentrace na (1) makroprvky, jejichž koncentrace je vyšší než 1 % a jedná se tedy o prvky, které jsou jednou z hlavních složek analyzovaného vzorku anebo jeho významnou nečistotou a (2) mikroprvky, jež se ve vzorku vyskytují v koncentraci nižší než 1 % a představují tedy menší nečistoty daného léčiva.

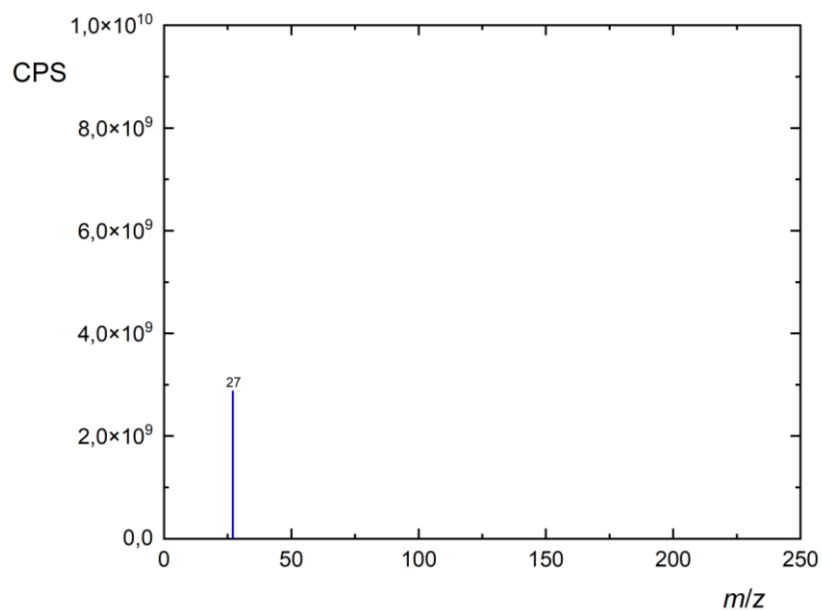
Různá míra znečištění je patrná na hmotnostních spektrech analyzovaných vzorků. Vzorek H2-4836 na obr. 4.3 obsahuje minimální nečistoty (na hmotnostním spektru je vidět pouze hliník), zatímco vzorek je H2-4819, jemuž náleží hmotnostní spektrum na obr. 4.4, je látkou podstatně více znečištěnou. Jeho hlavní složkou vzorku je měď, největšími nečistotami jsou pak olovo a hliník.



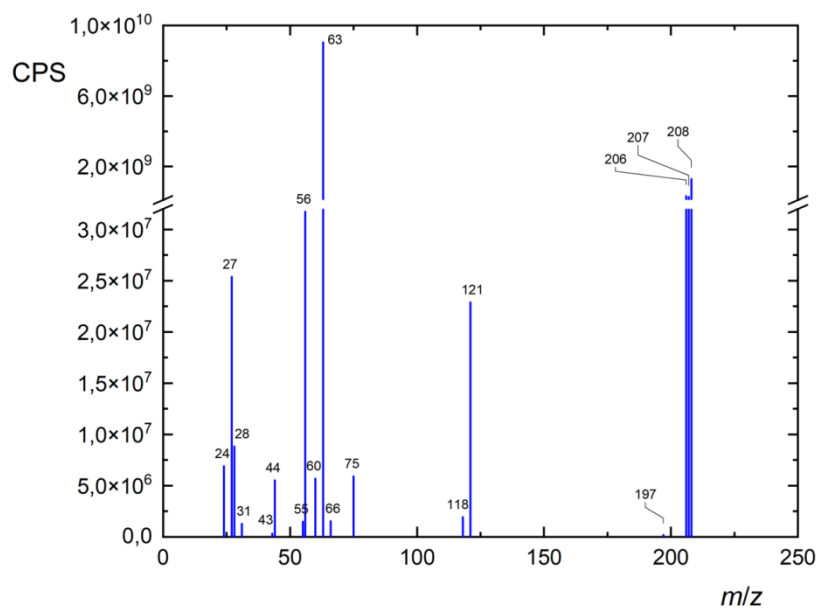
**Obr. 4.1** UV/VIS spektrum třetího kalibračního roztoku pro stanovení železa. Koncentrace kalibračního roztoku je  $2,0 \text{ mg dm}^{-3}$ , měřeno v kyvetě optické délky 1 cm.



**Obr. 4.2** UV/VIS spektrum čtvrtého kalibračního roztoku pro stanovení mědi. Koncentrace kalibračního roztoku je  $300 \text{ mg dm}^{-3}$ , měřeno v kyvetě optické délky 1 cm.



**Obr. 4.3** Hmotnostní spektrum vzorku H2-4836 *Alumen ustum*.



**Obr. 4.4** Hmotnostní spektrum vzorku H2-4819 *Aes viride*.

**Tab. 4.1**

Skutečné zastoupení prvků v historických pozůstatcích anorganických farmak (rozděleny na makroprvky a mikroprvky), také inventární číslo a teoretické složení každého ze vzorků (bez krystalových vod). Relativní směrodatná odchylka pro všechny hodnoty je <10%.

Inv. č.	Teoretické složení	Makroprvky/ %	Mikroprvky/ %
H2-4714	ZnSO <sub>4</sub>	Zn 16,8; Fe 3,80; Mn 2,14	Mg 0,24; Cu 0,21; K 0,17; Na 0,09; Cd 0,05
H2-4763	KAl(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Al 5,56	Fe 0,11; Ca 0,10; K 0,14; Na 0,005
H2-4765	Fe	Fe 74,7	Cu 1,00; Zn 0,35; P 0,18
H2-4773	PbS	Pb 86,0; Sb 1,04	Sn 0,60 As 0,44; Cu 0,40; Fe 0,09; Ca 0,07
H2-4794	ZnO	K 32,7; Ca 4,30	Na 0,32, Rb 0,29
H2-4802	směs K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> a KCl	K 49,3	Ca 1,57; Na 0,66; Rb 0,06; Ba 0,06
H2-4817	Fe	Fe 41,2	Ca 0,74; Al 0,28; Mg 0,10
H2-4819	sůl Cu	Cu 46,9; Pb 2,00; Ca 1,05	Al 0,12; As 0,10; Fe 0,09; Ni 0,08; Sb 0,07
H2-4836	KAl(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Al 6,33	Ca 1,05; K 0,72; Na 0,03
H2-4851	FeS	Fe 46,3	P 0,10; Mn 0,05
H2-4857	ZnCO <sub>3</sub>	Ca 19,6; Mg 12,3; Zn 3,73; Fe 1,23	Pb 0,29; Mn 0,11; Al 0,09
H2-4902	FeSO <sub>4</sub>	Fe 21,4; Cu 1,40	Mg 0,46; Zn 0,26; Ca 0,16; K 0,04; Na 0,02
H2-9507	sůl Cu	Cu 49,8	Ca 0,14; Sb 0,14; As 0,11; Mg 0,02; Fe 0,005
H2-9543	Pb(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	Pb 65,7	
H2-9582	KNO <sub>3</sub>	K 37,7	Na 0,04
H2-9643	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	K 18,5; Na 16,0	Ca 0,15

#### 4.1.2 Anionty zastoupené v analyzovaných vzorcích

Anionty obsažené v historických pozůstatcích barokních farmak byly stanoveny především pomocí kapilární zónové elektroforézy, převážně ve vodných roztocích. Výjimkou byl pouze vzorek H2-4773, jenž byl nejprve rozpuštěn v lučavce královské. Důvodem pro odlišný postup byl fakt, že se jedná o sulfid. Vzorek byl tedy rozpuštěn v lučavce královské proto, aby došlo k oxidaci sulfidového aniontu na síranový aniont, který byl posléze díky CZE stanoven. Stanovení borátového aniontu ve vzorku H2-9643 bylo provedeno navíc i acidimetrickou titrací.

**Tab. 4.2**

Kvantifikace aniontů v analyzovaných historických pozůstatcích anorganických farmak. Též inventární číslo a teoretické složení každého ze vzorků (bez krystalových vod). Relativní směrodatná odchylka pro všechny hodnoty činí <5 %.

Inv. č.	Teoretické složení	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> /%	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> /%	Další anionty/%
H2-4714	ZnSO <sub>4</sub>	39,1	3,40	
H2-4763	KAl(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	48,4	1,7	
H2-4773	PbS <sup>a</sup>	45,5		
H2-4791	ZnO	45,8		
H2-4802	směs K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> a KCl	56,9	3,6	0,41 Cl <sup>-</sup> , 0,04 PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
H2-4836	KAl(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	48,9	2,0	
H2-4902	FeSO <sub>4</sub>	39,5	6,5	
H2-9543	Pb(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>			34,6 CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>
H2-9582	KNO <sub>3</sub>	0,40	7,58	62,3 NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
H2-9643	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	0,20	12,81	75,2 BO <sub>3</sub> <sup>3-</sup>

<sup>a</sup> Vzorek byl rozpuštěn v lučavce královské, aby došlo k oxidaci sulfidu na síran



### 4.1.3 Stanovení rozpustnosti a krystalové vody v analyzovaných vzorcích

Vzorky H2-4794 a H2-4802 by podle svého teoretického složení měly být sloučeniny dobře rozpustné ve vodě, avšak oba obsahují nerozpustný podíl, který byl stanoven gravimetricky. Pro vzorek H2-4794 nerozpustná frakce odpovídala 2,66 %, pro vzorek H2-4802 zase 2,23 %.

U třech vybraných vzorků barokních léčiv byl též stanoven i obsah krystalové vody žiháním. Výsledné hodnoty tohoto stanovení jsou shrnuty v tab. 4.3.

**Tab. 4.3**

Výsledné hodnoty stanovení obsahu krystalové vody ve vybraných vzorcích barokních léčiv, inventární číslo a teoretické složení analyzovaných vzorků. Relativní směrodatná odchylka je <2%.

Inv. č.	Teoretické složení	Obsah vody / %
H2-4714	ZnSO <sub>4</sub>	35,2
H2-4902	FeSO <sub>4</sub>	29,1
H2-9643	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	34,5

## 4.2 Diskuse

Vzorky historických léčivých přípravků, jež byly v této práci analyzovány, lze na základě jejich složení rozdělit na (1) přírodní minerály, jedná se většinou o farmaka s větším množstvím nečistot, a (2) látky připravené pomocí chemických reakcí. Příprava léčiv chemickými reakcemi anebo rozdrčením dovezených nerostů byla v barokním období běžnou praxí. V té době ale nebylo obvyklé zjišťovat složení daného přírodního minerálu, doboví lékárníci mohli jen posoudit autenticitu podle jeho základních vlastností, jimiž jsou barva nebo rozpustnost, a byli tedy nuceni zcela věřit svým dodavatelům. Z tohoto důvodu někdy docházelo k záměnám, jak ukázala analýza vzorků H2-4794 a H2-4857. Všechny analyzované vzorky jsou dále v textu seřazeny abecedně podle prvku nejvíce zastoupeného v jejich složení.

#### 4.2.1 Vzorky s obsahem boru

Bor byl přítomen pouze ve vzorku H2-9643. Analýza potvrdila, že tento historický léčivý přípravek bílé barvy obsahuje tetraboritan sodný (triviálně nazývaný „borax“). Tato skutečnost odpovídá latinskému nápisu na barokní stojatce. Přesněji se ale jedná o směs hydrátů tetraboritanu sodného a tetraboritanu draselného znečištěnou uhličitánem sodným/draselným a síranem sodným/draselným. Tetraboritan sodný byl v barokní době získáván v minerální formě, nejvýznamnějším dobovým nalezištěm byly Benátky, z toho latinský název *Borax veneta*. Před použitím pro léčebné účely byl vždy ještě přečištěn krystalizací [11,54]. Borax byl v barokním období využíván jako diuretikum, abortivum a jako součást přípravků léčících artrózu [9,28].

#### 4.2.2 Vzorky s obsahem draslíku

Dvě z šestnácti analyzovaných látek jsou draselné soli. První z nich, vzorek H2-4802, latinsky *Anatron* (též znám jako *Fel vitri*, doslova „žluč skla“) byl vedlejším produktem tavení skla [9] a byl využíván především jako diuretikum [54]. Zjištěné složení tohoto vzorku odpovídá předpokládanému složení teoretickému. Vzorek obsahuje sírany (56,9 %), uhličitany (3,6 %) a chloridy (0,41 %) alkalických kovů, převážně draslíku. Nerozpustnou frakci (2,23 %) tvoří sírany a uhličitany baria a vápníku.

Druhou draselnou solí byl vzorek H2-9582. Analýza potvrdila, že se skutečně jedná o dusičnan draselný, mírně znečištěný sírany a uhličitany alkalických kovů. Dusičnan draselný byl v barokním období získáván purifikací své minerální formy (proto byl označován jako *depuratus*, vyčištěný) anebo byl připravován uměle z organických reziduí [9,54]. Býval součástí protizánětlivých léčivých přípravků a také byl předepisován jako digestivum.

#### 4.2.3 Vzorky s obsahem hliníku

U dvojice vzorků H2-4763 a H2-4836 bylo potvrzeno, že se jedná o sírany draselno-hlinité, někdy též v literatuře označované pouze jako *alumen*. V 18. století sloužila tato sloučenina k léčbě kurdějí, kožních onemocnění a k odstraňování jizev. Byla také složkou léčivých přípravků určených k ústní hygieně [9,28]. Vzorek H2-4836 obsahuje více hliníku než vzorek

H2-4763, což je v souladu s latinským nápisem na stojatce, z něž vyplývá, že se jedná o vyžíhaný síran draselno-hlinitý. Drobné nečistoty v obou historických léčivech a fakt, že hliník nebyl do 19. století jakožto prvek dobře znám a izolován, poukazují na to, že analyzované vzorky byly minerálního původu. Tímto minerálem byl zřejmě alunit [11,55], který býval lékárníky v barokním období běžně používán nijak neupravený (*Alumen crudum*, tj. vzorek H2-4763) anebo vyžíhaný (*Alumen ustum*, tj. vzorek H2-4836).

#### 4.2.4 Vzorky s obsahem mědi

Latinské signatury na nádobách vzorků H2-4819 a H2-9507 poukazují na to, že tyto vzorky jsou měďnatou solí octové kyseliny, známou jako měděnka (ta byla v barokních lékárnách mnohdy označována celou řadou různých latinských pojmenování [11]). Měděnka byla v malířství využívána již po staletí [56] a v 18. století byla běžně k dostání jako malířský pigment i nadále. Pro své dezinfekční účinky však byla též součástí dobových náplastí a kožních mastí [9,54]. Byla chemicky připravována různými způsoby rozpouštění oxidů a uhličitánů mědi v octové kyselině a variabilita jejího složení je důvodem pro celou škálu jejích odstínů, od zelené přes modrozelenou až po modrou [56]. Vzorek H2-4819 měl barvu skoro zelenou, zatímco vzorek H2-9507 byl jasně modrý. V analyzovaných vzorcích byly stanoveny vysoké koncentrace mědi potvrzující, že se v obou případech jedná právě o měděnku.

#### 4.2.5 Vzorky s obsahem olova

První vzorek obsahující olovo jako majoritní složku je vzorek H2-4773, latinsky *Plumbum ustum* neboli „pálené olovo“. Tato látka bývala v minulosti připravována z plátek olova, které se spolu se sírou umístily do tavicího kotlíku, a za vysoké teploty byl tímto způsobem získáván hnědočerný prášek. Tímto práškem byl sulfid olovnatý, jenž byl podáván lidem trpícím kožními onemocněními či hemoroidy. Měl také pomáhat s hojením ran [9,28]. Analyzovaný vzorek obsahuje 86 % olova; tato hodnota se shoduje s teoretickým obsahem tohoto kovu v sulfidu olovnatém (teoretické zastoupení olova je 86,6 %). Po rozpuštění vzorku v lučavce královské síra obsažená v sulfidovém aniontu zoxidovala na síran, jehož procentuální zastoupení je 45,5 %

(tj. 113 % teorie). Nečistoty nalezené ve vzorku, především antimon, cín a arsen, pochází z rudy, z níž bylo olovo získáno.

Analýza vzorku H2-9543 potvrdila, že se jedná o čistý octan olovnatý. Tato sloučenina je lidem známá již od starověku pro svou sladkou chuť, díky níž byla běžně používána jako sladidlo (z toho latinské označení *Saccharum Saturni* čili Saturnův cukr) [41]. Krom sladidla byl v barokním období využíván také na zmírnění bolesti v krku a kyselosti žaludku [9]. Octan olovnatý byl připravován rozpouštěním olova nebo jeho sloučenin v kyselině octové [9,57], a proto se zřejmě jedná o jediný neznečištěný vzorek ze studovaného souboru. Schöder [57] analyzoval vzorek octanu olovnatého pocházející z 19. století a získal podobný výsledek.

#### 4.2.6 Vzorky s obsahem zinku

Podle své signatury je vzorek H2-4714 síranem zinečnatým, což bylo jeho analýzou také potvrzeno. Síran zinečnatý byl dříve pojmenován jako *Vitriolum album* neboli bílý vitriol; pojem vitriol pochází z latinského *vitrum* (sklo) a byl dobovým označením pro sírany kvůli jejich podobnosti s kusem skla [32]. V 18. století byl užíván hlavně jako emetikum. Byl též součástí očních kapek nebo přípravků pro léčbu kožních onemocnění [9,28]. Avšak analyzovaný vzorek nebyl čistý síran zinečnatý, nýbrž směs skládající se z heptahydrátu síranu zinečnatého (74 %), heptahydrátu síranu železnatého (16 %) a dihydrátu síranu manganatého (7 %). Zbývá 3 % vzorku tvoří další příměsi. Toto složení odpovídá minerálu jménem goslarit [55], který byl v období baroka běžným zdrojem síranu zinečnatého. Pomet ve svém díle varoval lékárníky, že se takto získaný bílý vitriol musí ve stojatce dobře uzavřít, jinak dojde ke změně jeho barvy z bílé na žlutou a je pak neprodejný [9]. Jelikož vzorek H2-4714 nebyl skladován tak, ať se k němu nedostane vzduch, je to prášek nikoliv bílé, ale žluté barvy (na vzduchu dochází k oxidaci dvojmocného železa obsaženého v heptahydrátu síranu železnatého na trojmocné, látka tak mění barvu na žlutohnědou).

Druhý vzorek, jenž měl obsahovat zinek jako hlavní složku, byl H2-4794, latinsky *Nihilum album* (doslova „bílý nic“ anebo „bílý sníh“). Takto byl po staletí nazýván oxid zinečnatý, který byl v barokním období dostupný jako minerál zinkit [9,55], ale častěji se připravoval chemicky (byl vedlejším produktem zpracování rud zinku). Býval nejčastěji předepisován nemocným trpícím kožními onemocněními [9]. Výsledky stanovení ale ukázaly, že vzorek H2-4794 není

oxidem zinečnatým, nýbrž látkou, jež je zcela odlišná a neobsahuje zinek vůbec. Ve skutečnosti se jedná o směs síranu draselného (73 %), uhličitanu vápenatého (11 %) a dalších příměsí (16 %). Pokud náhodou někdo z dobových lékárníků zkusil rozpustnost tohoto léčivého přípravku ve vodě, tak právě přítomnost uhličitanu vápenatého (který se ve vodě špatně rozpouští) mohla způsobit záměnu síranu draselného za oxid zinečnatý, jenž je ve vodě nerozpustný. Nerozpustná frakce tohoto vzorku je 2,66 %.

Třetí vzorek, H2-4857, je podle své signatury minerál kalamín (jinak též smithsonit, chemicky uhličitan zinečnatý [55]). Využití kalamínu bylo v 18. století obdobné jako u výše zmíněných sloučenin zinku; léčivé přípravky z tohoto nerostu se podávaly na kožní onemocnění nebo k zastavování krvácení [9]. Řada stanovení však odhalila, že i v tomto případě došlo k záměně za látku jinou. Z výsledných hodnot vyplývá, že se vzorek skládá hlavně z uhličitanu vápenatého (48,9 %), uhličitanu hořečnatého (42,7 %) a uhličitanu zinečnatého (7,2 %). Další látky pak tvoří zbylých 1,2 %. Tudíž se nejedná o kalamín, který obsahuje 80,3 % zinku, nýbrž o dolomit [55].

#### 4.2.7 Vzorky s obsahem železa

Ve čtyřech vzorcích bylo železo hlavní složkou. Vysoký obsah železa ve vzorku H2-4765 (stanoveno 74,7 %) prokázal, že se jedná o směs oxidů tohoto kovu. Toto léčivo bylo připravováno pilováním kovového železa (proto jeho latinský název doslova znamená „odpilované železo“). Tyto železné třísky byly používány především při léčbě onemocnění jater a anémie [9]. V průběhu staletí došlo k jejich oxidaci. Schöder [57] objevil podobné množství železa v dalším historickém vzorku *Chalybs limatura* pocházejícím ze 17. století.

Vzorek H2-4817 je stejně jako vzorek H2-4765 zmíněný výše směsí oxidů a hydroxidů železa (s obsahem železa 41,2 %), je však o něco více znečištěný.

Analýza třetího vzorku H2-4851 potvrdila, že je jím skutečně sulfid železnatý. Ten byl získáván kalcinací železa se sírou a sloužil především jako adstringens a antacidum [9,28]. Ve vzorku bylo nalezeno pouze 72 % sulfidu železnatého, což bylo s největší pravděpodobností způsobeno tím, že chemická reakce během jeho přípravy neproběhla zcela (zbytek vzorku tedy sestává z nezreagované síry a dalších nečistot).

Čtvrtým analyzovaným vzorkem byl vzorek H2-4902, v němž byla prokázána přítomnost síranu železnatého. Tato sloučenina byla v 18. století předepisována na léčbu tuberkulózy. Měla též zastavovat krvácení [9,54]. Podle latinské signatury na stojatce mělo jít o bezvodý síran železnatý, ale obsah železa spíše napovídá tomu, že je to heptahydrát síranu železnatého. Též obsah krystalové vody ve vzorku dokazuje, že se určitě jedná o hydrát, a nikoliv o bezvodou formu. Ve vzorku se také nachází malé množství nečistot ve formě síranů a uhličitánů, především zinku a mědi. Může tedy jít o minerál (nejpravděpodobněji melanterit nebo rozenit [55]) anebo o látku získanou chemickou reakcí železa či jeho oxidů s kyselinou sírovou.

## 5 Závěr

V této bakalářské práci bylo pomocí spektrálních metod, kapilární zónové elektroforézy a titračních a gravimetrických stanovení zjištěno skutečné složení šestnácti pozůstatků historických léčiv z 18. století pocházejících z kapucínské lékárny.

Spektrální metody (hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem, atomová absorpční spektrometrie, atomová emisní spektrometrie, UV/VIS spektrometrie) a chelatometrické titrace sloužily ke stanovení prvkového složení každého ze vzorků. Hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem byla využita jako hlavní metoda pro toto stanovení, avšak pokud byl obsah prvků ve vzorcích naměřený ICP-MS vyšší než 1 %, byl posléze znovu stanoven jednou anebo více z výše zmíněných metod. Anionty ve vzorcích byly stanoveny pomocí kapilární zónové elektroforézy a acidimetrické titrace. Gravimetrická stanovení sloužila ke zjištění obsahu krystalové vody a nerozpustné frakce u vybraných vzorků.

Analýza potvrdila, že čtrnáct vzorků ze studovaného souboru skutečně obsahuje jako hlavní složku chemickou sloučeninu, jejíž dobový latinský název je uveden na barokní stojatce. Avšak zbylé dva vzorky byly v 18. století lékárníky nebo jejich dodavateli zaměněny za látky chemicky zcela odlišné. K záměně zřejmě došlo kvůli nečistotám, jež byly ve vzorcích přítomny a způsobily tak odlišnosti v barvě či rozpustnosti a vytvořily tak iluzi, že se jedná o látky jiné, než o které ve skutečnosti jde.

Vzorky byly znečištěny v různé míře, s výjimkou jednoho, který byl čistou látkou. Právě nečistoty obsažené v analyzovaných vzorcích pomohly odhalit jejich původ. V šesti případech se jedná o minerály, zbylých deset bylo pravděpodobně připraveno pomocí chemických reakcí. U dvou vzorků jejich prvkové složení potvrdilo použití dobového postupu přípravy založeného na zahřívání kovů s elementární sírou za vysoké teploty.

## Literatura

- [1] *Ebersův staroegyptský lékařský papyrus*. Vachala, B. (ed.). Praha, Academia 2020.
- [2] Pliny the Elder: *Natural History. Vol. IX*. London, William Heinemann 1952.
- [3] Pedanius Dioscorides: *De materia medica*. Osbaldeston, T.A. (ed.). Johannesburg, Ibis Press 2000.
- [4] Albertus Magnus: *Book of Minerals*. Oxford, Clarendon Press 1967.
- [5] Šedivý, E.: *Lapidář rukopisu Vodňanského. Literární a kulturně historická studie k dějinám drog ve XIV. století v Čechách*. Praha, nákl. vlastním 1907.
- [6] Borzelleca, J. F.: Paracelsus: herald of modern toxicology. *Toxicological Sciences* **53**, 2–4 (2000).
- [7] Michaleas, S. N.; Laios, K.; Tsoucalas, G.; Androustos, G.: Theophrastus Bombastus Von Hohenheim (Paracelsus) (1493–1541): The eminent physician and pioneer of toxicology. *Toxicology Reports* **8**, 411–414 (2021).
- [8] Loomis, C. G.: Lapidary medicine. *Bulletin of the History of Medicine* **16**, 319–324 (1944).
- [9] Pomet, P.: *Complete History of Drugs*. London, Bonwicke 1748.
- [10] Bonnemain, B.: Pierre Pomet (1658–1699) et son Histoire des drogues (1694 et 1735). *Revue d'Histoire de la Pharmacie* **103**, 433–442 (2016).
- [11] Hladík J.: Chemie Pražského dispensatoria. *Československá farmacie* **5**, 616–621 (1956).
- [12] Vázquez De Ágredos, L.; Pascual, M.; Cavallo, G.; Pagiotti, R.; Iranzo, L.R.; Martín, M.S.; Walter, P.; Van-Elslande, E.; Izzo, F.C.: Tradition and renovation in the ancient drugs of the Spezieria di Santa Maria della Scala between scientific knowledge and magical thought. *European Journal of Science and Theology* **14**, 3–12 (2018).
- [13] Crosland, M. P.: *Historical Studies in the Language of Chemistry*. New York, Dover Publications 1978.
- [14] Nurse, J.: Pigmented remedies: The pharmacy of colour in Early Modern Europe. *Canadian Bulletin of Medical History* **38**, S93–S117 (2021).
- [15] Prieto, G.; Wright, V.; Burger, R. L.; Cooke, C. A.; Zeballos-Velasquez, E. L.; Watanave, A.; Suchomel, M. R.; Suescun, L.: The source, processing and use of red pigment based on hematite and cinnabar at Gramalote, an early Initial Period (1500–1200 cal. B.C.) maritime community, north coast of Peru. *Journal of Archaeological Science: Reports* **5**, 45–60 (2016).
- [16] Crippa, M.; Legnaioli, S.; Kimbriell, C.; Ricciardi, P.: New evidence for the intentional use of calomel as a white pigment. *Journal of Raman Spectroscopy* **52**, 15–22 (2021).
- [17] Sigerist, H. E.: The historical aspect of art and medicine. *Bulletin of the Institute of the History of Medicine* **4**, 271–297 (1936).



- [18] Burmester, A.; Haller, U.; Krekel, C.: Pigmenta et colores: The artist's palette in pharmacy price lists from Liegnitz (Silesia). In: *Trade in Painters Materials: Markets and Commerce in Europe to 1700*. Kirby, J.; Nash, S.; Cannon, J. (Eds.). London, Archetype Publications 2010, p. 314–324.
- [19] Haller, J. S.: Samson of the materia medica: medical theory and the use and abuse of calomel in nineteenth century America. *Pharmacy in History* **13**, 67–76 (1971).
- [20] Williams, K.: The introduction of 'chemotherapy' using arsphenamine – the first magic bullet. *Journal of the Royal Society of Medicine* **102**, 343–348 (2009).
- [21] Mjos, K. D.; Orvig, C.: Metallo drugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Reviews* **114**, 4540–4563 (2014).
- [22] Sheikh, M.; Qassem, M.; Triantis, I. F.; Kyriacou, P. A.: Advances in therapeutic monitoring of lithium in the management of bipolar disorder. *Sensors* **22**, 736–763 (2022).
- [23] Falchi, L.; Verstovsek, S.; Ravandi-Kashani, F.; Kantarjian, H. M.: The evolution of arsenic in the treatment of acute promyelocytic leukemia and other myeloid neoplasms. *Cancer* **122**, 1160–1168 (2016).
- [24] Orofino Costa, R.; Macedo, P. M. de; Carvalhal, A.; Bernardes-Engemann, A. R.: Use of potassium iodide in dermatology: updates on an old drug. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **88**, 396–402 (2013).
- [25] Nesměrák, K.; Kudláček, K.; Babica, J.: Analytical chemistry studying historical pharmaceuticals and health care formulations. *Monatshefte für Chemie* **148**, 1557–1568 (2017).
- [26] Principe, L.: "Chemical translation" and the role of impurities in alchemy: examples from Basil Valentine's Triumph-Wagen. *Ambix* **34**, 21–28 (1987).
- [27] Nesměrák K.; Kunešová J.: Farmaceutická historie kapucínského kláštera v Praze na Hradčanech. Část I. Klášterní lékárna. *Česká a slovenská farmacie* **64**, 79–94 (2015).
- [28] *Dispensatorium pharmaceuticum Austriaco-Viennense*. Collegium Pharmaceuticum (Eds.), Vienna, Kürner 1729.
- [29] Zýka J.: *Chemie anorganická učební text pro lékárenské laboranty a pomocná kniha pro ostatní obory zdravotnických škol*. Praha, Státní pedagogické nakladatelství 1953.
- [30] Exley, C.: Human exposure to aluminium. *Environmental Science: Processes & Impacts* **15**, 1807–1816 (2013).
- [31] de la Llave, R. C.: Uses of alum in body care. *Artefact. Techniques, histoire et sciences* **16**, 203–219 (2022).
- [32] Rapp, G.: *Archaeomineralogy*. Berlin, Springer 2009.
- [33] Schatzberg, E.: Symbolic culture and technological change: the cultural history of aluminum as an industrial material. *Enterprise & Society* **4**, 226–271 (2003).
- [34] Klotz, K.; Weistenhöfer, W.; Neff, F.; Hartwig, A.; Thriel, C. Van; Drexler, H.: The health effects of aluminum exposure. *Deutsches Ärzteblatt International* **114**, 653–659 (2017).
- [35] Laloux, L.: Florence Hachez-Leroy, Menaces sur l'alimentation. Emballages, colorants et autres contaminants alimentaires, XIX<sup>e</sup>–XXI<sup>e</sup> siècles. *Artefact. Techniques, histoire et sciences* **12**, 374–377 (2020).
- [36] Grass, G.; Rensing, C.; Solioz, M.: Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and Environmental Microbiology* **77**, 1541–1547 (2011).

- [37] Borkow, G.; Gabbay, J.: Copper, An Ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections. *Current Chemical Biology* **3**, 272–278 (2009).
- [38] Szymański, P.; Fraczek, T.; Markowicz, M.; Mikiciuk-Olasik, E.: Development of copper based drugs, radiopharmaceuticals and medical materials. *Biometals* **25**, 1089–1112 (2012).
- [39] Riva, M. A.; Lafranconi, A.; D’Orso, M. I.; Cesana, G.: Lead poisoning: historical aspects of a paradigmatic “occupational and environmental disease.” *Safety and Health at Work* **3**, 11–16 (2012).
- [40] Jonasson, M.; Afshari, R.: Historical documentation of lead toxicity prior to the 20th century in English literature. *Human & Experimental Toxicology* **37**, 775–788 (2018).
- [41] Reddy, A.; Braun, C. L.: Lead and the Romans. *Journal of Chemical Education* **87**, 1052–1055 (2010).
- [42] Hernberg, S.: Lead poisoning in a historical perspective. *American Journal of Industrial Medicine* **38**, 244–254 (2000).
- [43] Boni, M.; Mondillo, N.: The “Calamines” and the “Others”: The great family of supergene nonsulfide zinc ores. *Ore Geology Reviews* **67**, 208–233 (2015).
- [44] Habashi, F.: Zinc-the metal from the East. *Metall* **94**, 71–76 (2017).
- [45] Hoogenraad, T. U.: *History of zinc therapy*. In: Copper and Zinc in Inflammatory and Degenerative Diseases. K.D. Rainsford; R. Milanino; J.R.J Sorenson; G.P. Velo (Eds.). Dordrecht, Springer 1998. p. 1–2.
- [46] Ranjbar, E.; Kasaei, M. S.; Mohammad-Shirazi, M.; Nasrollahzadeh, J.; Rashidkhani, B.; Shams, J.; Mostafavi, S. A.; Mohammadi, M. R.: Effects of zinc supplementation in patients with major depression: a randomized clinical trial. *Iranian Journal of Psychiatry* **8**, 73–79 (2013).
- [47] Wani, A. L.; Parveen, N.; Ansari, M. O.; Ahmad, Md. F.; Jameel, S.; Shadab, G. G. H. A.: Zinc: An element of extensive medical importance. *Current Medicine Research and Practice* **7**, 90–98 (2017).
- [48] Beutler, E.: History of iron in medicine. *Blood cells, molecules & diseases* **29**, 297–308 (2002).
- [49] Sheftel, A. D.; Mason, A. B.; Ponka, P.: The long history of iron in the Universe and in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta: General Subjects* **1820**, 161–187 (2012).
- [50] Poskitt, E. M. E.: Early history of iron deficiency. *British Journal of Haematology* **122**, 554–562 (2003).
- [51] Attia, N. F.; El-Monaem, E. M. A.; El-Aqapa, H. G.; Elashery, S. E. A.; Eltaweil, A. S.; Kady, M. El; Khalifa, S. A. M.; Hawash, H. B.; El-Seedi, H. R.: Iron oxide nanoparticles and their pharmaceutical applications. *Applied Surface Science Advances* **11**, 1–14 (2022).
- [52] Webb, W.; Mehlig, J.P.: Die hochmolekularen organischen verbindun-gen Kautschuk und Cellulose. *Industrial & Engineering Chemistry Analytical Edition* **13**, 533–535 (1941).
- [53] Thompson, J. M.: Determination of impurities in titanium metal. *Analytical Chemistry* **25**, 1231–1235 (1953).
- [54] Thriller, D. W.: *Dispensatorium pharmaceuticum universale*. Francofurtum, Varrentrapp 1764.
- [55] Anthony, J. W.; Bideaux, R. A.; Bladh, K. W.; Nichols, M. C.: *Handbook of Mineralogy*. Chantilly, Mineralogical Society of America 2023. Dostupné z: <https://handbookofmineralogy.org/> (citováno 7.5. 2023)
- [56] Kühn, H.; Kuhn, H.: Verdigris and copper resinate. *Studies in Conservation* **15**, 12–36 (1970).
- [57] Schröder G.: *Die pharmazeutisch-chemischen Produkte deutscher Apotheken im Zeitalter der Chemiatrie*. Bremen, Technische Hochschule 1957.