

УДК 615.11

ФАРМАКОПЕИ XIX – НАЧАЛА XX ВЕКОВ. РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Ю.И. Зеликсон^{1*}

Резюме. В статье дан обзор российским фармакопеям (РФ) XIX – начала XX века. Приведен анализ общих статей в РФ I–VI изданий, дана их систематизация в соответствии с современной классификацией лекарственных форм. Рассмотрены вопросы регламентации изготовления и хранения сильнодействующих лекарственных средств, а в связи с возникновением фармацевтического производства – подходы к регламентации промышленного производства лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармакопея, лекарственные формы, регламентация, сильнодействующие лекарственные средства.

PHARMACOPEIAS OF XIX – EARLY XX CENTURIES. REGULATION OF THE PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

Yu.I. Zelikson^{1*}

Abstract. This article provides the overview of the Russian Pharmacopoeia (RPh) XIX – early XX century. There are the review of the RPh I–VI general pharmacopoeia articles and their systematization in accordance with the modern classification of dosage forms. The study of the highly potent drugs regulation of the manufacture and storage are shown. Additionally, these paper describes the approaches to the industrial production regulation after its appearance.

Keywords: pharmacopoeia, dosage forms, regulation, highly potent drugs.

1 – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: zelikson1930@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В первой половине XIX в. регламентация изготовления лекарств характеризуется использованием ведомственных, а также иностранных фармакопей. Во второй половине XIX – начале XX века производство лекарств регламентировали российские фармакопеи I–VI изданий, и в частности общие статьи на лекарственные формы и галеновые препараты, правила изготовления и хранения сильнодействующих лекарственных средств.

Значительный вклад в изучение истории русских фармакопей внесли А.М. Филькин, А.Г. Натрадзе и другие ученые.

ВЕДОМСТВЕННЫЕ ФАРМАКОПЕИ

В первой половине XIX века общегосударственные фармакопеи по ряду причин не издавались. Их отсутствие лишь отчасти компенсировали ведомственные фармакопеи, которые подразделяли на военные и больничные.

В военных фармакопеях 1808 г. и 1812 г. способы изготовления лекарственных форм и галеновых препаратов были одинаковы с Российской фармакопеей 1798 г. Только для некоторых химических препаратов проводились новые методы

изготовления. В военной фармакопее 1818 г. были приведены сведения по определению доброкачественности препаратов, указывались подмеси и способы их обнаружения.

Для военной фармакопеи «Pharmacopoea castrensis Ruthena» четвертого издания (1840 г.) характерно значительное увеличение количества статей на химические лекарственные средства, в том числе на алкалоиды (хинин, морфин, стрихнин и их соли). Впервые в фармакопейных статьях описывались химические свойства веществ и указывалась химическая формула. В статьях на многие препараты приводились реакции идентичности и доброкачественности. Для ядовитых веществ были даны высшие дозы. Сокращение числа статей на лекарственные формы и галеновые препараты объясняли выходом в это время трудов А.П. Нелюбина, А.А. Иовского [1] и других ученых. Согласно аптекарскому уставу военная фармакопея являлась руководством и для гражданских аптек.

Издание больничных фармакопей имело целью ознакомить фармацевтов и врачей с новыми препаратами, облегчить и упростить составление рецептов, удешевить лекарства. Больничные фармакопеи XIX века, по существу, являлись обязательными мануалами.

По характеру издания к группе больничных фармакопей причисляют и придворные фармакопеи. В одной из них, которая была издана в 1825 г., требовалось, чтобы лекарственные препараты были свежеприготовленными:

«Поелику материалы в естественном своем виде лучше сохраняют свою силу, нежели превращенные в другой вид, то количество приготовленных из них порошков и других препаратов должно быть соразмерно надобности на некоторое время; сие разумеется и на счет сложных лекарств, как то: пластырей, мазей, сиропов, перегонных вод, разных тинктур и т.п.»

Таким образом, изданные в первой половине XIX века фармакопеи, хотя и носили ведомственный характер, имели большое значение для аптек того времени. Они способствовали внедрению в фармацию достижений науки, расширяли ассортимент применяемых лекарственных средств, подготовили издание первой общегосударственной фармакопеи во второй половине XIX столетия [2, 3–5].

ОБЩИЕ СТАТЬИ В РОССИЙСКИХ ФАРМАКОПЕЯХ I–VI ИЗДАНИЙ

Фармакопеи становятся сборниками обязательных стандартов для лекарственных средств, применяемых в России начиная с 1866 г.

Российская фармакопея 1866 г. была третьей государственной фармакопеей, но установилась традиция считать ее первой. От этой фармакопеи ведется счет изданиям и в настоящее время. Она была создана на основе достижений науки и химической промышленности. Составителем первых четырех изданий фармакопеи считается Ю. К. Трапп.

Фармакопея 1866 г. впервые содержала общие статьи, в которых обобщены методы изготовления лекарственных форм и галеновых препаратов. Данные об общих статьях в РФ I–VI изданий мы систематизировали в таблице в соответствии с современной классификацией лекарственных форм.

Во второй половине XIX – начале XX века пилюли, суппозитории, пластыри и капсулы медицинские относили к твердым лекарственным формам, а линименты – к галеновым препаратам [10].

В РФ I [6] входили общие статьи на сахарозахары, эмульсии, настои, отвары, пластыри, настойки, экстракты, сиропы, воды и вино. Эти же статьи входили в РФ II [7].

В РФ III [8] содержалось 7 новых статей на сборы, порошки простые и сложные, лепешки и пастилки, пилюли, сатурации и мази.

В РФ [9] IV были включены впервые статьи на линименты, каши и капсулы лекарственные. Кроме того, из статьи «Экстракты» была выделена самостоятельная статья – «Жидкие экстракты». Таким образом, за 25 лет,

с 1866 г. (РФ I) по 1891 г. (РФ IV), количество общих статей на лекарственные формы и галеновые препараты удвоилось.

Таблица 1.

Общие статьи на лекарственные формы и галеновые препараты в российских фармакопеях (РФ) I–VI изданий [6–9]

Наименование статьи	Номер издания РФ		
	I–II	III	IV–VI
Твердые лекарственные формы			
Сборы. Species	–	+	+
Простые порошки. Pulveres simplices	–	+	+
Сложные порошки. Pulveres compositi	–	+	+
Сахар с эфирными маслами. Elaeosacchara	+	+	+
Лепешки. Пастилки. Trochisci. Pastilli. Rotulae	–	+	+
Жидкие лекарственные формы			
Сатурации. Saturaciones	–	+	+
Эмульсии. Emulsiones	+	+	+
Водные настои. Infusa	+	+	+
Отвары. Decocta	+	+	+
Линимент. Linimenta	–	+	+
Мягкие лекарственные формы			
Кашки. Electuaria	–	–	+
Мази. Unguenta	–	+	+
Пластырь. Emplastra	+	+	+
Мыльца. Suppositoria	–	+	+
Пилюли. Pilulae	–	+	+
Врачебные капсулы. Capsule medicamentosae	–	+	+
Галеновые препараты			
Воды. Aquae	+	+	+
Сиропы. Sirupi	+	+	+
Настойки. Tincturae	+	+	+
Экстракты. Extracta	+	+	+
Вино. Vinum	+	+	+

Примечание: «+» – означает наличие статьи в данных изданиях фармакопей; «–» – отсутствие статьи.

В последующие 20 лет – с 1891 г. по 1910 г. (РФ VI) – количество общих статей практически не изменилось, лишь жидкие экстракты были включены в общую статью «Экстракты». К сожалению, российские фармакопеи конца XIX века – начала XX века не регламентировали правила изготовления и контроля качества таблеток, растворов для инъекций, некоторых жидких лекарственных форм, хотя материалы для составления общих статей уже имелись. Статьи на ампулы и таблетки впервые были включены в 3-е издание военной фармакопеи 1913 г.

Изменения в содержании большинства общих статей РФ I – РФ VI мы охарактеризовали в статьях по истории технологии соответствующих лекарственных форм, которые будут опубликованы в дальнейшем.

Развитие науки позволило значительно улучшить ассортимент лекарств. По сравнению с фармакопейми XVIII века в фармакопеях XIX века число химических веществ постоянно увеличивалось, а количество средств растительного происхождения снижалось.

На характере фармакопей отразились и изменения в производстве лекарственных средств.

Фармакопея постепенно обращала большее внимание на контроль качества, на подробное описание реакций, характеризующих идентичность и доброкачественность препарата. Увеличивалось число препаратов, для которых фармакопея требовала проведения количественных определений, описание способов изготовления сохранялось лишь в статьях на галеновые препараты и лекарственные формы, так как в XIX веке методы контроля таких лекарств еще были несовершенными.

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ХРАНЕНИЯ И ИЗГОТОВЛЕНИЯ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ СРЕДСТВ

В РФ I имелись «Правила для хранения в аптеках сильнодействующих врачебных средств». В них указывалось, что в рецептурной комнате, материальной комнате, подвале, чердаке и других помещениях сильнодействующие лекарственные средства (позже выделенные в список А) должны храниться отдельно от других лекарственных средств, в особых шкафах и ящиках с хорошими замками.

В особый список выделяли препараты мышьяка, ртути, атропина, морфина, стрихнина, аконитин и некоторые другие. Эти средства должны были храниться в рецептурной комнате отдельно, в особом шкафу под замком, ключ от которого находился у управляющего аптекой или его помощника. *«Хранитель ключа, удостоверившись в том, что действительно прописано в рецепте такое-то сильнодействующее средство и в таком-то количестве, обязан сам отвесить прописанное его количество и передать его тому, кому поручено приготовление лекарства по рецепту. За безошибочность приготовления лекарства отвечает хранитель ключа».*

На шкафах и ящиках, в которых хранятся сильнодействующие средства, должна быть надпись: «Сильнодействующие врачебные средства» или «Medicamenta heroica». В этих шкафах и ящиках должны находиться в достаточном количестве верные весы, роговые ложечки и фарфоровые или стеклянные ступки, предназначенные единственно для приготовления лекарств, в состав которых входит какое-либо из означенных сильнодействующих средств [11].

Одним из постановлений, утвержденных министром внутренних дел при введении в действие Российской фармакопеи 1866 г., регламентировалось положение об оформлении рецептов, содержащих

сильнодействующие средства в завышенных дозах. Врач был обязан написать количество этого средства прописью *«и присоединить к тому восклицательный знак: !; в противном случае, прописанное лекарство не должно быть отпускаемо из аптеки, без предварительного объяснения».*

Если невозможно выяснить это у врача, то прописанное средство отпускали в высшей дозе, указанной в фармакопее, и сообщали затем врачу [7].

Для детей и «невзрослых» дозы ядовитых веществ уменьшали:

- для детей от 2 до 4 лет – 1/10 ч.,
- от 5 до 7 – 1/6 ч.,
- от 8 до 10 – 1/4 ч.,
- от 11 до 13 – 1/2 ч.,
- для молодых людей от 14 до 17 лет – 3/4 ч. [7].

В РФ VI [9] было включено «Удостоившееся Высочайшей ратификации 11 июня 1907 года Международное соглашение о принятии единообразных способов приготовления сильнодействующих лекарств».

В статье I этого соглашения указывалось: *«Лекарственные вещества, внесенные в нижеследующую таблицу, будут обозначены в фармакопее, изданной каждым из договаривающихся правительств, латинскими названиями, употребляемыми в этой таблице, и будут соответствовать требованиям, указанным против этих названий».* В таблице приводилось описание особенностей изготовления около 50 лекарственных средств. Например, *«Aconiti tinctura seu Tinctura Aconiti». Приготовлять посредством перколяции алкоголем в 70% по объему; эта тинктура будет содержать 0,05% всех алкалоидов».*

Статья II: *«Что касается других веществ, не обозначенных в таблице (статья I) и могущих быть внесенными в фармакопею, то договаривающиеся правительства обязуются принять к руководству следующие правила:*

- a) Сильнодействующее средство не будет изготовляться в форме лекарственного вина;
- b) тинктуры сильнодействующих веществ будут изготовляться 10%-ные и при помощи перколяции;
- c) жидкие экстракты сильнодействующих веществ будут изготовляться 100%-ные».

Статья III: *«Договаривающиеся правительства введут нормальный каплемер, у которого наружный диаметр трубки, выпускающей каплю, будет ровно в 3 мм, т.е. который при 15 °С даст 20 капель дистиллированной воды на грамм» [9].*

Таким образом поднимались вопросы гармонизации в изготовлении лекарственных средств.

Русские фармакопеи второй половины XIX века – начала XX века до известной степени послужили основой для создания государственных фармакопей СССР.

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В НАЧАЛЕ XX ВЕКА [12]

До конца XIX века лекарственные средства в России изготавливали главным образом в аптеках. В аптечных лабораториях изготавливали галеновые препараты и некоторые патентованные средства. Многие препараты и патентованные лекарства ввозились из-за рубежа.

Увеличение потребности населения в лекарственном обеспечении пришло в противоречие с аптечной монополией на изготовление лекарств. Поэтому в 1898 г. были изданы правила, разрешающие производить лекарственные средства не только аптечным лабораториям, но и предприятиям фабрично-заводского типа. Открытие фармацевтических предприятий разрешалось только магистрам фармации и химикам, но не провизорам.



Рисунок 1. Фармацевтический завод начала 20 века [13]

В 1899 г. был издан первый список 65 галеновых препаратов, которые разрешалось производить на фармацевтических предприятиях. Затем такие списки издавались в 1902 и 1908 годах. В новых списках по-прежнему содержались преимущественно галеновые препараты, небольшое количество химических веществ и только четыре препарата в форме таблеток.

Фармацевтическим промышленным предприятиям запрещалось производить многие необходимые лекарственные препараты, в том числе синтетические, в форме ампулированных растворов, таблеток и др. За аптеками сохранялось монопольное право на изготовление большого числа лекарственных средств. В то же время в аптеках не было условий для расширения производства лекарственных препаратов. В большинстве аптечных лабораторий не было оборудования для

изготовления таблеток, растворов в ампулах и других современных лекарственных средств. Эти обстоятельства задерживали развитие фармацевтического производства и способствовали увеличению импорта лекарственных препаратов.

Отсутствие фармацевтической промышленности в России особенно остро проявилось в годы первой мировой войны, когда Германия и некоторые другие страны прекратили ввоз в Россию лекарственных средств. Население нашей страны не было в должной мере обеспечено лекарствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в первой половине XIX века в России общегосударственная фармакопея не издавалась. Изготовление лекарств и оценка их качества нормировались иностранными и ведомственными фармакопеями. Во второй половине XIX – начале XX века Российские фармакопеи I–VI изданий отразили достижения медицины, фармации, химии. Основные положения по изготовлению лекарственных форм и галеновых препаратов были изложены в общих статьях. В отдельных разделах регламентировались изготовление, хранение и отпуск сильнодействующих лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.М. Филькин. Роль А.А. Иовского и А.П. Нелюбина в становлении технологии лекарственных форм и галеновых препаратов // Аптечное дело. 1965. № 3. С. 77–82.
2. А.Г. Натрадзе. Русские и советские фармакопеи. – М.: Медицина, 1978. С. 37–72.
3. А.М. Филькин. Латинские фармакопеи России XIX столетия // Аптечное дело. 1958. № 5. С. 49–52.
4. А.М. Филькин. Русские фармакопеи капиталистического периода // Аптечное дело. 1966. № 4. С. 51–53.
5. А.М. Филькин История создания русских фармакопей. Автореферат дисс. канд. фармац. наук. – М. 1963.
6. Российская Фармакопея, изданная по Высочайшему повелению Медицинским Советом Министерства Внутренних Дел. I издание. – СПб.: Тип. Императорской АН, 1866. 604 с.
7. Российская Фармакопея, изданная по Высочайшему повелению Медицинским Советом Министерства Внутренних Дел. II издание. – СПб.: Тип. Императорской АН, 1871. 552 с.
8. Российская Фармакопея, изданная по Высочайшему повелению Медицинским Советом Министерства Внутренних Дел. III издание. – СПб.: Тип. Императорской АН, 1880. 640 с.
9. Российская Фармакопея, изданная по Высочайшему повелению Медицинским Советом Министерства Внутренних Дел. IV издание. – СПб.: Изд. Риккера К. Л., 1891. 727 с.
10. В.А. Тихомиров Курс фармации. 5-е изд. – М.: Изд-во А.А. Карцева, 1909. 528 с.
11. Российская фармакопея. VI изд. – СПб.: Изд. Риккера К.Л., 1910. 591 с.
12. Т.Д. Семенова Состояние производства фармацевтических препаратов в России в начале XX века // Сборник научных работ Московского фармацевтического института. – М. 1957. Т. 1. С. 473–478.
13. Max Penson. URL: <http://www.maxpenson.com/show?id=2182&lbid=&page=1> (дата обращения 30.03.2017).