УДК 615.11 (09)

CC BY

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ И «ГАЛЕНОВЫХ» ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ РЕЦЕПТУРНЫХ ПРОПИСЕЙ «АНТИДОТАРИЯ» НИКОЛАЯ ИЗ САЛЕРНО

Ф.Д. Воронов, И.Н. Ружинская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ), 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33

Цель. *В исследовании рассматривается проблема схожести принципов и подходов технологий лекарств в средневековом манускрипте «Антидотарий» Николая из Салерно с современными аптечными фармацевтическими технологиями. Данная статья посвящена текстологическому исследованию прописей «Антидотария», детальному изучению содержания рукописи, рецептуры и технологий изготовления лекарств.* ***Материалы и методы.*** *Для достижения поставленной цели были выделены, систематизированы и проанализированы восемьдесят пять рецептов «Антидотария» в документальном переводе со средневекового французского языка. С помощью факторного анализа исторического источника и современной научной литературы осуществляется междисциплинарное изучение содержания рукописи.* ***Результаты и обсуждение.*** *Описав содержание и аспекты рецептурных формул «Антидотария», авторы отмечают подобие технологий лекарств и «галеновых» препаратов с современной фармацевтической технологией, в частности с аптечной технологией лекарств. Указывается, что препараты, созданные на основе лекарственного растительного сырья, могут быть средствами терапии второго ряда для завершения лечения после применения основных фармакологических препаратов.* ***Заключение.*** *Результаты данной работы раскрывают потенциал применения лекарственных препаратов растительного происхождения в условиях современной доказательной медицины, в частности, в системе организации длительного лечения и вторичной профилактики хронических заболеваний у больных, которым необходимо сохранить трудоспособность и обеспечить достаточно высокий уровень качества жизни. Подробный перевод полного текста манускрипта, анализ содержания в соответствии с требованиями рациональной фармакотерапии и фитотерапии способствует дальнейшему выявлению перспективы создания новых лекарственных препаратов, многокомпонентных по своему химическому составу, обладающих широчайшим спектром терапевтических эффектов.*

Ключевые слова: *Антидотарий, Dorveaux, технология лекарств, галеновые препараты*

TECHNOLOGY OF MEDICINES AND GALENICAL PREPARATIONS: THE CASE OF PRESCRIPTION FORMULASFROM “ANTIDOTARIUM” NICOLAI BY NICHOLAS OF SALERNO

F.D. Voronov, I.N. Ruzhinskaya

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Petrozavodsk State University” (PetrSU), 33, Lenin Str., Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia, 185910

Introduction. *This study deals with the problem of similarity of the principles and approaches of drug technologies in the medieval manuscript “Antidotarium Nicolai” by Nicholas of Salerno with modern pharmaceutical technologies.* ***The aim*** *of study is a textual investigation of “Antidotarium Nicolai”, a detailed research of the content of the manuscript, recipes and technologies for making medicines.* ***Materials and methods.*** *In order to*

Для цитирования:
Воронов Ф.Д., Ружинская И.Н.
ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ И «ГАЛЕНОВЫХ» ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ РЕЦЕПТУРНЫХ ПРОПИСЕЙ «АНТИДОТАРИЯ» НИКОЛАЯ ИЗ САЛЕРНО.
Фармация и фармакология. 2018;6(4):389-397.
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-4-389-397
© Воронов Ф.Д., Ружинская И.Н., 2018

For citation:
Voronov F.D., Ruzhinskaya I.N.
TECHNOLOGY OF MEDICINES AND GALENICAL PREPARATIONS: THE CASE OF PRESCRIPTION FORMULASFROM “ANTIDOTARIUM NICOLAI” BY NICHOLAS OF SALERNO.
*Pharmacy & Pharmacology.*2018;6(4):389-397. (In Russ).
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-4-389-397

achieve this goal, eighty-five recipes of "Antidotarium Nicolai" have been identified, systematized and analyzed in a documentary translation from medieval French. An interdisciplinary study of the content of the manuscript was carried out with the help of factor analysis of the historical source and modern scientific literature. ***Results and discussion.*** *Having described the content and aspects of the prescriptions of "Antidotarium Nicolai", the authors note the similarity of the technologies of drugs and galenical preparations with modern pharmaceutical technology, in particular, with the technology of pharmacy production. In "Antidotarium Nicolai" it is stated that preparations based on herbal medicinal raw materials may be second-line therapy agents for completing treatment after the application of basic pharmacological preparations.* ***Conclusion****. The results of this work reveal the potential for the use of herbal medicines in the conditions of modern evidence-based medicine, in particular, in the organization of long-term treatment and secondary prevention of chronic diseases in patients who need to maintain their ability to work, and provide them with a sufficiently high level of quality of life. A detailed translation of the full text of the manuscript, the analysis of its content in accordance with the requirements of rational pharmacotherapy and phytotherapy, further favors to identify the prospects for the development of new drugs, multi-component in their chemical composition with a wide range of therapeutic effects.*

Keywords: *"Antidotarium Nicolai", Paul Dorveaux, technology of medicines / drugs, galenical preparations, unified pharmaceutical system of units of measurement*

ВВЕДЕНИЕ. Технология лекарств, как базовая часть фармацевтической науки, оказывает фундаментальное влияние на медицину и здравоохранение в целом. Ведя свою историю с древних времен, она видоизменялась под влиянием эволюционных факторов и региональных особенностей медицинских школ. Ярким примером этого являлась Средневековая Европа, где произошло своеобразное слияние медицинских знаний, накопленных Западом и Востоком. Свидетельством такого взаимопроникновения стала рукопись «Антидотарий» за авторством мастера Николая из Салерно. Данный манускрипт был главной фармакопеей всего Средневекового мира [1]. Актуальность данной работы в наше время заключается в исследовании технологий изготовления лекарств «Антидотария» по рецептам, переведенных на русский язык, а также исследование их практического потенциала для современного здравоохранения. Таким образом, через изучение состава прописей манускрипта ставится ЦЕЛЬ сравнить средневековую технологию изготовления лекарств и «галеновых» препаратов с современными принципами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для достижения поставленной цели были выделены, систематизированы и проанализированы восемьдесят пять рецептов «Антидотария» Николая из Салерно в документальном переводе со средневекового французского языка. Сравнение источникового корпуса с историографическим материалом по технологии лекарств дало возможность междисциплинарного изучения прописей «Антидотария». Это позволяет выделить доминанту изучаемой проблемы. Гипотезой исследования является тезис о подобности принципов и подходов к изготовлению лекарств в рецептурных формулах «Антидотария» мастера Николая из Салерно с современными фармацевтическими технологиями.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для рассмотрения средневековой технологии изготовления лекарств и «галеновых» препаратов был осуществлен перевод «Антидотария» Николая из Салерно, также известного как «Малый Антидотарий». Данный труд был разработан в Медицинской Школе Салерно на основе «Великого Антидотария» мастером Николаем. Согласно многолетним работам доктора фармацевтических наук, профессора Владимира Федоровича Семенченко, «Антидотарий» был составлен в 1140 г. действующим ректором Салернской медицинской школы, Николаем [2]. Карл Зудгоф, немецкий врач и историк медицины, в своей работе соотносил упоминания о рукописи с 1100 г [3]. Таким образом, «Антидотарий» Николая из Салерно относится к греко-арабскому периоду развития Салернской медицинской школы.

Сама рукопись чрезвычайно масштабна: в ней собраны и систематизированы древнегреческие, римские, восточные знания первоисточников. Со временем она пополнилась уникальными прописями, уточнениями и определениями [3]. «Антидотарий» оказал столь огромное влияние на развитие фармации и медицины в целом, что использовался вплоть до XVII в., когда повсеместно стали появляться официальные региональные фармакопеи.

Несмотря на большое количество переизданий, наиболее важными являются переводы «Антидотария» на средневековый английский, средневековый французский и голландский языки. На сегодняшний день основной интерес представляет перевод манускрипта на средневековый французский язык. В научном сообществе принято считать, что французский язык наиболее близок к латыни, но не к «классической», а скорее «деревенской» – *lingua romana rustica*, обозначающий романский (французский) язык [4, 5]. Ввиду того, что оригинал был написан на средневековой латыни, данная лингвистическая форма ближе к первоначальному языку рукописи. Таким образом, за основу была взята работа *Paul Dorveaux* (1851–1938 гг.). Издание, вышедшее в 1896 г., называлось «*L'antidotaire Nicolas. Deux traductions françaises de l'Antidotarium Nicolai. L'une du XIVè siècle suivie de quelques recettes de la même époque et d'un glossaire. L'autre du XVè siècle incomplète. Publiées d'après les manuscrits français 25327 et 14827 de la Bibliothèque nationale*». Автор, являясь французским историком и врачом, восстановил 85 прописей на средневековом французском языке. Для сравнения, в наиболее ран-

ней копии «Антидотария» Николая, датируемой второй половиной XII в. и хранящейся на сегодняшний день в Национальной Библиотеке Великобритании, описано 119 рецептурных формул [6]. Данное различие связано с тем, что перевод *Paul Dorveaux* базировался на иной редакции «Антидотария» Николая из Салерно, вероятнее XIV в.

Все представленные в средневековом французском варианте прописи «Антидотария» имеют идентичную структуру. В начале дается определение лекарственного средства, далее приводятся примеры его медицинского применения, часто сопровождающиеся универсальным словосочетанием «Оно подходит для…». Например, седьмая пропись «*Antidotum Emagogum*» определяет, что лекарство «очищает матку, и дается против множества проблем у женщин после родов». Или сорок третья пропись, «*Metridatum*», «матерь всех антидотов, подходящий при боли в голове, в ушах, в зубах и небе, постепенно начинающей и растущей». Такое определение в некоторой степени характеризовало фармакодинамические свойства указанных лекарств, помогая подбирать «мастеру» необходимое средство в каждом конкретном случае.

Далее, в рецептах содержится «*Designatio materiarum*» (или «*Orginatio*») – это перечисление всех веществ, из которых следовало готовить лекарственный препарат. Данная часть рецепта являлась чрезвычайно важной, так как от нее зависел состав, и, как следствие, действие лекарственного препарата. Начинаясь со слова «*Pren.*», означающего на средневековом французском «Возьмите» (аналог современного «*Recipe*»), в рецептах «Антидотария» перечислялись все входящие в лекарственное средство ингредиенты. Необходимо отметить, что данная составная часть рецепта могла насчитывать совсем незначительное число компонентов. Так, например, в пятьдесят седьмом рецепте «*Quadrumeron*», применяющемся «при астме, при катаре, молчании, при ознобе живота и слабости почек», использовалось всего четыре ингредиента: Девясил высокий, Фенхель флорентийский, Перец, Кумин. Однако некоторые прописи, как двадцать девятый рецепт «*Esdra*», подходящий «при меланхолии, боязни и плохом аппетите», содержал девяносто один ингредиент, необходимый для изготовления лекарства. Вероятно, данный феномен был связан с особыми показаниями к применению лекарственного препарата, предназначенного для лечения психических расстройств и расстройств поведения.

Не менее важной особенностью «Антидотария» был факт того, что все лекарственные вещества, перечисляемые в прописях рукописи, указывались без сокращений, но в обычной последовательности. В современной фармацевтической технологии при перечислении ингредиентов, как известно, принято писать каждое вещество отдельной строкой с прописной буквой. Заглавной буквой в «Антидотарии» отмечалось только начало нового рецепта. Данный фактор интересен тем, что обычно лекарственные вещества прописываются в порядке их важности. Вначале указывают основное лекарственное средство (*basis*), и затем прописывают вспомогательные вещества (*adjuvans*). Выделить основное действующее вещество в рецептах «Антидотария» достаточно затруднительно по целому ряду обстоятельств, в том числе, ввиду многовариативности используемых соединений. Часть веществ выполняли роль наполнителя, придававшего определенную форму (*constituens*), иные – корригента вкуса и запаха (*corrigens*). Интерес вызывает и тот факт, что тридцать два рецепта лекарственных средств в исследуемой рукописи завершаются добавлением мёда. Мёд выполнял функцию консерванта, сохраняя приготовленное лекарство от появления неприятного вкуса, запаха, заплесневения и образования токсинов микробного происхождения. Во вступлении рукописи этому важному свойству мёда Николай из Салерно выделил специальное место: «Чтобы сохранить их должно держать в мёде чистом, и иметь его достаточно для сохранения пряностей и лекарств; мёд может быть приготовлен вместе со специями, и для очищения его, и для удаления горечи».

После перечисления группы лекарственных веществ приводилось их количество, с точным указанием весовых единиц. Необходимо отметить, что именно в «Антидотарии» Николая из Салерно были унифицированы аптекарские единицы измерения, а также даны четкие характеристики и определения грану, драхме, унции, фунту. Позднее, Салернские аптекарские меры веса получили распространение во всем мире и стали более известны как Нюрнбергские разновесы [7]. Основой системы мер в «Антидотарии» являлся «драхм», весовая единица в алхимии и фармацевтике, соответствующая приблизительно 3 граммам и 82 сантиграммам. Второй весовой единицей по частности использования являлась «унция». Ее первое упоминание встречается в пятой прописи «*Alcancalon*», используемой «против острой лихорадки». Одна «унция» приблизительно соответствовала 30 граммам. Один «фунт», упоминающийся в рукописи, равнялся 12 «унциям». Позже, уже в Париже, он стал равняться 14 «унциям». Взяв за расчет соответствие «унции» 30 граммам, можно определить, что один «фунт» равнялся 360 граммам (приблизительно 94 «драхмам»). Самый небольшой вес имел «гран», эквивалентный 53 миллиграммам (1/72 «драхмы»). В «Антидотарии» есть упоминания о необычных мерах весов, такие как «Солида» (от лат. *solidus* – твердый, прочный, массивный). «Солида» – это римская золотая монета, выпущенная в 309 году н. э. императором Константином. Одна такая монета весила 1/72 римского «фунта», то есть 4,55 грамма, и ее вес использовался для определения количества субстанций при приготовлении некоторых мягких лекарственных форм. Представленная система единиц измерения, унифицированная Николаем из Салерно, позволила «Антидотарию» стать наиболее четким и ясным практическим пособием по изготовлению ле-

карственных средств. Определяя конкретные дозы фармацевтических субстанций, Николай стремился минимизировать небрежность при приготовлении лекарств и при их приеме.

Интересной особенностью прописей «Антидотария» является «предписание», или, так называемая «подпись» («*Praescriptio*» или «*Subscriptio*»). В данной части рецепта указывалось и то, как следовало готовить необходимую лекарственную форму, и то, какие технологические операции необходимо было совершить в процессе создания препарата. Для описания всего комплекса лекарственных форм, указанных в «Антидотарии», наиболее удобна, на наш взгляд, классификация по агрегатному состоянию, предложенная русским фармацевтом и фармакологом Юлием Карловичем Траппом (1814–1908 гг.). Согласно ей, все формы лекарств можно поделить на четыре группы [8]. Соотнесение «Антидотария» с предложенной классификацией позволяет выявить следующие группы лекарственных форм:

- твердые лекарственные формы (пастилки, гранулы);
- жидкие лекарственные формы (растворы, суспензии, настои и отвары, сиропы, микстуры, медицинские масла, ароматные воды);
- мягкие лекарственные формы (электуарии, мази, пластыри, пилюли).

Описания технологий приготовления представленных лекарственных форм присутствовали не в каждой прописи. Часто они начинались со словосочетания «Оно готовится так...». Технологии сопровождались подробной инструкцией с указанием этапов приготовления изготавливаемого лекарства. В частности, были четко расписаны следующие стадии:

- подготовки и измельчения сырья;
- порядка добавления и смешивания ингредиентов;
- настаивания и кипячения при определенных температурах;
- перемешивания, фильтрования через сито и отжима сырья;
- растворения лекарственных веществ;
- определения готовности, путем помещения капли раствора на мрамор, и дальнейшего определение клейкости;
- времени и места хранения приготовленного средства.

Указанные, таким образом, технологии изготовления были чрезвычайно подробны и проработаны. В сочетании с применением четкой системы единиц измерения исключалась возможность ошибки или неверного толкования при приготовлении даже самых сложных лекарственных средств суммарного состава. На сегодняшний день, такая технология изготовления лекарств считается одной из относительно простых [8].

Завершающей частью рецептурной прописи «Антидотария» являлась сигнатура (*Signatura*). Известно, что содержание данного фрагмента, зачастую, предназначается для самого больного, так как именно в этой части указывается схема приема лекарственного средства. Сигнатура всегда расписывается максимально подробно, с указанием дозы, частоты и времени приема лекарства. Интересно, что в двадцати шести рецептурных прописях «Антидотария», лекарство рекомендовалось принимать с вином (с теплым, белым, сладким, с шалфеем). Например, двенадцатую пропись «*Diamargariton*», которую назначали «при болях сердечной и желудочной, при пороках дыхания», должно было принимать «летом с водой, а зимой с вином». Пятьдесят первая пропись «*Pigra Galieni*», «подходящая при ознобе головы, расстройстве желудка и живота, рвоте», принималась в ванне вместе с теплым вином. Часть лекарств рекомендовалось использовать только совместно с горячими травяными чаями, с отварами трав, с холодной или теплой водой, с сиропами или засахаренным имбирём. От выбора жидкости для приема, согласно «Антидотарию», зависело и превращение лекарства в организме (фармакокинетика) и механизм действия лекарства на организм (фармакодинамика).

Заслуживает внимания и тот факт, что одной из наиболее часто упоминаемых в тексте дозировок приема лекарственного средства является «в количестве/в массе одного плода Каштана». Но вес плода каштана может варьироваться от 10 до 25 грамм в зависимости от разновидности, что является крайне большим диапазоном при дозировании лекарственных средств, особенно такого сложного состава. Тем не менее, такие весовые единицы были чрезвычайно точнее, чем простое дозирование лекарств «на глаз». Помимо «плодов Каштана», лекарственные формы дозировались совершенно разнообразно. Некоторые лекарственные средства давались в строгом количестве драхм, некоторые по определенному количеству пилюль, другие – по количеству ложек на один прием, или даже подвергались ингаляции. Для мягких лекарственных форм, таких как мази, указывалась даже необходимость применения в особых условиях – на солнечном свете или в тепле.

Нельзя не отметить упоминания в «Антидотарии» еще целого комплекса способов применения лекарств. Николай из Салерно уточнял, что отдельные лекарства следовало принимать после еды, а некоторые «натощак». Приём осуществлялся в точно отведенное время (утром и/или вечером, а иногда и ночью) и, как правило, на точно указанный срок. Так, например, двадцать четвертая пропись «*Diacastoreum*», что «подходит при боли в голове и немощи», принималась только утром в течение трех дней. Четкое указание по приему лекарственных средств делало «Антидотарий» чрезвычайно востребованным как в медицинской практике, так и при подготовке специалистов того времени. Не случайно «*Antidotarium Nicholai*» был широко востребован во многих средневековых университетах, включая Оксфорд и Кембридж, и был частью обязательного чтения для получения степени в области медицины [9].

В сигнатурах некоторых прописей «Антидотария» учитывалась возможность добавления дополнительных субстанций в рецептуру. Часть из них была необходима для расширения области применения приготовленного средства, возможно для устранения или минимизации побочных эффектов. Так, добавление двух драхм смолы Вьюнка смолоносного (лат. *Convolvulus scammonia*) к лекарственному средству «от различных страданий головы, ушей, живота и печени» («*Yerapigra*»), оказывало сильное слабительное действие. Но в указанных дополнениях к сигнатурам четкость дозировки компонентов, как правило, уже не соблюдалась. Можно предположить, что данные замечания не принадлежали руке самого Николая, а были добавлены редакторами и комментаторами рукописи позднее [3].

ОБСУЖДЕНИЕ. Описав содержание и технологические аспекты рецептурных формул «Антидотария» Николая из Салерно, можно отметить принципы и подходы к изготовлению лекарств, схожие с современной фармацевтической технологией, в частности с аптечной технологией лекарств. Это направление фармацевтической технологии в Англии, Франции, Голландии носит название «галеновой фармации» или «рецептурного искусства» [8]. Основа данной дисциплины, как и в Средневековье, базируется на работе с «официнальными» прописями, готовящимися по стандартизированной и утвержденной рецептуре. Современный формат рецепта сохранился практически без изменений, включив сходные с «Антидотарием» разделы, такие как указанные на латинском языке обращения, перечисления лекарственных веществ, дозирования, предписания. Дополнительно введенные разделы посвящены юридическому значению рецепта, в частности наименованию лечебно-профилактического учреждения, имени лечащего врача, принимающего на себя ответственность за правильность назначения, и имени пациента.

Однако технология лекарств, в частности «галеновых» препаратов, претерпела определенные изменения, которые сформировали современную подгруппу «новогаленовых» препаратов. Данная субгруппа представляет собой аналогичные извлечения из лекарственного растительного сырья, но максимально освобожденные от «балластных» веществ [8]. Такие вещества являются для данного типа препаратов излишними, негативно влияющими на эффективность применения лекарства и, как следствие, на успех терапии. Подобная очистка производится максимально бережно, без применения сильных химических реагентов или высокотермических процессов, позволяя сохранять действующим веществам свое исходное, природное состояние.

Таким образом, «галеновые» препараты сегодня находят свое логическое продолжение в виде «новогаленовых» препаратов. Схожие по сложности входящих в состав комплексов действующих веществ, данные группы средств имеют определенные преимущества перед синтетическими химическими препаратами [10]. Использование препаратов, созданных на основе лекарственного растительного сырья, нередко безопаснее для лечения, чем применение синтетических препаратов. Так, во многих странах отмечается возрастающий интерес к лекарственным препаратам природного происхождения, обусловленный как особенностями химического состава препаратов природного происхождения, компоненты которых по структуре близки к метаболитам человеческого организма, так и относительной безопасностью их применения. Данный фактор позволяет рекомендовать эти препараты гораздо чаще, чем синтетические, для симптоматического, профилактического лечения или безрецептурного применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Экстемпоральное изготовление со Средних веков по настоящее время остается востребованной фармацевтической услугой. Производственные аптеки являются социально значимым показателем качества лекарственного обеспечения и лекарственной помощи для широких категорий граждан. На сегодняшний день, в большинстве современных производственных аптек изготавливают лекарственные формы, широко представленные в прописях «Антидотария» Николая из Салерно. Несмотря на многокомпонентность состава, влияющего на терапевтический эффект и стоимость изготовляемого препарата, часть рецептурных прописей имеет доступную технологию изготовления, которую возможно воспроизвести в условиях современных производственных аптек. Что касается терапевтического аспекта, необходимо указать, что «галеновые препараты» могут быть средствами терапии второго ряда для завершения лечения после применения основных лекарств. Это особенно важно при длительном лечении и при вторичной профилактике хронических заболеваний. Таким образом, в «Антидотарии» Николая из Салерно заключен определенный потенциал, заслуживающий подробного перевода и анализа в соответствии с реалиями рациональной фармакотерапии и фитотерапии.

INTRODUCTION. The technology of medicines, as a basic part of pharmaceutical science, has a fundamental impact on medicine and public health in general. Tracing its history from the ancient times, it has been modified under the influence of evolutionary factors and regional characteristics of medical schools. A vivid example of that was Medieval Europe, where a kind of fusion of medical knowledge, accumulated by the West and the East, occurred. The evidence of this interpenetration was the manuscript “Antidotarium Nicolai” by master Nicholas of Salerno, also known as Nicolaus Salernitanus. This manuscript was the main pharmacopeia of the entire medieval world [1]. Nowadays, the relevance of this worklies in studying the technologies of manufacturing drugs according to “Antidotarium Nicolai” recipes, based on the prescriptions translated into Russian, as well as the study of their practical potential for modern health care. Thus, by means of studying the prescriptions

of the manuscript, our **AIM** is to compare the medieval technology of manufacturing medicines and galenical preparations with modern principles of pharmaceutical technology.

MATERIALS AND METHODS. To achieve this goal, eighty-five recipes from "Antidotarium Nicolai" by Nicholas of Salerno were identified, systematized and analyzed in a documentary translation from medieval French. The comparison of the source corpus with the historiographical material on the technology of medicines, made it possible to create an inter disciplinary study of "Antidotarium Nicolai". It gave us the opportunity to highlight the dominant idea of the problem under study. The hypothesis of the study is the thesis of the similarity of the principles and approaches to the production of medicines according to the prescription formulas of "Antidotarium Nicolai", created by master Nicholas of Salerno, with modern pharmaceutical technologies.

RESULTS. To consider the medieval technology of making medicines and galenical preparations, a translation of "Antidotarium Nicolai", also known as "Small Antidotarium", was carried out. This manuscript was based on "Great Antidotarium" and was developed in Salerno Medical Schoolby Master Nicholas. According to long-term works of Professor Vladimir Fedorovich Semenchenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, "Antidotarium Nicolai" was compiled by Nicholas, the rector of Salerno Medical School, in 1140 [2]. Karl Sudhoff, a German physician and scholar in the field of medicine history, brought the mention of the manuscript into correlation with 1100-thyearin his work [3]. Thus, "Antidotarium Nicolai" refers to the Greek-Arabic period of the development of Salerno Medical School.

The manuscript is extremely large-scale: ancient Greek, Roman, Eastern knowledge is collected and systematized in it [3]. "Antidotarium Nicolai" had such a great impact on the development of pharmacy and medicine in general, that it was used until the XVII century, when official regional pharmacopoeia began to appear everywhere.

Despite a large number of republications, the most important are translations into medieval English, medieval French and Dutch. Nowadays, the translation of the manuscript into medieval French is of primary concern. In the scientific community, the French language is considered closest to Latin, though not to the "classic", but rather "rural" – lingua romana rustica, denoting the Romance (French) language [4, 5]. In view of the fact that the original was written in Medieval Latin, this linguistic form is closer to the original language of the manuscript. Thus, the work published in 1896 by Paul Dorveaux (1851-1938), known as "*L'antidotaire Nicolas. Deux traductions françaises de l'Antidotarium Nicolai. L'une du XIVè siècle suivie de quelques recettes de la même époque et d'un glossaire. L'autre du XVè siècle incomplète. Publiées d'après les manuscrits français 25327 et 14827 de la Bibliothèque nationale*", was taken as a basis.

The author, being a French historician and physician, restored 85 prescriptions in medieval French. For comparison, the earliest copy of "Antidotarium Nicolai" describes 119 prescription formulas. That copy is dated to the second half of the XII-th century and nowadays it is stored in the National Library of Great Britain [6]. This difference is due to the fact, that the translation by Paul Dorveaux was based on the different edition of "Antidotarium Nicolai", more likely published in the XIV-th century. All the prescription formulas presented in "Antidotarium Nicolai", have an identical structure. At the beginning, a definition ofamedicinal preparationis given, followed then by examples of its medical application, often accompanied by a universal phrase "It is suitable for... ". For example, the seventh prescription, "Antidotum Emagogum", determines that the medicine "cleanses the uterus, and is given against many problems in women after childbirth". Alternatively, the forty-third prescription is defined as "Metridatum – the mother of all antidotes, suitable for pain in the head, in the ears, in the teeth and in the palate, that gradually beginning and grow". Such definitions of the pharmacodynamics properties of medicines helped a "master" to select the necessary tool to treat each specific case.

Further, the recipes contain "Designatio materiarum" (also known as "Orginatio"), the enumeration of all the substances that are necessary to prepare a medicinal preparation. This part of the recipe is extremely important, since the composition of the drug depends on it, and, as a consequence, the effects of the drug. After the word "Pren.", which is a medieval French analogue of the modern "Recipe", all the ingredients that are included in the drug are listed. It should be noted, that this part of the recipe could have a very small number of components. For example, in the fifty-seventh recipe "Quadrumeron" that was used "for asthma, silence, with fever and weakness of the kidneys", only four ingredients were used: Inula helenium, Foeniculum officinale, Pepper, Cuminum cyminum. However, some of the prescriptions, like the twenty-ninth recipe for "Esdra", suitable "for melancholy, fear and poor appetite", contain ninety-one ingredients, necessary for the preparation of the medicine. Probably, this phenomenon was associated with special indications for the use of a drug, intended for the treatment of mental and behavioral disorders.

The fact that all the medicinal substances listed in the manuscript of "Antidotarium Nicolai" entries were indicated without abbreviations, but in the usual sequence, was of no less importance. In modern pharmaceutical technology, when listing ingredients, it is generally accepted to write each substance in a separate line with a capital letter. The capital letter in "Antidotarium Nicolai" marked only the beginning of a new recipe. This factor is interesting because usually substances are prescribed in order of their importance. First, the main substance is indicated, and then the auxiliary substances (known as adjuvans) are prescribed. It is quite difficult to distinguish the main active substance in the recipes of "Antidotarium Nicolai" for a number of reasons, such as, e.g., the variability of the substances used. Some of the substances acted as fillers that gave medicinal substances definite

forms (constituents), other substances corrected flavor and smell (corrigens). It is worth mentioning that in the manuscript, thirty-two recipes of medicinal preparations were completed with the addition of honey. Honey served as a preservative for the prepared medicines, saving them from the appearance of unpleasant taste, smell, mold and the formation of toxins of microbial origin. In the introduction of the manuscript, Nicholas of Salerno high tighted a special place for honey: "To save them is to keep them in the clean honey, and have enough of it for preservation of spices and drugs; the honey can be cooked together with spices, to purify it, and to remove the bitterness".

After the listed groups of medicinal substances, a precise indication in the weight units was given, or in other words, a dosage. It is necessary to notify, that it was in "Antidotarium Nicolai", that the pharmaceutical units of measurement were unified, and clear characteristics and definitions of the grain, drachma, ounces, and pound were given. Later on, these Salern pharmaceutical measures of weights spread worldwide and became known as Nuremberg weights [7]. The basis of the system of measures in "Antidotarium Nicolai" is a "drachma" – the weight unit in alchemy and pharmacy, corresponding to approximately 3 grams and 82 centigrams. The second weight unit by frequency of use was "ounce". Its first mention was found in the fifth recipe "Alcancalon", used "against acute fever". One "ounce" approximately corresponded to 30 grams. One "pound", mentioned in the manuscript, was equal to 12 "ounces". Later, in Paris, "pound" became equal to 14 "ounces". Taking into account the correspondence of "ounce" to 30 grams, it can be determined that one "pound" was equal to 360 grams (approximately 94 "drachmas"). A "grain had the smallest weight", that was equal to 53 milligrams (1/72 "drachma").In "Antidotarium Nicolai" there are references to unusual measures of weights, such as "Solid" (from the Latin word "solidus" – solid, strong, massive). "Solid" is a Roman gold coin, issued in 309 AD by Emperor Constantine. One coin weighed 1/72 of the Roman "pound", or 4.55 grams, and was used to determine the amount of substances in the preparation of certain soft dosage forms. The presented system of units of measurement, unified by Nicholas of Salerno, allowed "Antidotarium Nicolai" to become a more precise and practical tool for the production of medicines. Defining specific doses of pharmaceutical substances, Nicholas sought to minimize negligence in the preparation of drugs and their admission.

An interesting feature of "Antidotarium Nicolai" is the section called "prescription", or "signature" ("Praescriptio", or "Subscriptio"). In this part of the recipe it was indicated how to prepare the necessary dosage and what technological operations were necessary to be done in the process of creating a drug. In order to describe the entire complex of medicinal forms of "Antidotarium Nicolai", the authors suggested using of the classification by the aggregate state, proposed by Julius Karlovich Trapp (1814–1908), the Russian pharmacist and pharmacologist, as the most convenient classification. According to this classification, all forms of drugs can be divided into four groups [8]. The correlation of "Antidotarium Nicolai" with the proposed classification allows identifying the following groups of drug forms:

- solid dosage forms (lozenges, granules);
- liquid dosage forms (solutions, suspensions, infusions and decoctions, syrups, mixtures, medical oils, aromatic waters);
- soft medicinal forms (electuaries, ointments, patches, pills).

The descriptions of the technologies were not present in every prescription. They often began with the phrase "It is prepared as...". The technologies were accompanied by detailed instructions that indicated the stages of preparation. In particular, the following stages were clearly described:

- preparation and grinding of raw materials;
- the order of adding and mixing the ingredients;
- infusion and boiling under certain conditions;
- mixing, filtering through a sieve and pressing raw materials;
- dissolution of medicinal substances;
- determination of readiness, by placing a drop of solution on the marble, and further identifying the stickiness;
- time and place to storage the prepared means.

Thus, the indicated manufacturing technologies were extremely detailed and elaborated. In combination with the use of a clear system of units of measurement, the possibility of error or misinterpretation was eliminated in the preparation of even the most complex medicines. Nowadays, this technology of making medicines is considered relatively simple [8].

The final part of a prescription in "Antidotarium Nicolai" was a signature ("Signatura"). As it is known, the content of this fragment was often intended for a patient himself, since it is had a scheme of drug administration. A signature was always as detailed as possible, and the dosage, frequency and time for taking the medicine were indicated. It is interesting that in the twenty-sixth prescription of "Antidotarium Nicolai" it was recommended to take medicines with wine: such as warm wine, white wine, sweet wine, or wine with sage. For example, in the twelfth prescription "Diamargariton", which was prescribed "for pain of the heart and stomach", the drug was supposed to be taken "in the summer with water, and in winter with wine". The fifty-first prescription, "Pigra Galieni", that "suitable for chills in the head, stomach pain and stomach upsets and vomiting", and was intended to be taken in the bathtubs, along with warm wine. Some of the medicines were recommended to be used only along with hot herbal teas, or with herbal decoctions, or with cold or warm water, or with syrups or candied ginger. According to "Antidotarium Nicolai", the transformation of the drug in the body (pharmacokinetics) and the mechanism of action of the drug on the body (pharmacodynamics) depended on the choice of fluid for admission.

The fact that one of the most often mentioned dosages of the drug is "in the amount or weight of a single fruit of Chestnut" is also note worthy. The weight of a fruit of chestnut can vary from 10 to 25 grams, depending on the variety, which is an extremely wide range in the dosage, especially with such a complex composition of the medicines. Never the less, such weight units were much more accurate, than simple dosing. In addition to the "fruits of chestnut", some of the drugs were dosed quite differently. Some medicines were given in a strict amount of "drachmas", some by a certain number of pills, others by the number of spoons at one time, or even subjected to inhalation. For soft dosage forms, such as ointments, even the necessity to apply in special conditions – in sunlight or in heat – was indicated.

It is impossible not to mention another whole range of ways of using medicines in "Antidotarium Nicolai". Nicholas from Salerno specified that certain medications should be taken after meals, and some "on an empty stomach". The medication was administered at allotted time (in the morning and / or in the evening, and sometimes at night) and, as a rule, for the specified period. For example, the twenty-fourth prescription, "Diacastoreum","suitable for pain in the head and infirmities", was used only in the morning, and only for three days. Such clear instructions on taking medicines made "Antidotarium Nicolai" an extremely demanded book, both in medical practice and in the training of specialists of that time. It is no coincidence that "Antidotarium Nicolai" was widely in demand in many medieval universities, including Oxford and Cambridge, and was part of the compulsory reading for a degree in medicine [9].

In the signatures of some prescription formulas, a possibility of adding other substances to the recipe was taken into consideration. Some of them were necessary to expand the application of the final product, or possibly to eliminate or minimize side effects. Thus, the addition of two drachmas of Convolvulus scammonia to "Yerapigra" (that was used "from various sufferings of the head, ears, stomach and liver") added a strong laxative effect. However, in these additions to the signatures the clearness of the dosage of the components could be no longer observed. It can be assumed, that these remarks did not belong to Nicholas himself, but were added by the editors and commentators of the manuscript later [3].

DISCUSSION. Having described the content and technological aspects of the medicines in "Antidotarium Nicolai" it can be noted that the principles and approaches to the manufacture of drug sare similar to modern pharmaceutical technology, in particular the apothecary technology of drugs. This direction of pharmaceutical technology in England, France, and Holland is called "Galenic pharmacy" or "prescription art" [8]. The core of this discipline, as in the Middle Ages, is based on working with "official" prescriptions, prepared according to standardized and approved recipes. The modern format of the recipes has been preserved practically unchanged, including sections similar to "Antidotarium Nicolai", such as those indicated in the Latin language: treatment, enumeration of medicinal substances, dosing and recommendation. Additionally introduced sections are devoted to the legal meaning of the prescription, in particular to the name of the treatment and prophylactic institution, the name of the attending physician assuming responsibility for the correctness of the appointment, and the patient's name.

However, the technology of drugs, in particular galenical preparations, has undergone certain changes, which formed a modern subgroup of neogalenical preparations. This subgroup represents similar extracts from the medicinal plant raw materials, but maximally released from "ballast" substances [8]. Such substances are excessive for this type of drugs, negatively affecting the effectiveness and, as a consequence, the success of therapy. Such cleaning is carried out as carefully as possible, without the use of strong chemicals or high-heat processes, allowing the active substances to maintain their original natural state. Thus, nowadays,"galenical" preparations find their logical continuation in the form of neogalenical formulations. Similar in complexity, these groups of medicines have a certain advantages over synthetic chemical preparations [10]. The use of drugs based on herbal medicines is often safer for treatment, than the use of synthetic drugs. Thus, in many countries, there is an increasing interest in medicines of natural origin, due to the peculiarities of the chemical composition of preparations of natural origin, the components of which are close in structure to the metabolites of the human body, and the relative safety of their use. This factor allows us to recommend these drugs much more often than synthetic drugs for symptomatic, preventive treatment or over-the-counter treatment.

CONCLUSION. Extemporaneous manufacturing since the Middle Ages to the present time remains a popular pharmaceutical service. Production pharmacies are a socially significant indicator of the quality of drug provision and care for a wide range of citizens. Nowadays most modern compounding pharmacies are producing dosage forms, widely represented in "Antidotarium Nicolai". Despite the multicomponent composition that affects the therapeutic effect and the cost of the manufactured product, some of the prescriptions have an available manufacturing technology that can be reproduced in the conditions of modern manufacturing pharmacies. With regard to the therapeutic aspect, it must be pointed out that galenical preparations can be second-line therapy to complete treatment after the use of essential medicines. This is especially important with long-term treatment and secondary prevention of chronic diseases. Thus, in "Antidotarium Nicolai" by Nicholas of Salerno, there is a certain potential that deserves a detailed translation and analysis in accordance with the realities of rational pharmacotherapy and herbal medicine.

Библиографический список

1. Wallis F. Medieval Medicine: A Reader (Readings in Medieval Civilizations and Cultures). University of Toronto Press. 2015.
2. Семенченко В.Ф. История фармации. Учебное пособие. М.: ИКЦ «МарТ», 2003. 640 с.
3. Зудгоф К. Медицина средних веков и эпохи Возрождения. М.: Вузовская книга, 1999. 151 с.
4. Доррен Г. Лингво. Языковой пейзаж Европы. М.: Азбука-Аттикус, 2016. 235 с.
5. Дынников А.Н., Лопатина М.Г. Народная латынь. Москва, Изд-во МГУ, 2-е изд-е, исправленное и доработанное, 1998. 256 с.
6. Оцифрованный манускрипт Николая из Салерно «Антидотарий» XII века в Национальной Библиотеке Великобритании. URL: http://www.bl.uk/manuscripts/FullDisplay.aspx?ref=Harley_MS_4983 (дата обращения: 01.04.2018).
7. Gilbert Zinsler. Was ist ein Gran? – Die schwierige Bestimmung alter Arznei- und Medizinalgewichte // Österreichische Apotheker-Zeitung. 2004.
8. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В., Ляпунова О.А., Сичкарь А.А., Крутских Т.В., Рубан Е.А., Черняев С.В. Технология лекарств промышленного производства. Винница: Новая Книга, 2014. 696 с.
9. Linares J. Middle English Antidotarium Nicholai: Evidence for Linguistic Distribution and Dissemination in the Vernacular // International Journal of English. 2005. No. 5. P. 71–92.
10. Кукес В.Г. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. М.: Медицина, 1999. 192 с.

References

1. Wallis F. Medieval Medicine: A Reader (Readings in Medieval Civilizations and Cultures). University of Toronto Press, 2015.
2. Semenchenko VF. Istoriya farmacii [History of pharmacy]. Textbook. M.: ICC “March”, 2003. Russian.
3. Sudhoff K. Medicina srednih vekov i epohi Vozrozhdeniya [Medicine of the Middle Ages and the Renaissance]. Moscow: The University Book, 1999. Russian.
4. Dorren G. Lingvo. YAzykovoj pejzazh Evropy [Lingvo. Language landscape of Europe]. Mockva: Azbuka-Atticus, 2016. Russian.
5. Dynnikov AN, Lopatina MG. Narodnaya latyn’ [Folk Latin]. Moscow, Moscow state University publ., 2nd ed, revised and revised,1998. 256 p. Russian.
6. Ocifrovannyj manuskript Nikolaya iz Salerno “Antidotarij” XII veka v Nacional’noj Biblioteke Velikobritanii [Digitized manuscript of Nicholas of Salerno “Antidotarium Nicolai” of the 12th century in the National Library of Great Britain]. [Internet]. [cited 2018 Apr 01]. Available from: http://www.bl.uk/manuscripts/FullDisplay.aspx?ref=Harley_MS_4983 Russian.
7. Gilbert Zinsler. Was istein Gran? – Die schwierigeBestimmung alter Arznei- und Medizinalgewichte. ÖsterreichischeApotheker-Zeitung; 2004.
8. Chueshov VI, Gladukh EV, Saiko IV, Lyapunova OA, Sichkar AA, Krutskikh TB, Ruban EA, Chernyaev SV. Tekhnologiya lekarstv promyshlennogo proizvodstva [Technology of medicines of industrial production]. Vinnytsia: The New Book, 2014. Russian.
9. Linares J. Middle English Antidotarium Nicholai: Evidence for Linguistic Distribution and Dissemination in the Vernacular. International Journal of English. 2005;5:71–92.
10. Kukes VG. Fitoterapiya s osnovami klinicheskoj farmakologii [Phytotherapy with the basics of clinical pharmacology]. Mockva: Medicine, 1999. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Воронов Филипп Дмитриевич *– провизор-организатор частной аптечной сети города Петрозаводска, республики Карелия. Область научных интересов: история фармации. E-mail: noloi@yandex.ru*

Ружинская Ирина Николаевна *– кандидат исторических наук, доцент кафедры отечественной истории Петрозаводского государственного университета (ПетрГУ), Институт истории, политических и социальных наук. Область научных интересов: история медицины. E-mail: rin@petrsu.ru*

Authors

Filipp Dmitrievich Voronov *– pharmacist and organizer at a private pharmacy network in Petrazovodsk, Karelia Republic. Research activist at Petrozavodsk State University. Research interests: medicine history. E-mail: noloi@yandex.ru*

Irina Nikolaevna Ruzhinskaya *– Candidate of Sciences (History), Associate Professor at the chair of Russian History; History, Political and Social Science Institute. Petrozavodsk State University. Research interests: medicine history. E-mail: rin@petrsu.ru*

Поступила в редакцию: 11.04.2018
Отправлена на доработку: 11.07.2018
Принята к печати: 06.08.2018

Received: 11.04.2018
Sent back for revision: 11.07.2018
Accepted for publication: 06.08.2018