

Töflur og töflugerð

Með sérstöku tilliti til íslenskra aðstæðna

Jóhannes F. Skaftason¹ lyfjafræðingur, Þorkell Jóhannesson² læknir

ÁGRIP

Töflusláttu hófst í Englandi 1844. Fyrstu töflur innihéldu vatnsleysin sölt samkvæmt forskrift Brockedons og voru sennilega slegnar án hjálparefna. Tímamót urðu um 1887 þegar tekið var að nota mjölvu (*amylum maydis*) í Bandaríkjunum til þess að sundra töflum í vatnslausn. Þannig var hægt að framleiða töflur með torlestum lyfjum og tryggja jafnframt viðunandi aðgengi þeirra frá meltingarvegi. Á 9. áratug 19. aldar reis öflugt fyrirtæki í Englandi, Burroughs Wellcome & Co., sem náði yfirburðastöðu í töflugerð. Fram yfir 1920 var töfluframléiðsla mjög lítil í Danmörku. Dönsk apótek og

lyfjafyrirtæki voru fyrirmynd íslenskra fyrirtækja á því sviði. Hófst töflugerð á Íslandi því fyrst um 1930. Fyrstu töfluvélarnar voru handvirkar en stórvirkari vélar komu til landsins eftir 1945. Um 1960 voru stærstu töfluframléið-endurnir eitt apótek og tvær lyfjaheildsölur sem jafnframt framleiddu lyf. Nú er einn töfluframléiðandi í landinu. Tæplega tíu töflutegundir voru á markaði árið 1913 en voru orðnar 500 árið 1965. Miklar sveiflur voru í fjölda tafna á þessu árabili. Töflur hafa ekki útrýmt öðrum lyfjaformum til inntöku, en langflest lyf til inntöku hafa komið á markað á síðustu áratugum í formi tafna.

Inngangur

¹Lyfjafræðisafninu í Nesi, Neströð 170, Seltjarnarnesi, ²rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði Háskóla Íslands, Hofsvallagötu 53, 107 Reykjavík.

Töflur í nútímaskilningi eiga rætur að rekja til brautryðjendastarfs hæfileikaríks Breta litlu fyrir miðja 19. öld.^{1,2} Framfarir í töflugerð næstu áratugi þar á eftir urðu langmestar í Bandaríkjunum og síðar í Bretlandi.²⁻⁴ Töflugerð hófst ekki almennt í Danmörku fyrr en á 3. tug 20. aldar.¹ Lyfjagerð á Íslandi studdist langt fram á 20. öld við danskar fyrirmyndir og því skiljanlegt að töflugerð á Íslandi hæfist með vissu fyrst um 1930. Erlend sérlyf í töfluformi komu og fyrst hér á markað skömmu fyrir 1930 að ætla má.⁵

Töflur eru einingar samnefnds lyfjaforms til inntöku um munn, sem innihalda tilgreint magn (*dosed*) virkra efna og eru mótaðar í fast form með stimpilsláttu (*compression*) í töfluvél. Töflur eru nú nær undantekningarlaust framleiddar með ýmsum hjálparefnum (renniefni, fylliefni, bindiefni, sundrunarefni og fleirum).⁶ Til að auðvelda töflusláttuna er enn fremur nær alltaf búið til kynni (lat. *granulatum*) úr virka efninu og hjálparefnunum.⁷ Íslenska ríkið gerðist aðili að Evrópsku lyfjaskránni (Ph. Eur.) 1. janúar árið 1978, og gildir enska útgáfa lyfjaskrárinnar hér á landi. Þar er gildandi skilgreining og lýsing á töflum og 6 undirflokkum tafna.⁸

Töflur (*tablets*) er gamalt heiti, sem áður virðist hafa verið haft um ýmsa formaða búta og bita til inntöku. Enska heitið er dregið með smækkunarendingu af latneska orðinu *tabula* (borð) og merkir því í raun „litíð borð“. Margar töflur eru og í „litlu borðlíki“, það er með tveimur stórum flötum og mjórri rönd á milli. Á fyrstu árum töflugerðar fram eftir 19. öld var ekki óalgengt að fjallað væri um töflur með heitunum *compressed pills*, *compressed tablets* eða *compressed medicines*. Nær lokum aldarinnar varð töfluheitið hins vegar ríkjandi.^{2,4} Í Evrópsku lyfjaskránni endurspeglast þessi þróun í því að kaflinn um töflur hefur *compressi* að yfirskrift sem þýða

mætti „*samláttunga*“, en undirtitill er *tablets* og öll umfjöllun er síðan um *töflur*.⁸

Í þessari grein er í stórum dráttum rakin þróun töflugerðar í þremur nágrannalöndum (Bretlandi, Bandaríkjunum og Danmörku) svo og nánar framleiðsla og framboð á töflum á Íslandi. Töflur hafa réttilega komið í stað eldri lyfjaforma til inntöku um munn (mixtúrur ýmiss konar, skammtar, pillur). Því er til glöggvunar gerður samanburður á framboði lyfja í þessum lyfjaformum hér á landi á um 50 ára tímabili á síðustu öld. Eins og í fyrri ritgerð um stungulyf⁹ markast umfjöllunin af útkomu Lyfjaverðskrárinnar 1913¹⁰ og fyrstu Sérlyfjaskrárinnar 1965¹¹ eða þar um bil.

Upphaf töflugerðar í Bretlandi

Upphafsmáður töflugerðar er talinn vera Englendingur að nafni William Brockedon (1787-1854) (mynd 1). Hann var þúsundþjalasmiður; var lærður úrsmiður, listmálari, uppfinningamaður og margt annað. Árið 1843 fann hann upp handvirka töfluvél þar sem hann gat pressað saman efni í formi dufts eða kyrnis í töflur með stimpilsláttu í móti (*die*). Hann fékk einkaleyfi á vélinni og aðferðinni árið eftir. Árið 1844 er því talið vera upphafsár töflugerðar.^{1,2} Mynd af vélinni, „töflupressunni“, er í báðum þessum heimildum.

Einkaleyfi Brockedons hljóðaði upp á: „Shaping Pills, Lozenges and Black Lead by Pressure in



Mynd 1. William Brockedon (1787-1854) fékk fyrstur einkaleyfi til töflugerðar árið 1844. Það er talið upphafsár töflugerðar.

Fyrirspurnir: Þorkell Jóhannesson dr.thorkell@simnet.is

Greinin barst 30. janúar 2013, samþykkt til birtingar 6. mars 2013.

Dies“. *Pillur* eru handunnið lyfjaform til inntöku, sem í munni margra hefur löngum verið látið jafngilda töflum. *Lozenges* (öðru nafni *troches*) er gamalt lyfjaform, sem haft var um litla bita eða stangir sem leysast áttu í munni og verka þar. *Black lead* á hins vegar við grafit til blýantaframleiðslu. Raunar lýsti Brocokedon sérstökum stimpli til þess að pressa grafit. Má því telja að Brocokedon hafi rúmað tvær uppfinningar í einni¹ og hefur hann trúlega jafnframt fengist við blýantaframleiðslu.

Þær „pillur“ sem Brocokedon framleiddi og voru lengi vel framleiddar með hans aðferð, innihéldu vatnsleysin sölt (karbónöt, tartröt, nítröt og fleiri), sem auðveldlega sundrast í maga. Þessar töflur voru að svo miklu leyti sem vitað er framleiddar án hjálparefna.^{1,2} Gildi uppfinningar hans var í fyrstu litið í lyfjagerð, en meira í öðrum iðnaði. Kalíumbíkarbónattöflur og natriumbíkarbónattöflur framleiddar með aðferð Brocokedons urðu vinsæl söluvara í Englandi og Bandaríkjunum undir heitinu „compressed pills“ eða „Mr. Brocokedon's goods“.¹

Lítill kynning eða engin í fagtímaritum varð þess sennilega valdandi að þýskur prófessor, Rosenthal að nafni, taldi sig frumkvöðul að smíði töfluvélar árið 1872. Vél hans var hliðstæð við vél Brocokedons, en Rosenthal var ókunnugt um vél og vinnu Brocokedons. Raunar er svo að sjá að lítill framþróun hafi orðið í töflugerð í Þýskalandi á 19. öld.²

Þróun töflugerðar í Bandaríkjunum og Bretlandi

Fyrirtækið John Wyeth and Brother (nú hluti af Pfizer) bjó árið 1872 til endurbætta töfluvél og framleiddi töflur líkt og Brocokedon hafði áður gert, sem innihéldu vatnsleysanleg sölt (kalíumklóríð, ammóníumklóríð og fleiri). Samkvæmt upplýsingum frá fyrirtækinu fór áhugi lækna mjög vaxandi á notkun taflna þegar kom fram um 1880 („Physicians saw the convenience of this form of medication and at various times submitted different compounds formulae which were made into either tablets or compressed lozenges“).² Óvíst er hvort fyrirtækið notaði hjálparefni við framleiðsluna. Hins vegar er staðfest að helsti hvatamaður í læknastétt vestan hafs á 19. öld um framleiðslu taflna, Robert M. Fuller (1844-1919), lét nota hjálparefni í töflur sem gerðar voru árið 1878 samkvæmt hans forskrift. Það lyfti og undir töflugerð að eftir 1880 voru búnar til miklu öflugri töfluvélar en fyrr (vélknúnar snúningsvélar; „rotatory tablets machines“).

Um 1880 stóð töflugerð engu að síður frammi fyrir þeim mikla vanda að illgerlegt var, með eða án þeirra hjálparefna sem þá voru notuð, að framleiða töflur með lyfjum torleystum í vatni. Slík lyf misstu virkni sína við inntöku, þar eð töflurnar leystust illa eða ekki í maga eða þörmum og gátu jafnvel gengið heilar niður. Hér skorti því augljóslega efni sem gæti sundrað töflunum í vatni eða vatnskenndu umhverfi og þannig tryggt torleystum lyfjum nokkra upplausn í maga og þörmum. Maísmjölvi (*amylum maydis*) reyndist vera hæfilegt sundrunarefni við töflugerð og leysti þennan vanda.² Í nútímalyfjagerð hafa gerviefni (tilbúin efni) yfirleitt leyst mjölva af hólmi.⁶

Bandaríkjamaður að nafni Charles Killgore (1849-?) sótti árið 1887 um einkaleyfi til þess að nota mjölva við töfluframléiðslu þannig að töflurnar fullgerðar sundruðust í vatni. Killgore mun hafa starfað að lyfjagerð en um hann eru að öðru leyti nær engar heimildir. Honum var sýnað um einkaleyfið því að mjölvi væri svo algengt og aðgengilegt efni. Hins vegar er óvíst hvort nokkr-

um öðrum hafi komið til hugar áður að nota mjölva með þessum hætti.²

Uppgötvun Killgores markar tímamót og skipti sköpum í töflugerð og verður ekki betur lýst en með orðum Keblers:² „The discovery was a great triumph for the industry. From this time forward its growth was simply phenomenal. All conceivable solid drugs are now compressed into tablet forms...“ Þegar Kebler setti þessi orð á blað fyrir um 100 árum var þannig nær þriðjungur allra fullgerðra lyfja sem notuð voru í Bandaríkjunum töflur.

Bandarísk þekking í töflugerð og sölumennsku fluttist yfir Atlantshaf til Bretlands þegar kom fram á 8. tug 19. aldar. Bandaríska fyrirtækið John Wyeth and Brother, sem áður er nefnt, sendi árið 1878 ungan lyfjafræðing, Silas Burroughs (1846-1895), til London til þess að vera þar umboðsmaður og söluumaður fyrirtækisins. Burroughs fékk tveimur árum síðar ungan lyfjafræðing, Henry Wellcome (1853-1936), til starfa með sér í London. Ýmsar aðstæður hvöttu þá félagi til þess að hefja framleiðslu á töflum í eigin nafni á árunum 1882-1883. Það leiddi svo til stofnunar fyrirtækisins Burroughs Wellcome & Co. (BW & Co.), sem átti eftir að stækka og verða um skeið nánast leiðandi töfluframléiðandi í heiminum. Ein af meginforsendunum fyrir velgengni Burroughs og Wellcome var að árið 1888 heppnaðist þeim að búa til mjög mikilvirka töfluvél: „capable of producing 600 high-quality tablets every minute“, eins og segir í sögu fyrirtækisins.⁴ Það styrkti og enn stöðu fyrirtækisins að þessi tækni var varin einkaleyfum um víða veröld.^{3,4}

Kyrni er nefnt í bandarísku lyfjaskránni 1883 eða um líkt leyti og töflugerð var að eflast þar og í Bretlandi að marki. Um kyrni er síðan fjallað í ýmsum yngri lyfjaskrárm á þess að segja megi að nokkur nákvæm skilgreining á því sé til. Kyrning (tilbúningur kyrnis í þar til gerðu tæki) er fólgin í því að breyta smásæjum kornum virkra efna og hjálparefna í korn af sýnilegri stærð (sem sjá má með berum augum). Ferlið ber hins vegar ekki með sér að kornin séu öll af sömu stærð eða lögun. Kyrni getur verið lyfjaform í sjálfu sér, en er langoftast millistig í töflugerð til þess að auðvelda töflusláttuna og mótun taflna.⁷ Stutt lýsing á kyrningu eins og nú tíðkast er í skrifum Sænsku lyfjastofnunarinnar⁶ (sjá ennfremur texta við mynd 3).

Töflugerð hefst í Danmörku

Elsta lyfjaheildsöluafyrirtækið í Danmörku, Alfred Benzon, var stofnað 1849. Fyrirtækið var fyrst heildsöluafyrirtæki sem seldi apótekum hrávöru til lyfjagerðar. Árið 1893 setti fyrirtækið jafnframt tvö fullgerð lyf á markað í formi pillna og ekstrakts. Lövens kemiske fabrik (Leo) var stofnað árið 1908 og er næstelst danskra lyfjafyrirtækja annarra en apóteka. Árið 1912 hóf fyrirtækið að framleiða Albyl® (nokkurn veginn sama samsetning og magnýl) og setti á markað sem skammta. Síðar var tekið að framleiða lyfið í formi taflna (mynd 2). Alfred Wøhlk, lyfsali í Kaupmannahöfn, er talinn eiga heiðurinn af því að hafa fyrstur sett á markað (í árslok 1912) þá lyfjasamsetningu sem nú nefnist magnýl. Af skrifum hans er auðséð að hann hefur einkum selt lyfið í skömmtum, þótt hann bendi jafnframt á að slá megi töflur úr lyfjablöndunni (með mjölva).^{12,13} Lyfjaforminu töflum er einungis stuttlega lýst í dönsku lyfjaskránni árin 1893 og 1907.¹

Af þessu er ljóst að töflugerð hófst mun síðar í Danmörku en í Bretlandi og Bandaríkjunum, þótt á því væru einstakar undantekningar. Í yfirlitgrein sinni nefnir Svend Aage Schou að vel

Mynd 2. *Albyl®* töflur frá Lövens Kemiske Fabrik (Leo) var eitt fyrsta sérlyf sem á markað kom í Danmörku. Lyfið var fyrst selt í skömmtum árið 1912. Það er líkt magnýl að samsetningu. (Myndin tekin í Lyfjafraeðisafninu í Nesi; okt. 2012; ÞÞ.)



menntaður lyfjafraeðingur, Christian Steenbuch (1850-1910), sem varð lyfsali í Kaupmannahöfn árið 1889, hefði „... anskaffet en mekanisk dreven tabletmaskine, men i det store flertal af apotekerne betragtede personalet tabletslagning som et ubehageligt stykke arbejde.“¹ Af þessum skrifum má því enn ráða að Christian Steenbuch (og einstaka apótekarar aðrir) hafi fylgst með framþróun í töflugerð í Bretlandi og Bandaríkjunum. Jafnframt hafi starfslíð í flestum dönskum apótekum framan af síðustu öld lagst gegn því nýmæli og framför í lyfjagerð sem töflugerð var. Það kann svo enn að hafa haft letjandi áhrif að Christian Steenbuch virðist hafa farnast illa fjárhagslega.¹⁴ Í dag er samt erfitt að skilja tregðu danskra lyfjafraeðinga til að tileinka sér töflugerð. Mikill hagnaður af eldri lyfjagerð skipti án efa máli.

Eins og áður er nefnt var komið fram á þriðja áratug 20. aldar áður en apótek og lyfjafyrirtæki í Danmörku tóku að framleiða töflur að marki. Þessa sér stað í dönskum lyfjaskrá frá fjórða og fimmta áratug aldarinnar (28 töflum er lýst Ph. Dan. 1933 og 79 í Ph. Dan. 1948).¹ Þessar lyfjaskrár og fleiri lyfjabækur danskar giltu á Íslandi og voru helst undirstöðurit um töflugerð hér á landi fram yfir 1960.

Töflugerð á Íslandi

Í spánsku veikinni 1918-1919 var aðeins eitt apótek í Reykjavík, Reykjavíkurapótek. Í því fátæklega úrvali lyfja sem í boði var í farsóttinni voru aspirínkammtar (með asetýlsalisýlsýru). Í minningum sínum greinir Aksel Kristensen, síðar lyfsali, frá því að apótekið hafi í byrjun veikinnar jafnframt átt nýfengnar aspiríntöflur í glösum frá Ameríku.^{15,16} Slíkar birgðir af aspiríntöflum heyrðu þá án efa til undantekninga og mátti öðru fremur rekja til viðskiptasambanda við Bandaríkin sem upphöfust á heimsstyrjaldarárunum fyrri með siglingum þangað vestur.

Stefán Thorarensen (1891-1975) lyfsali stofnaði næstelsta apótekið í Reykjavík, Laugavegsapótek, haustið 1919. Hann byggði fáum árum síðar veglegt hús á Laugavegi 16 yfir apótekið (og fleiri fyrirtæki). Í viðtali við Stefán gamlan fórust honum svo orð: „Þegar ég svo var orðinn apótekari, fékk ég mér handsnúna töfluvél og síðan einstimpla vél . . .“¹⁷ Þetta gæti hugsanlega hafa verið fyrsta töflu-



Mynd 3. *Elsta töfluvél í Lyfjafraeðisafninu* (einstimpla töfluvél framleidd af Engler í Víðarborg og keypt til Hafnarfjarðarapóteks um 1930). – Töflusláttan fór þannig fram að sveifinni efst var snúð fram til að þrykkja („pressa“) töflu og svo aftur til að skila henni af sér fullgerðri. Töflukygnið var sett í trektina og rann þaðan líðlega í mót þar sem stimpill vélarinnar þrykkti það saman í töflu þegar sveifinni var snúð fram. (Myndin tekin í Lyfjafraeðisafninu í Nesi 11.5. 2012; ÞÞ.)

vélina á Íslandi, en ekkert er nánar um hana vitað. Stefán átti samt síðar óvæfengjanlega eftir að koma að framþróun töflugerðar á Íslandi og þá með kaupum á enn öflugri vél en einstimpla (sjá á eftir).

Danskur lyfjafraeðingur, Søren Ringsted Jensen Kampmann (1884-1959), sem starfað hafði í Reykjavíkurapóteki, fékk árið 1917 lyfsöluleyfi í Hafnarfirði. Hann stofnaði Hafnarfjarðarapótek og rak í 30 ár (til 1947). Eftir það fluttist hann til Danmerkur og dó þar. Hvorki hér né í Danmörku hafa fundist nokkur skrif um Kampmann eða eftir hann.

Kampmann eignaðist handvirka töfluvél sem nú er varðveitt í Lyfjafraeðisafninu í Nesi (mynd 3). Vélina er framleidd í Austurríki og er sennilega keypt skömmu fyrir 1930. Vélina var notuð í tíð Kampmanns í Hafnarfjarðarapóteki og eitthvað lengur. Þessi vél telst nú vera elsta töfluvél sem til er í landinu.

Þorsteinn Scheving Thorsteinsson (1896-1971) eignaðist Reykjavíkurapótek árið 1919. Árið 1930 flutti hann apótekið í stórhýsið Austurstræti 16.⁹ Í Lyfjafraeðisafninu er handvirk töfluvél, dönsk að gerð og talin frá árinu 1930, sem notuð var í apótekinu á árunum 1930-1940. Töfluvél þessi (mynd 4) er að dómi kunnáttumanna yngri að gerð en fyrrgreind vél úr Hafnarfjarðarapóteki.

Töfluframleiðsla í Reykjavíkurapóteki var lengi mikil að vöxtum og var umfram það sem tíðkaðist í öðrum apótekum.¹⁸ Höfundum er enn fremur kunnugt um að allnokkuð af framleiðslunni var selt í heildsölu til annarra apóteka. Vegna töflugerðarinnar var komið á fót „töfluútbúi“ í bakhúsi við neðanverða Vesturgötu. Á árabílinu 1954-55 innréttaði Þorsteinn lyfsali fjórðu hæð Austurstrætis 16 til lyfjaframleiðslu. Þar voru svo framleiddar töflur með rafknúnum vélum í áratugi, en í minnkandi mæli þegar til lengdar lét, einkum eftir 1980.^{9,18} Til á að vera skrá yfir töflur sem framleiddar voru í Reykjavíkurapóteki, en hún hefur ekki komið í leitirnar.

Stefán Thorarensen (mynd 5) stofnaði heildverslun árið 1944 í húsakynnum sínum og framleiddi í nafni þess fyrirtækis töflur og önnur lyf, auk þess að vera stórtækur innflytjandi á erlendum sérlyfjum. Skömmu eftir seinna stríð, sennilega árið 1947, keypti Stefán fyrstu mikilvirku töfluvélina á Íslandi, bandaríska fjölstimpla vél af Stokes gerð. Ætla má að kaup Stefáns á þessari vél hafi orðið með þeim hætti að til hans réðst árið 1945 ungur, vel menntaður lyfjafraeðingur, Sigurður Jónsson (1916-1994), síðar lyfsali, er menntast

Mynd 4. Handknúin einstimpla töfluvél af danskri gerð (Diaf) úr Reykjavíkur-apóteki. Í henni voru töflurnar slegnar með því að snúa hjóli. Vélin skilaði af sér einni töflu við hvern fullan snúning á hjólinu. (Myndin tekin í Lyfjafræðisafninu í Nesi 11. 5. 2012; ÞÞ.)



Mynd 5. Stefán Thorarensen (1891-1975) stofnaði næstelsta apótekið í Reykjavík, Laugavegsapótek, árið 1919, og síðar heildverslun í eigin nafni. Hann gerðist stórtækur innflytjandi erlendra sérlyfja og innleiddi ný vinnubrögð í töflugerð á Íslandi eftir lok síðari heimsstyrjaldar. (Mynd úr Lyfjafræðingatalinu 1982.)

hafði í Bandaríkjunum þegar leiðir lokuðust til Danmerkur á stríðsárunum. Sigurður þekkti því til nýjustu tækni í töflugerð þar vestra og hefur hvatt Stefán til kaupanna. Hvernig sem þessu var nákvæmlega farið, er ljóst að hér var brotið blað í sögu töflugerðar á Íslandi, hún færðist úr seinvirkum handknúnum vélum í framleiðslu í stórtækari, rafknúna töfluvélar. Höfundum er ekki kunnugt um hvað af þessari vél varð. Heildverslunin mun hafa framleitt töflur fram á 8. áratug síðustu aldar.⁹

Lyfjaverslun ríkisins var að stofni til frá 3. tug 20. aldar. Lyfjaverslunin var alla tíð heildsölufyrirtæki, rekið með sérstöku tilliti til þarfa spítala og lækna og dýralækna sem höfðu lyfsöluleyfi (máttu selja lyf jafnframt læknisstörfum). Lyfjaverslunin hóf töfluframleiðslu í smáum stíl árið 1950. Árið 1954 fluttist fyrirtækið í vegleg húsakynni að Borgartúni 6 og eignaðist þar öflugar töfluvélar.¹⁹ Í Lyfjafræðisafninu er nú varðveitt sú töfluvél fyrirtækisins sem mest reyndi á við framleiðsluna eftir 1954. Vélin er af Stokes-gerð eins og töfluvél Stefáns Thorarensen og áður getur um (mynd 6). Forstöðumaður Lyfjaverslunar ríkisins (lyfsölustjóri) frá árinu 1939 og til dauðadags var Kristinn Stefánsson læknir (1903-1967), en hann var jafnframt dósent og síðar prófessor í lyfjafræði í læknadeild Háskóla Íslands. Meginstarf Kristins var engu að síður ætíð í þágu Lyfjaverslunarinnar.^{20,21}

Töfluframleiðsla Lyfjaverslunarinnar hefur án efa verið mikil að vöxtum og margvísleg þegar rekstur fyrirtækisins var í hvað mestum blóma. Lyfjaverslunin auglýsti hins vegar aldrei og skrá yfir framleiddar töflur hefur ekki komið í leitirnar. Í þessu sambandi skal þess getið að mikil gögn eru enn ókönnuð í Lyfjafræðisafninu frá Lyfjaverslun ríkisins, Reykjavíkurapóteki og Heildverslun Stefáns Thorarensen hf. Lyfjaverslun ríkisins hvarf síðan inn í önnur fyrirtæki sem lögðu grunninn að risastóru lyfjaframleiðslufyrirtæki, Actavis.⁹

Um lyfjaframleiðslu Pharmaco hf., Innkaupasambands apótekara og samruna við Delta hf. er fjallað í fyrri ritgerð. Töfluframleiðsla Pharmaco hf. var lítil fyrir samrunann við Delta hf.⁹

Vilhjálmur G. Skúlason prófessor var jafnframt eftirlitsmaður lyfjabúða árin 1968-1971. Að hans sögn voru þá um 30 lyfjabúðir í landinu og framleiddu þær flestar töflur. Tíu árum síðar hafði dregið mjög úr framleiðslu í apótekum. Var þá talið að töflur væru einungis framleiddar í þremur apótekum.¹⁸ Meginástæðu þessa, og reyndar undanhalds innlendrar lyfjaframleiðslu yfirleitt, virtist vera að rekja til aukins innflutnings erlendra sérlyfja.²² Auknar kröfur til framleiðslunnar skiptu og máli.⁹

Nú framleiðir aðeins eitt fyrirtæki töflur á Íslandi, Actavis.

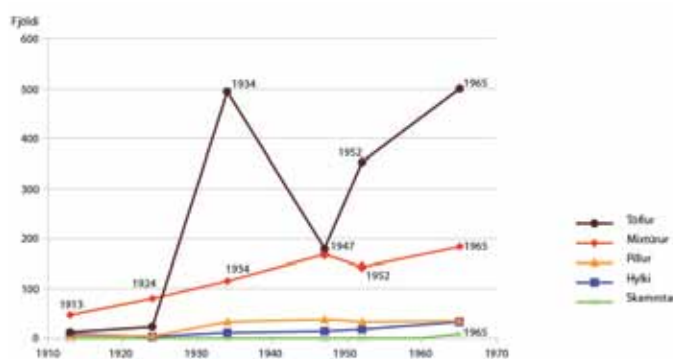
Framboð á töflum á Íslandi 1913-1965 og gildi tafna til lækninga

Mynd 7 sýnir sveiflur í fjölda töflutegunda sem samkvæmt aðgengilegum heimildum voru hér opinberlega á markaði á 6 tilgreindum árum á rúmlega 50 ára tímabili (1913-1965). Á myndinni eru jafnframt sýndar sveiflur í fjölda mixtúra, pillna, hylkja og skammta á umræddu tímabili. Töflum er skipt í tegundir: a) með tilliti til gerðar virks efnis (virkra efna) í töflu, b) með tilliti til mismunandi magns sama virka efnis (sömu virku efna) í töflu. Sama skipting gildir um pillur og hylki.

Í Lyfjaverðskránni 1913 eru 12 tegundir tafna. Sumar þeirra teljast ekki til tafna í dag, en voru svokallaðar lausnartöflur (*solublettae*). Slíkar töflur voru ætlaðar til þess að búa til lausnir og voru því ekki til inntöku. Eiginlegar töflur voru þannig innan við 10 talsins á markaði árið 1913. Sérstaka athygli vekur að asetýlsalisýlsýrutöflur voru komnar hér á markað árið 1913. Notkun þeirra hefur þó að ætla má enn verið í skugga asetýlsalisýlsýruskammta þegar þetta var.¹⁵⁻¹⁷

Árið 1924 voru tegundir tafna á markaði 23 alls. Þetta var fáum árum áður en fyrstu auglýsingar um erlend sérlyf í töfluforni tóku að birtast í *Læknablaðinu*.⁵ Árið 1934 var fjöldi einstakra töflutegunda hins vegar orðinn meira en tuttugufaldur á við það sem verið hafði 10 árum fyrr. Virðist þessi mikla fjölgun ekki verða skýrð öðruvísi en með stórauðni innflæði erlendra lyfja (ekki síst sér-

Mynd 6. Bandarísk fjölstimpla töfluvél af Stokes-gerð sem var lengi aðaltöfluvél Lyfjaverslunar ríkisins. Stimplarnir og töflumótin með kyrninu í snúast fyrir rafmagni. Við heilan snúning skilar vélin jafnmörgum fullgerðum töflum og stimplarnir og mótin eru mörg. (Myndin tekin í Lyfjafraeðisafninu í Nesi 11.5. 2012; ÞÞ.)



Mynd 7. Fjöldi töflutegunda sem hér voru í boði á 6 tilgreindum árum á rúmlega 50 ára tímabili (1913-65) samkvæmt gildandi lyfjaskrá, lyfjaforskriftasöfnum og lyfjaverðskrá og Sérlyfjaskrá 1965. Einnig fjöldi mixtúra, píllna, hylkja og skammta samkvæmt sömu heimildum.

lyfja), þar eð innlend töflugerð var þá enn lítil eða í lágmarki svo sem áður greinin. Árið 1947 hafði fjöldi einstakra töflutegunda hins vegar hrapað í um það bil 35% af því sem verið hafði 1934, eða 13 árum fyrr. Fjöldinn óx svo aftur eftir 1950 og náði árið 1965 sama marki og verið hafði fyrir upphaf síðari heimsstyrjaldarinnar (mynd 7).

Í upphafi tímabilsins voru mixtúrur 47, en hafði fjölgað í 183 í lok tímabilsins. Vafalaust skiptist fjöldi mixtúra á milli innlendirar framleiðslu og innfluttra lyfja, einkum sérlyfja. Mixtúrur samkvæmt forskriftarlyfseðli læknis (*ordinatio magistralis*) eða öðrum óopinberum forskriftum koma ekki fram í þessari upptalningu sem tekur einungis til opinberlega skráðra lyfjasamsetninga. Píllur og hylki voru fá en fór þó fjölgandi yfir tímabilið (voru innan við 10 talsins í hvorum flokki árið 1913, en 30-40 í lok tímabilsins). Skammtar voru engir skráðir fyrr undir lok tímabilsins.

Lesna má úr mynd 7 að töflur hafi ekki „útrýmt“ mixtúrum eða öðrum eldri lyfjaformum til inntöku í árunna rás. Myndin sýnir hins vegar ótvírætt að langmestur hluti nýrra lyfja til inntöku hefur á síðari áratugum komið á markað í formi taflna (fjölgun úr færri en 10 árið 1913 í 500 árið 1965).

Töflur hafa ýmsa kosti fram yfir önnur lyfjaform til inntöku. Ber þar fyrst að nefna að töflur eru framleiddar í vélum með háþróaðri tækni og eru því tiltölulega ódýrar í framleiðslu samanborið við eldri lyfjaform. Töflur eru skammtað (*dosed*) lyfjaform með litlum frávikum í jafnvel mjög litlu magni virkra efna í hverri töflu. Þá er það ekki síður mikilvægt að unnt er að framleiða töflur þannig að stýra megi frásogi virkra efna frá meltingarvegi með sérstakri framleiðslutækni (*controlled-release tablets*).⁶ Enn fleiri kosti taflna mætti og telja. Það er því fullkomlega réttmæt og eðlileg þróun að ný lyf og lyfjasamsetningar sem ætlaðar eru til inntöku séu fyrst og fremst sett á markað í formi taflna. Sú hefur og orðið raunin hér á landi (mynd 7).

Lokaorð

Það vekur athygli hve háþróað og mikil töflugerð var orðin í Bandaríkjunum og Bretlandi í lok 19. aldar. Það er líka merkilegt hve seint dönsk lyfjafyrirtæki (apótek og aðrir lyfjaframleiðendur), sem vegna menntunarlegra og starfslegra tengsla urðu fyrirmynd hliðstæðra fyrirtækja á Íslandi, tóku við sér í þessum efnum. Það er jafnframt eftirtektarvert að starfsfólk í dönskum apótekum virðist beinlínis hafa sett sig upp á móti framleiðslu lyfja í töfluforni.¹ Það virðist og hafa verið jákvætt fyrir þróun töflugerðar í Bandaríkjunum á 19. öld að læknar hvöttu til framleiðslu á töflum.²

Þegar töflugerð nam land hér á landi, rétt fyrir 1930, voru keyptar til framleiðslunnar handvirkar og seinvirkar vélar. Það var fyrst eftir síðari heimsstyrjöldina, er íslenskir lyfjafraeðingar höfðu numið í Bandaríkjunum á stríðsárunum, að skilningur á nýrri tækni í töflugerð fékk hljómgrunn hér á landi. Heildverslun Stefáns Thorarensen hf. reið á vaðið eins og áður er nefnt.

Á árabílinu 1913-1965 voru áberandi sveiflur í fjölda töflutegunda á markaði. Höfundar telja að lægðina í fjölda taflna á árunum kringum síðari heimsstyrjöld sé öðru fremur að rekja til þess að viðskipti við meginland Evrópu (einkum Danmörku, Noreg og Þýskaland) lögðust af á þessum árum. Að styrjöld lokinni opnaðist fyrir viðskipti við þessi markaðslönd á ný og slakinn hvarf (mynd 7). Svipaðar sveiflur virðast og hafa átt við um fjölda stungulyfja hér á markaði á sama árabíli.⁹ Sveiflur í framboði lyfja af svipuðum toga og hér ræðir um eru sérstakt og merkilegt rannsóknarefni.

Sögu lyfjaheildsölu (utan apóteka) á Íslandi hafa engin skil verið gerð svo að höfundum sé kunnugt um. Brautryðjandi í innflutningi sérlyfja og heildsölu þeirra var að öllum líkindum danskur maður sem lengi bjó hér eða var viðloðandi Ísland, Svend Aage Johansen (1895-1980). Hann mun fyrstur hafa auglýst erlend sérlyf í töfluforni í *Læknaþlaðinu*.⁵ Um störf hans þekkja höfundar fáar eða engar aðgengilegar heimildir.

Það kemur berlega í ljós af þessum og fyrri skrifum^{9,20} hve heimildir um lyf, lyfjagjafir og lyfjaframleiðslu eru í brotum hér á landi. Hið sama á raunar einnig við í fleiri löndum. Það er knýj-

andi nauðsyn að lækna, lyfjafraeðingar og aðrir sem málið varðar taki sér tak í þessum efnum. Vonandi á skilningur manna í þessum stéttum eftir að aukast á sögulegri geymd þegar fram líða stundir.

Þakkarorð

Dr. Philip Green, Head of Director's Office, Wellcome Trust, London, eru þakkaðar upplýsingar um tilurð og töfluframleiðslu Burroughs Wellcome & Co. í London. Prófessor Poul R. Kruse, dr. pharm., Dansk Farmacihistorisk Fond, Hillerød, Danmörku, eru

þakkaðar upplýsingar um upphaf töflugerðar í Danmörku. Dr. Vilhjálmur G. Skúlasyni, áður prófessor og eftirlitsmanni lyfjabúða, og Einari Magnússyni, áður starfsmanni Reykjavíkurapóteks, skrifstofustjóra í velferðarráðuneytinu, eru þakkaðar ýmsar upplýsingar um töflur og töflugerð á Íslandi. Þá er Gunnari Guðmundssyni, áður yfirlyfjafraeðingi í Heildverslun Stefáns Thorarensen hf., þakkað fyrir upplýsingar um töfluframleiðslu í því fyrirtæki. Loks eru Ester Önnu Ármannsdóttur B.Sc. þakkað fyrir aðstoð við gerð prenthandrits og Þorkeli Þorkelssyni MA, ljósmyndara, fyrir töku mynda í Lyfjafraeðisafninu í Nesi (merktar Þ.Þ.).

Heimildir

- Schou SA. Fra guldalder til velfærdstid 1844-1969. Tre faglige forløb: Danmarks Apotekerforening, tabletten og injektionsvæsken. Arch Farm Chem 1969; 76: 741-56.
- Kebler LF. The tablet industry – its evolution and present status – the composition of tablets and methods of analysis. J Am Pharm Ass 1914; 3: 820-48.
- Bailey P. The birth and growth of Burroughs Wellcome & Co. - Wellcome.ac.uk/About-us/History/WTX051562.htm – maí 2012.
- Church R, Tansey EM. From trading to manufacturing, S. M. Burroughs & Co. and Burroughs Wellcome & Co., 1878-1888. Í: Burroughs Wellcome & Co.: Knowledge, trust, profit and the transformation of the British pharmaceutical industry, 1880-1940. Crucible Books, Landcaster 2007: 3-40.
- Johansen SA. Auglýsing um fjögur sérlyf frá lyfjaverksmiðjunni A/S Pharmacia, þar á meðal tær tegundir tafna. Læknablaðið 1929; 15: forsiða maí-júní blaðs.
- Hjálpmænni i läkemedel. Information från läkemedelsverket 2012; 23: 8-11.
- Münzel K, Akay, K. Untersuchungen für die Herstellung und die Eigenschaften von Granulaten. Pharmacia Acta Helvetiae 1950; 25: 271-6.
- Compressi. Tablets. Í: European Pharmacopoeia. Supplement to Volume III, Maison neuve SA, Paris 1977: 92-7.
- Skaftason JF, Kristinsson J, Jóhannesson P. Brot úr sögu stungulyfja. Með sérstöku tilliti til íslenskra aðstæðna. Læknablaðið 2011; 97: 101-7 og 169-74.
- Lyfjaverðskrá 1913. Verðskrá frá Reykjavíkur apóteki. P.O. Christensen, lyfsali, Reykjavík 1913 (verðskrá gerð samkvæmt tilmælum landlæknis og samin í samráði við hann).
- Sérlyfjaskrá 1965. Dóms- og kirkjumálaráðuneytið, Reykjavík 1965.
- Wøhlk A. Acetylsalicylsyre med Magnesia. Arch Pharm Chem 1913; 20: 480.
- Wøhlk A. Smaa praktiske Notiser. Ugeskr læger 1913; 75: 1839-40.
- Dansk Biografisk Leksikon. Christian Steenbuch. denstordanske.dk/Dansk_Biografisk_Leksikon/Sundhed/Apoteker/Christian_Steenbuch?highlight=Christian%20Steenbuch – september 2012.
- Kristensen A. Nogle erindringer fra Reykjavíkur Apótek under „den spanske syge“, nóvember 1918. Tímarit um lyfjafraeði 1968; 3: 3-4.
- Kristensen A. Þá kostuðu 10 ml af Hoffmannsdropum 25 ára. Tímarit um lyfjafraeði 1972; 7: 36-9.
- E. B. Kandidat klippti asperinsskamta allan daginn. Viðtal við Stefán Thorarensen apótekkara. Tímarit um lyfjafraeði 1972; 7: 46-8.
- Magnússon E. Lyfjafraeðisla í apótekum. Tímarit um lyfjafraeði 1981; 15: 96-8.
- Edwald E. Lyfjaverslun ríkisins. Tímarit um lyfjafraeði 1982; 17: 71-7.
- Jóhannesson P. Úr sögu innrennislýfja á Íslandi með ívafi eigin minninga og brotlegar minjavörslu. Læknablaðið 2006; 92: 328-33.
- Jóhannesson P. Kristinn Tryggvi Stefánsson prófessor. Fæddur 8.10. 1903 - Dáinn 2.9 1967. Læknablaðið 1967; 53: 225-8.
- Magnússon E. Framleiðsla í lyfjabúðum við hlið innlendrar verksmiðja. Tímarit um lyfjafraeði 1981; 15: 118-20.

ENGLISH SUMMARY

Tablets and tablet production – With special reference to Icelandic conditions

Skaftason JF¹, Jóhannesson T²

Modern tablet compression was instituted in England in 1844 by William Brockedon (1787-1854). The first tablets made according to Brockedon's procedures contained watersoluble salts and were most likely compressed without expedients. In USA a watershed occurred around 1887 when starch (*amylum maydis*) was introduced to disperse tablets in aqueous milieu in order to corroborate bioavailability of drugs in the alimentary canal. About the same time great advances in tablet production were introduced by the British firm Burroughs Wellcome & Co. In Denmark on the other hand tablet production remained on low scale until after 1920. As Icelandic pharmacies and drug firms modelled them-

selves mostly upon Danish firms tablet production was first instituted in Iceland around 1930. The first tablet machines in Iceland were hand-driven. More efficient machines came after 1945. Around 1960 three sizeable tablet producers were in Iceland; now there is only one. Numbers of individual tablet species (generic and proprietary) on the market rose from less than 10 in 1913 to 500 in 1965, with wide variations in numbers in between. Tablets have not wiped out other medicinal forms for peroral use but most new peroral drugs have been marketed in the form of tablets during the last decades.

Key words: Tablet production- instituted in UK 1844- seminal advances in USA and UK-introduced in Iceland 1930- tablets leading peroral drugs

Correspondence: Þorkell Jóhannesson, dr.thorkell@simnet.is

¹The Pharmacy Museum of Iceland at Nes, 170 Seltjarnarnes, ²The Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, University of Iceland, Hofsvallagata 53, 107 Reykjavík.