

Prve tiskane knjige s področja farmacije v knjižnicah Slovenije

The first printed books on pharmacy in the libraries of Slovenia

Pavle Jović

POVZETEK: V posebnih fondih knjižnic povsod na svetu, pa tudi v Sloveniji se hranijo prve tiskane knjige s področja farmacije. To so tako imenovane inkunabule ali prve knjige tiskane do leta 1501. V knjižnicah Slovenije so ohranjeni: antidotariji arabskih zdravnikov Abulkasima (Liber servitoris, 1471) in Mesueja mlajšega (Opera medicinalia, 1479) ter salernskega zdravnika Nikolaja (Antidotarium Nicolai, 1479); prva nemška farmakopeja (Arzneibuch, 1477); lekarniške knjige italijanskih zdravnikov: Jakoba Manlija de Bosca (Compendium aromatariorum, 1489), Saladina Asculanusa (Luminare maius, 1494) in Quricusa de Augustisa (Lumen apothecariorum, 1494). To so večinoma knjige, ki so izšle v Benetkah. Prve tiskane lekarniške knjige, ki so ohranjene v Sloveniji so predhodnice prvih kasnejših uradnih farmakopej, izvirajo iz samostanskih knjižnic in se sedaj hranijo v knjižnici mariborskega Škofijskega arhiva in ljubljanskega Frančiškanskega samostana ter v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani. Omenjeni farmacevtski prvotiski kažejo, da so prvi lekarnarji na slovenskem ozemlju, ki so začeli svojo dejavnost v samostanih, že od poznega srednjega veka, uporabljali veljavne predpise o zdravilih, kakor ostali narodi Svetega rimskega cesarstva nemške narodnosti.

Ključne besede: farmacevtske knjige, prvotisk, slovenske knjižnice,

ABSTRACT: Among the first printed medical texts in Europe were books devoted to pharmacy. They were incunables (lat. Incunabula) or the earliest printed books before 1501, which are held in special collections of libraries all over the world. Some of these early and rare books are also preserved in Slovenian libraries: Bishop Archiv of Maribor, Franciscan Monastery of Ljubljana and National Library of Slovenia. Incunabula from Slovenia originate from monastery libraries. They were the great works of medieval and renaissance pharmacy: Liber servitoris of Abulkasim (1471), Antidotarium of Mesue (1479), Antidotarium of Nicholaus of Salerno (1479), the first German pharmacopoeia - Arzneibuch (1477), Compendium aromatariorum of Jacobus Manlius de Bosco (1489), Luminare maius of Saladinus Asculanus (1494) and Lumen Apothecariorum of Quiricus de Augustis (1494). They preceded the later official pharmacopoeias in Europe and were printed mostly in Venice. These pharmaceutical incunabula were in general founded on classical and Arab medical knowledge. The early printed books on pharmacy from Slovenian libraries confirm that the first Slovenian pharmacists used standard pharmaceutical books as well as other people of Holy Roman Empire.

Key words: pharmaceutical books, incunabula, Slovenian libraries

Uvod

Začetek lekarništva v Evropi in na slovenskem ozemlju je v tesni zvezi z ustanovitvijo prvih samostanov.

Med prvimi medicinskimi knjigami, ki so tiskane v Evropi, so tudi knjige s področja farmacije. Tiskarstvo se je začelo v Nemčiji od srede 15. stoletja, vendar je Italija postala največje središče tiskarske umetnosti v Evropi (1).

Na začetek in razvoj lekarništva na Slovenskem je sosednja Italija imela pomemben vpliv. Italija se šteje za zibelko evropske farmacije, ker je bila na tem ozemlju ustanovljena prva lekarna na svetu (v samostanu Monte Cassino, leta 529), pa tudi lekarna v današnjem pomenu kot samostojna, z zakonom priznana in nadzorovana zdravstvena ustanova (v začetku 13. stoletja v južni Italiji) (2, 3). Tudi v Italiji je prišlo prvič v Evropi do obvezne ločitve lekarniške stroke od

zdravniške (4), in je ustanovljena prva medicinska šola, ter je bil sestavljen prvi antidotarij v Evropi.

Prve tiskane knjige do leta 1501 se imenujejo inkunabule; to so zelo redke knjige, stare več kot pet stoletij, ki se sedaj hranijo v posebnih fondih knjižnic povsod po svetu (5).

V tem prispevku bodo predstavljene prve tiskane knjige s področja farmacije, ki so ohranjene v knjižnicah Slovenije.

V prvi in edini knjigi o inkunabulah v Sloveniji (A. Gspan, J. Badalić, Ljubljana, 1957) avtorji ločijo medicinske od farmacevtskih prvotiskov. Po našem mnenju njihova ločitev ni popolnoma pravilna. To je razumljivo glede na to, da avtorji niso bili zgodovinarji medicine oziroma farmacije. V tem prispevku smo se držali kot vzora kataloga Univerzitetne knjižnice v Madridu (6).

Med prvimi medicinskimi teksti, ki so natisnjeni v Benetkah, največjem tiskarskem središču v Evropi, sta bili lekarniški knjigi slavnih arabskih zdravnikov: Abulkasima in Mesueja mlajšega (7).

Najstarejša tiskana knjiga s področja farmacije nasploh, ki se hrani tudi v Sloveniji je **Liber servitoris** de preparatione medicinarum simplicium. Ta knjiga je bila natisnjena leta 1471 v Benetkah, največjem središču tiskarstva v Italiji in Evropi (8). To je prva izdaja tega dela. Knjigo o enostavnih zdravilih je sestavil okoli leta 1288 znani arabski zdravnik, predvsem slavní kirurg Abu al-Kasim al-Zahravi, v Evropi znan kot Abulkasim ali Albucasis (936–1013), ki je živel v Španiji. Tiskar je bil Francoz Nicolaus Jenson (1420–1480). Liber servitoris je bila ena najstarejših predhodnic farmakopej, iz katere so zajemale vse poznejše uradne farmakopeje v Evropi. Omenjena srednjeveška knjiga o zdravilih se hrani v knjižnici Škofijskega arhiva v Mariboru (9).

V Škofijskem arhivu v Mariboru se hrani tudi zbirno delo z naslovom **Opera medicinalia**, ki je natisnjeno v Benetkah v nekaj izdajah. Tri izdaje tega dela najdemo v Škofijskem arhivu (1479, 1484, 1490). Delo izvira iz znane arabske lekarniške knjige z naslovom Grabadin (Antidotarium), ki predstavlja kompletno farmakopejo srednjeveške dobe (10). Antidotarij Mesueja mlajšega je do leta 1623 tiskan skoraj tolikokrat kakor dela velikega arabskega zdravnika Avicene, kar kaže veliko zanimanje strokovnjakov za njegove spise. Delo je objavil v 11. stoletju slavní arabski zdravnik Masavai al-Mardini, tako imenovani Mesue mlajši (925–1015). To knjigo so uporabljali še do 17. stoletja po evropskih lekarnah. Izdaja dela Opera medicinalia iz leta 1479 je sestavljena iz treh del: Complementum practicae, Antidotarium Nicolai in Liber servitoris, katerih avtorji so Franciscus Pedemontanus, Nicolaus Salernitanus in Abulkasim. V Škofijskem arhivu v Mariboru se hranita še dva farmacevtska prvotiska: Compendium aromatariorum iz leta 1489 in Lumen apothecariorum iz leta 1495.

Compendium aromatariorum, ki ga je sestavil salernski zdravnik Saladinus Asculanus sredi 15. stoletja, je bil tiskan že leta 1488. Tiskar je bil Peregrinus de Pasqualibus. V Sloveniji se hrani izdaja iz leta 1489. To delo je prva lekarniška knjiga in kaže znanstvene, praktične in etične zahteve, ki jih je renesančna doba postavljala farmaciji, tedaj že samostojnemu poklicu (11). Saladin je prvič uporabil izraz receptum za zdravniške predpise. Compendium Aromatariorum je bil vzor poznejšim uradnim farmakopejam.

Lumen apothecariorum je lekarniška knjiga, ki je natisnjena prvič leta 1492 v Benetkah. V Sloveniji se hrani izdaja iz leta 1495. Avtor te knjige je italijanski zdravnik Quiricus de Augustis. Tiskar je bil Albertus Rubens. Glavna vrednota knjige je v tem, da so v njej zdravila reducirana v primerjavi z arabskimi (12).

V Univerzitetni in narodni knjižnici v Ljubljani, kjer je shranjeno največje število inkunabul v Sloveniji se hranita dva prvotiska s področja farmacije: Arzneibuch in Antidotarium Salernitanum.

Leta 1477 v Augsburgu je bila natisnjena prva nemška farmakopeja z naslovom: **Arzneibuch** (13), ki je napisana okoli 1400. To je bila prva izdaja tega dela, ki je ohranjena tudi v Sloveniji. Avtor je bil nemški zdravnik Ortolff von Bayrlant. Tiskar je bil Günther Zainer (1430–1478), ki je ustanovil prvo tiskarsko officino v Augsburgu in v njej prvič uporabil romanske črke.

Antidotarium Nicolai Salernitani sodi med najstarejše knjige o zdravilih v Evropi (14, 15), ki so natisnjene med prvimi medicinskimi teksti nasploh (Benetke, 1471). Delo je sestavil malo znani zdravnik pomembne salernske medicinske šole Nicolaus Salernitanus okoli leta 1140 (16). Za osnovo je vzel arabsko materio medico. V Sloveniji se hrani izdaja iz leta 1479, ki jo je natisnil Reynaldus Novimagio.

V knjižnici Frančiškanskega samostana v Ljubljani se hrani prvotisk s področja farmacije z naslovom **Luminare maius** iz leta 1494. To je bila prva izdaja tega dela, ki je tiskano v Benetkah. Delo je znano še kakor Interpretatio Antidotarii et Practicae Johannis Mesue, kar kaže, da je nastalo na podlagi antidotarija Mesueja mlajšega. To je znana lekarniška knjiga o zdravilih iz 15. stoletja Manlija de Bosca (10). Johannes Jacobus Manlius de Bosco je bil italijanski zdravnik iz 15. stoletja, ki je rojen v mestu Alexandria, blizu Pavije. Luminare maius je do srede XVI. stoletja veljal kot zakonski predpis za lekarnarje v raznih deželah in mestih Evrope in je bil važen vir in predhodnik poznejših uradnih farmakopej. Nemški medicinec Valerius Cordus (1515–1544) je avtor prve uradne knjige o zdravilih (Dispensatorium Norimbergense), ki je veljala v 16. in 17. stoletju v mnogih evropskih pa tudi slovenskih krajih. Cordus je veliko prevzel iz dela Manlija de Bosca, preden je nürnberški dispenzatorij prišel v slovenske lekarne.

Sklep

Slovence je krščanstvo povezovalo z evropsko kulturo. Začetek izdelave zdravil na Slovenskem v 12. stoletju je v zvezi z ustanovitvijo prvih samostanov, ki so bili glavna središča kulture v srednjem veku.

Največ prvotiskov posvečenih farmaciji je natisnjeno v Benetkah. Slovenskemu ozemlju v dobi renesanse sta bili najbližji centri nove tiskarske umetnosti beneško-furlansko območje na zahodu (Benetke) in južno-nemško območje na severu (Augsburg, Nürnberg). To sta bili hkrati običajni smeri trgovskih poti, po katerih so lahko bile importirane tudi prve tiskane knjige.

Najstarejše tiskane knjige s področja farmacije, ki so ohranjene v Sloveniji, izvirajo iz samostanskih knjižnic. To so večinoma dela italijanskih zdravnikov, ki so kot vir za nastanek svojih knjig o zdravilih uporabljali znamenite antične in arabske avtorje: Dioskurida, Galena, Mesueja mlajšega, Abulkasima in Avicene. Prve tiskane knjige so ohranile znanost starega in srednjega veka in tako prispevale k razvoju novega veka. Prve tiskane knjige s področja farmacije kažejo kako visoko raven je dosegla evropska farmacija v poznem srednjem veku in renesančni dobi.

Prve tiskane farmacevtske knjige kažejo, katere knjige so bile v rabi v slovenskih lekarnah, preden je uradni nürnberški dispenzatorij prišel v slovenske kraje.

Prve tiskane knjige s področja farmacije, ki se hranijo v slovenskih knjižnicah, pričajo, da je bilo slovensko ozemlje kot del Svetega rimskega cesarstva nemške narodnosti vključeno v kulturno Evropo že od 12. stoletja.

Literatura

1. Steinberg S H. Five hundred years of Printing. Harmondsworth, Penguin Books, 1974: 65
2. Kramers E, Urdang G. History of Pharmacy. London, J.B. Lippincott. 1951:68 -79

- Minarik F. Iz naših starih apoteka. Pro medico. 2-IV. Ljubljana. Lek, 1972:100-115
- Bohinc P. Ob 750-letnici konstitucij Friderika II. Farm Vestn 1991; 42(2): 167-73
- Pelc M. U znaku tiskane knjige: humanizam i renesansa In: Uvod u povijest informacijske kulture. Zagreb. Golden Marketing, 2002:114-52
- WWW.ucm.es/BUUCM/diosc/030301_xv.htm
- Pintar I. Kratka zgodovina medicine. Ljubljana. Medicinska fakulteta.1950:197
- Marinis T D. Storia dell'arte tipografica. V: Enciclopedia Italiana. Roma. Istituto poligrafico dello Stato, 1950: 896-7
- Gspan A, Badalić J. Inkunabule v Sloveniji. Ljubljana. Slovenska akademija znanosti in umetnosti, 1957: 91
- Müller-Jahncke F. Geschichte der Arzneimittel-therapie. Stuttgart. Deutscher Apotheker Verlag. 1996: 35
- Minarik F. Od staroslovanskega vraštva do sodobnega zdravila. Ljubljana. Slovensko farmacevtsko društvo, 1971: 129- 30
- Niklicek L, Stein K. Dejiny mediciny v datech a faktech. Praha. Avicenum, 1985: 60
- Morton L T. A Medical Bibliography. London. A Grafton books Andre Deutsch, 1970: 215
- Jović P. The first printed works on pharmacy. Oral presentation. 62 nd Congress of International pharmaceutical federation. Nice, 31. VIII – 4.IX 2002: 152
- Castiglioni A. Histoire de la medicine. Paris. Payot, 1931: 256-7
- World who's is who in Science: Nicholas of Salerno.Chicago. Allen G.Debus, 1st ed. 1968: 1253
- Müller – Jahnke F. Geschichte der Arzneimittel-therapie.Stuttgart. Deutsche Apotheker Verlag, 1996:39

Doktorska disertacija Natalije Zajc, mag. farm.

Proučevanje strukture trdnih disperzij nifedipina z metodo diferenčne dinamične kalorimetrije z modulacijo temperature

Stane Srčič

Natalija Zajc, mlada raziskovalka na Katedri za farmacevtsko tehnologijo in študentka podiplomskega študija na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, je svojo doktorsko disertacijo zagovarjala 17. decembra 2004 pred komisijo v sestavi: prof. dr. Borut Štrukelj, prof. dr. Julijana Kristl, doc. dr. Janez Kerč in prof. dr. Stane Srčič. Raziskovalno delo je opravljala pod mentorstvom prof. dr. Staneta Srčiča na Fakulteti za farmacijo, v Laboratoriju za elektrokemijo materialov na Kemijskem inštitutu in na Inštitutu za farmacevtsko tehnologijo Univerze v Szegedu.

V doktorskem delu je Natalija Zajc predstavila teoretične osnove diferenčne dinamične kalorimetrije z modulacijo temperature (MTDSC), ponazorila Readingov in Schawejev pristop k analizi rezultatov ter ovrednotila uporabnost na farmacevtskem, predvsem fizikalno-tehnološkem področju v smislu proučevanja strukture trdnih snovi. V praktičnem delu je metodo uporabila za ugotavljanje steklastega prehoda in s tem amorfnega stanja nifedipina, rezultate pa je primerjala s konvencionalno DSC metodo.

Prvi del disertacije je namenila izdelavi trdnih disperzij nifedipina s talilnim postopkom, pri čemer je kot pomožni snovi uporabila polietilenglikol (PEG) 4000 in manitol. Proučevala je hitrost raztapljanja učinkovine in morfološke lastnosti disperzij. Z metodami termične analize, rentgensko praškovo difrakcijo, spektroskopskimi in mikroskopskimi metodami je ugotavljala stanje sestavin v smislu kristalnosti in/ali amorfnosti, stopnjo dispergiraniosti ter velikost delcev. S proučevanjem taljenja binarnih sistemov nifedipin-manitol in nifedipin-PEG 4000 je v prvem primeru ugotovila monotekičen, v drugem pa eutektičen odnos. Priprava trdnih disperzij v vodi težko topnega nifedipina v kombinaciji z obema pomožnima snovema se je v smislu izboljšanja hitrosti raztapljanja izkazala ustrežnejša v primerjavi s fizikalnimi zmesmi in učinkovino samo. Rezultati omenjenih metod so potrdili, da je ugodnejši potek raztapljanja povezan z ustreznim dispergiranjem učinkovine v sistemu, z izboljšanim stikom med učinkovino in pomožno snovjo ter s prisotnostjo termodinamsko metastabilnih polimorfni oblik pomožnih snovi.

V nadaljevanju je Natalija Zajc študirala vpliv parametrov temperaturnega programa MTDSC (perioda, amplituda, povprečna hitrost segrevanja) na steklast prehod nifedipina. Z izdelavo Lissajousevih krivulj je ugotavljala obseg motnje temperaturne modulacije kalorimetra. Z izbranimi MTDSC parametri je analizirala izhodne spojine, fizikalne zmesi in trdne disperzije. Ugotovila je, da se nifedipin in manitol pred temperaturno obdelavo nahajata v termodinamsko stabilnih oblikah, PEG 4000 pa vsebuje tudi primesi termodinamsko metastabilne oblike z zavirami verigami polimera. Po izdelavi trdnih disperzij je dodatno ugotovila prisotnost nestabilne amorfn oblike nifedipina. Količina amorfnega nifedipina se je v sistemu nifedipin-manitol s drobljenjem močno zmanjšala, v kombinaciji s PEG 4000 pa popolnoma izginila. Slednje je dokaz, da polietilenglikol v sistemu deluje kot mehčalo.

Doktorica Natalija Zajc je s primerjavo krivulij konvencionalne DSC in MTDSC analize po Schaweju ugotovila, da je moduliran pristop omogočil analizo z izboljšano občutljivostjo in ločljivostjo. Relativno nizka povprečna hitrost segrevanja v primerjavi s hitrostjo spremembe temperature konvencionalne DSC je botrovala k boljši občutljivosti v primeru modulirane metode. Prav tako so signali v taličnih območjih pokazali izboljšano ločljivost dogodkov, ki se v preiskovanih sistemih dogajajo na istih temperaturnih intervalih, ne da bi se pri tem poslabšala občutljivost signala. Z modulirano metodo sigmoidalno spremembo steklastega prehoda zaznamo na krivulji kompleksne C_p brez spremljajočega endotermnega vrha relaksacije. Natančnejšo analizo lahko moti le kristalizacija, ki je delno reverzibilnega, delno ireverzibilnega značaja.

Odkrivanje neurejenega stanja učinkovine v kompleksnejših sistemih je aktualna problematika, zato doktorska disertacija predstavlja pomemben prispevek na področju oblikovanja zdravil. O svojem raziskovalnem delu je Natalija Zajc večkrat poročala na mednarodnih znanstvenih konferencah. Rezultate je do sedaj objavila v obliki treh člankov v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva, dva prispevka pa sta v pripravi.