

KÜLÖNLENYOMAT

A
MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BIOLÓGIAI ÉS ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK

KÖZLEMÉNYEI

XI. KÖTET 1. SZÁMÁBÓL

ISSEKUTZ BÉLA

A magyar gyógyszerkutatás története

1960

S. M. F.
(Andrási Ferenc)

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA V. BIOLÓGIAI ÉS ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI

BABICS ANTAL, ERNST JENŐ, GEGESI KISS PÁL, GÖMÖRI PÁL, HAYNAL IMRE,
MAUCHA REZSŐ, RAJKA ÖDÖN

SZERKESZTI
ID. ISSEKUTZ BÉLA

TECHNIKAI SZERKESZTŐ
KNOLL JÓZSEF

XI. KÖTET I. SZÁM

SZERKESZTŐSÉG: BUDAPEST, VIII., ÜLLŐI ÚT 26.

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY U. 21.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Biológiai és Orvosi Tudományok Osztályának Közleményei változó terjedelmű füzetekben jelennek meg. Négy füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

Az MTA Biol. és Orvost. Oszt. Közl.-ben az Osztály rendezvényein elhangzott előadások az Osztály tagjainak eredeti vagy összefoglaló közleményei, továbbá az MTA-saját intézeteinek közleményei jelennek meg. Kéziratok a következő címre küldendők:

Magyar Tudományos Akadémia
V. Osztályának Közleményei
Budapest, VIII., Üllői út 26.

Minden szerzőt 100 különlenyomat és nyomtatott ívenként 400 forint tiszteletdíj illet meg megjelent munkájáért. Közlésre el nem fogadott kéziratokat a szerkesztőség lehetőleg visszajuttat a szerzőhöz, de felelősséget a beküldött kéziratok megőrzéséért vagy továbbításáért nem vállal.

A Közlemények előfizetési ára kötetenként belföldi címre 40 forint, külföldi címre 60 forint. Megrendelhető belföldre az Akadémiai Kiadónál (Budapest, V., Alkotmány u. 21. Bankszámla: 05-915-111-46 sz.), külföldre a „KULTÚRA” Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Népköztársaság útja 21. Bankszámla: 43-790-057-181 sz.), vagy annak külföldi képviselőinél és bizományosainál.

A Magyar Tudományos Akadémia V. Biológiai és Orvosi Tudományok Osztálya a következő idegen nyelvű folyóiratokat adja ki:

1. *Acta Biologica,*
2. *Acta Medica,*
3. *Acta Microbiologica,*
4. *Acta Morphologica,*
5. *Acta Physiologica.*

E lapok hivatottak a magyar biológiai és orvosi tudományok eredményeinek legjavával a külföldet megismertetni.

A cikkek orosz, német, angol vagy francia nyelven jelennek meg, a szerző kívánsága szerint, összefoglaló pedig további három nyelven. A dolgozatot magyar vagy a megfelelő idegen nyelven a következő címre kell beküldeni:

Acta Biologica Szerkesztősége, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58.

Acta Medica Szerkesztősége, Szeged, Belgyógyászati Klinika.

Acta Microbiologica Szerkesztősége, Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest, IX., Gyáli út 4.

Acta Morphologica Szerkesztősége, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Budapest, IX., Tűzoltó u. 58.

Acta Physiologica Szerkesztősége, Orvos-vegytani Intézet, Budapest, VIII., Puskin u. 9.

Bárdi emlékeivel

Richter

A MAGYAR GYÓGYSZERKUTATÁS TÖRTÉNETE

~: M. T. 389, 1964.

Írta: Id. ISSEKUTZ BÉLA akadémikus*
(1886-1979)

Jendrassik Ferenc (1833-1921): a kábel diabetikus: 1886.

Már az experimentalis pharmacológia első magyar művelői, *Balogh Kálmán* (1835—88), *Hőgyes Endre* (1847—1906), *Bókay Árpád* (1856—1919) és *Magyari Kóssa Gyula* (1865—1944), kutatásaik során mind elméleti, mind gyakorlati terápiai szempontból jelentős megfigyeléseket tettek. Így *Hőgyes Endre* [1] kimutatta, hogy a paprika helyi bőrizgató hatása nem súlyosodik gyulladássá, mert, amint ezt sokkal később *Jancsó Miklós* [2] állapította meg, a paprika hatóanyaga a kapszaicin hisztamin felszabadításával okozza a hyperaemiát. *Bókay A.* [3] felfedezte a kénhidrogén bélperistalticát fokozó hatását és ezzel a kén hashajtó hatásának magyarázatát adta. *Bókay A.* [4] és *Magyari Kóssa Gy.* [5] gondosan tanulmányozták az altatószerek és pikrotoxin közötti antagonizmust, de ennek terápiás jelentőségét még nem ismerték fel. *Vámossy Zoltán* [6] (1868—1953) érdeme a gyakorlati célok meg-látása, s az ilyen irányú gyógyszerkutatás elindítása. Már 1897-ben felfedezte a triklórizobutilalkohol helyiérzéstelenítő hatását, és különleges eljárást dolgozott ki az 1—2%-os vizes oldat készítésére, amelyet több klinikus számos műtétnél alkalmasnak talált a nyálkahártya és infiltrációs érzéstelenítésre. Ezért javaslatára egy német gyár aneson néven forgalomba is hozta és mintegy 20 évig volt használatban. 1900-ban fedezte fel *Vámossy* [7] a fenoltalein hashajtó hatását, ezt azonban már egy magyar gyógyszerész, *Dr. Bayer-Krucsay* segítségével értékesítette, ki a gyógyszertára mellett létesítette az első magyar kis gyári üzemet, s kiváló üzleti érzéssel irányított propagandával *Purgo* néven az egész világon ismertté tette ezt az első szintetikus úton előállított hashajtót.

^{Héves-vi.} *Richter Gedeon* külföldi tanulmányútja után 1902-ben kezdett gyógyszer-tárának laboratóriumában foglalkozni hormonális készítmények elő-állításával, először a tonogent és lecitint hozta forgalomba. A kezdeti sikereken felbuzdulva 1907-ben a gyógyszer-tári üzemet gyárrá fejlesztette, s ezzel meg-alapította az első magyar gyógyszer-gyárat. A tonogen supranerale-nak sikere jelölte ki a gyár kutatási irányát a hormonális készítmények felé. Így

* Az első magyar gyógyszerterápiás konferencián 1960 ápr. 26. tartott előadás.

a hypophysis hátsólebenyének vizes kivonatát a glanduitrint már 1912-ben előállították, majd ennek mintájára a többi belső szekréciós mirigyből készítették az ún. hormogland készítményeket, amelyek azonban, a biológiai titrálás hiányában, még nem lehettek kellő hatékonyságúak. Ezért főleg az ügyes propagandának köszönhetőek elterjedésüket, amellyel a Richter G. Vegyészeti gyár nevét mindenütt ismertté tették.

Foglalkoztak tisztított gyógynövénykivonatok gyártásával is. Így a digipuratum mintájára előállították az adigan nevű digitális-készítményt, amelyből koleszterinnel távolították el a gyomrot izgató szaponinokat. Ennek felszívódási viszonyainak tanulmányozása közben dolgoztam ki [8] azt az eljárást, amelyet később tanítványaim (Nyáry [9], Szegi [10]) módosított formában általánosan használttá tettek a digitális-készítmények bélből való felszívódásának vizsgálatára.

A többi növények, scilla, adonis, secale, senna, viscum kivonatai közül különösen az ergam és viscadil lettek népszerűvé és mindaddig használatban voltak, míg a tiszta hatóanyagok előállításával feleslegessé nem váltak.

Az 1910-es évek elején Pappé vegyész mérnök vezetése mellett, bár igen szerény keretek között, gyógyszerkészítéssel is kezdtek foglalkozni. Így előállították a dibromfahéjsav trigliceridészterét, a glykobromot, amelyet vizsgálva kimutattam [11], hogy ez a bélből jól felszívódik, s a vérben a brómionok magasabb szintet érnek el, mint az akkor divatos sabromin adagolása után. A Richter gyárban kezdtek először foglalkozni az acetilszalicilsav vízben oldékony sóinak gyártásával. A litium (hydropyrim 1907) és magnézium (magnopyrim) sók bomlékonysága miatt 1912-ben áttértek a kalciumsó gyártására, mely kalmopyrim néven ma is általánosan használt gyógyszer. Ugyanebben az évben állították elő a hidrogénperoxidnak karbamiddal képezett kristályos származékát, amely hyperol tabletta néven vált közkedvelté.

Két fiatal vegyész mérnök, ^{Emel (1885.6.14-1947.8.14)} Dr. Wolf és ^{Áron (1885.8.1-1937.10.14) Kőr. Védők} Dr. Kereszty, az előbbieknél magasabb célkitűzésekkel, sok merészséggel és lelkesedéssel alapította 1910-ben az Alka vegyészeti gyárat, amely sok kezdeti nehézség leküzdése után Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. néven 1913-tól kezdve nagyobb alaptőkével szilárd alapokon folytatta működését. Először már ismert kristályos alkaloidákat yohimbint, atropint, hiosciamint, sztrichnint és fél-szintetikus úton homatropint gyártottak. Az utóbbinak metilnitráttal (később metilbrómiddal) való reagáltatásával állították elő az első új gyógyszerüket, amelyet javaslatomra novatropinnak neveztek el. Ezen tanulmányoztam [12] a vegyületek quaterner ammónium bázissá való átalakításának befolyását a gyógyszerhatásra. Az itt szerzett tapasztalatok lettek kiindulópontjai a csaknem négy évtizeddel később folytatott széleskörű kutatásainknak. Az a megfigyelésem pedig, hogy a novatropin ¹⁹¹⁶ és papaverin között igen előnyös szinergizmus áll fenn, vezetett a troparin kialakításához. Ez volt bel- és

külföldön egyaránt a prototípusa a simaizomgörcsöt oldó gyógyszerkombinációknak.

Bár kevés sikert hozott az intrasolnak, egy fenoldiszulfosavas higany-acetátnak előállítása, mégsem volt teljesen haszontalan, mert ennek vizsgálatokor [13] szerzett tapasztalatok segítettek bennünket a higanyos húgy-hajtók utáni kutatásainkban.

Bugárszky professzor nevéhez fűződik a borókafenyő kátrányának desztillálásával előállított és a hőrizgató anyagoktól megtisztított cadogel, mely *Török* prof. [14] vizsgálatai alapján az ekcéma kezelésére különösen alkalmas, s az egész világon elterjedt gyógyszernek bizonyult. Még ennél is többet köszönhet a Chinoin a európai, majd világhírnevének megalapozása és gazdasági helyzetének megszilárdítása tekintetében a distolnak. Ezt *Marek* prof.-ral [15] végzett közös kutatások eredményezték. Ő állapította meg, hogy a juhok májméteyét az erdei páfrány kivonata jól tudja gyógyítani. A Chinoinban igen széleskörű vizsgálatok útján nagyon behatóan kutatták *Dr. Wolf* és *König* a páfránykivonatot, s így sikerült előállítaniok egy állandó hatékonyságú, kémiailag is elég jól ellenőrzött filicint. Megszervezték bel- és külföldön a páfrány gyökértörzs gyűjtését, s így a Chinoin a 20-as évek nagy méteykór járványai idején az egész Balkánt, Törökországot, sőt Németországot, majd a dél-amerikai államokat is el tudta distollal látni. Később kiderült, hogy a szarvasmarhák méteykórának gyógyítására a hexaklóretán jobban megfelel és ezért a distolban a filicint ezzel kombinálták.

Az első világháború nagy lehetőségek és nagy feladatok elé állította gyógyszergyárainkat, amelyeknek addig nehéz versenyt kellett vívniok az orvosaink előtt nagyon népszerű külföldi gyógyszerekkel. A háborús nehézségek kényszerítették sok orvost arra, hogy a külföldiek helyett a fiatal magyar gyógyszergyárak készítményeit használja, s így meggyőződjön ezek egyenrangúságáról. Jóllehet már az Alka is próbálkozott acetilszalicilsav forgalombahozatalával, ennek nagy méretekben való gyártása a Chinoinban csak 1916 körül kezdődött meg, amit azután követett 1918-ban Közép-Európa egyik legnagyobb szalicilsav gyártó üzemének létesítése.

A háborús szükséglet és a Dakin-oldat példája készítette a Chinoint hipoklorit tartalmú fertőtlenítő szerek előállítására. Először *Gröh* prof. közreműködésével a magnosterint állították elő, amely mágnéziumhipokloritot és -hidroxidot tartalmazó kenőcs, *Manninger* [16] vizsgálatai szerint kiválóan alkalmas kézfertőtlenítésére. Erre a célra évtizedeken át volt használatban, jóllehet a neomagnolt (benzolszulfonklóramid-Na) már 1925-ben forgalomba hozta a Chinoin.

Gyógyszergyáraink a 20-as években túlnyomólag ún. uszálypolitikát folytattak; anyagi lehetőségeik korlátozott volta miatt nem tudtak nagy-szabású új utakon járó kutató munkát végezni; ezért meg kellett elégedniök a külföldön bevált gyógyszerek itthon való gyártásának megvalósításával.

Így a Chinoinban már 1920-ban a fenolból guajakolt és ebből szulfogujakolt, a Richter gyárban pedig a guajakolfoszforsavassókat (novocol) állították elő. 1920-tól gyártanak a Chinoinban közönséges étert és 1924-től aether ad narcosimot és klóretilt. Ugyanerre az időre esik az albroman (brómizovalerianilkarbamid), a somben (brómdietilacetilkarbamid), majd a sevenalnak és más barbiturátoknak szintézise és nagyüzemű gyártása. A Richter gyár pedig a tophosan (fenilkinolinkarbonsav), a bismosalvan és neobismosalvan (jód- kinin-, bismut- lecitin komplex) [17] készítmények előállításával tartott lépést a gyógyszeres terápia fejlődésével és tett sok külföldi gyógyszert feleslegessé. *Aljodan, 1924.*

Mindkét gyár foglalkozott az inzulin felfedezésének kezdetétől fogva a gyártási feladatok megoldásával, úgyhogy már 1925-ben jó és megbízható magyar inzulin készítmények kerültek forgalomba. Ezek nemcsak a terápia feladatait elégítették ki, hanem lehetővé tették az inzulin hatásmechanizmusának kutatását [18] is.

Az eredeti új gyógyszerek utáni kutatás megindulását jelenti a *Dr. Földi* 1924-ben előállított aljodan, jódetilallofanát, amelyről kimutattuk [19], hogy lipoidoldékonysága révén az agyba is behatol, ami az akkori felfogás szerint jelentős terápiás előnynek ígérkezett. A szintetikus irányzat döntő jelentőségét azonban a novurit feltalálása bizonyította be. *Dr. Földi* és *Márkus* 1927-ben a salyrgan példájából kiindulva öt új higany tartalmú organikus vegyületet állított elő. Ezek farmakológiai vizsgálatakor megállapítottuk [20], hogy a kamforsavas-o-allilamidmetoxi-Hgacetát diuretikus hatása a salyrganéval megegyezik. Új és döntő jelentőségű volt azonban az a megfigyelésünk, hogy ezt a hatást még igen nagymértékben lehet a teofillinnel fokozni. Így született meg a novurit, ¹⁹²⁷ amelynek mintájára csakhamar az összes külföldi készítményeket, a salyrgant is, kombinálták teofillinnel, aminek az az előnye is megvan, hogy a készítmények helyiizgató hatását is csökkenti. Csakis ezzel az általunk felfedezett synergismussal váltak a Hg diuretikumok kiváló hatású gyógyszerekké.

1930-ban a Chinoin gyár kiváló vegyészeti nagy feladat megoldására vállalkoztak. Amióta *Pal J.* ^{1913. Wetz} alapvető vizsgálatai bevezették a terápia a papaverint, mint simaizomgörcsöt oldó gyógyszert, ennek használata fokozatosan annyira megnövekedett, hogy az ópiumból kinyerhető természetes papaverin a világ szükségletét alig fedezte. Ezért óriási horderejű volt és a Chinoin világhírnevét alapozta meg az, hogy *Dr. Wolf*, *Dr. Földi*, *Dr. Hoffmann*, *Dr. Weisz* és *Dr. König* vegyészeknek sikerült veratrolból és szafrolból kiindulva, bár bonyolult úton, először ¹⁹³⁰ megoldani a papaverinnek szintetikus úton való nagyvolumenű gyártását. Ezzel azonban nem elégedtek meg, hanem a kidolgozott módszereket fölhasználták papaverin típusú új vegyületek előállítására is, amelyek farmakológiai vizsgálata során [21] megállapítottuk, hogy a perparin, ¹⁹³⁷ amely a papaverintól abban különbözik, hogy négy metoxi

csoporthelyett négy etoxit tartalmaz, 2—3-szor erősebb hatású a papaverinnél. Ezen eredmény jelentőségének illusztrálására megemlítem, hogy ugyanabban az időben a Merck Gyógyszergyárban is folyt nagyszabású kutatómunka, amely az eupaverin feltalálásához vezetett, ez azonban mindössze 25%-al erősebb hatású a papaverinnél.

A papaverin típusú vegyületek vizsgálata során állapítottuk meg először [22] azt, hogy ezek a vegyületek a gyengén bazikus Tyrode oldat felületi feszültségét jelentékenyen csökkentik. Ezen kapillaraktivitásukkal arányosan nő a simaizom görcsöt oldó spasmolytikus hatásuk. Több száz vegyület kapillaraktivitását megmérve a makromolekulák kivételével általános érvényességűnek találtuk azt a szabályt, hogy a myogen eredetű simaizomgörcsöt a vegyületek kémiai szerkezetüktől függetlenül a kapillaraktivitásukkal arányosan oldják. Ha azonban a vegyiszerkezet olyan, hogy ez parasympholytikus vagy antihisztamin hatásra képesít, akkor ezen tulajdonsághoz még hozzáadódik a kapillaraktivitásból származó görcsoldó képesség. Az octinról pedig kimutattuk [23], hogy azért tudja a bélgörcsöt a kapillaraktivitásának megfelelő mértéknél jobban oldani, mert ehhez a hatásához hozzáadódik a sympathikus végkészülékeket izgató hatása is. Három évtized óta minden vizsgálatra kerülő új vegyületnek rendszeresen meghatározzuk a kapillaraktivitását és ezt a fenti esetek kivételével, a myogen eredetű simaizomgörcsöt oldó hatással arányosnak találjuk.

Az antiluetikus bizmutterapiának elterjedése kívánatosá tette a lipoidoldékony bizmut vegyületek utáni kutatást, mert ezek olajos oldatban pontosabban adagolhatók és egyenletesebb felszívódás is várható tőlük. Ilyen irányú kutatások eredménye a medobis, diallilecetsavasbismut (*Dr. Weisz* 1930).

Az első perorális antidiabetikumnak, a synthalinnak kezdeti sikere indította *Dr. Földit* arra, hogy ehhez hasonló diguanid származékokat állítson elő. Kettő ezek közül vizsgálataim [24] szerint megfelelőnek ígérkezett ugyan, azonban az időközben kapott kedvezőtlen hírek miatt, amelyek a synthalinterápia veszélyességét mutatták, a Chinoin gyár a készítményt nem hozta forgalomba. Jelentőségét ez a munka abban nyerte, hogy midőn megfigyeltük [25] azt, hogy a germanin a trypanosomák cukorfelhasználását gátolja, *Jancsó* [26] megvizsgálta az előbbi diguanid vegyületek hatását trypanosomákra, s így fedezte fel a kemoterapiás hatású vegyületeknek új nagy csoportját, amelyikbe tartozik pl. a proguanil is.

A szintetikus gyógyszerkutatás csak az 1930-as években, tehát fél évszázaddal *Bókay* [4] vizsgálatai után kezdett foglalkozni a légző- és vasomotorközpontot izgató és görcsokozó vegyületekkel. *Dr. Földi* és *Mezei* korán bekapcsolódtak ebbe az irányzatba és egy új szabadalmazott eljárással kilenc tetrazol származékot állítottak elő. Ezek vizsgálata során megállapítottuk [27], hogy a tetrazol gyűrűhöz kapcsolódó metilén csoportok számával arányosan nő a görcsokozó hatás és csökken a közvetlen cardiotonikus hatás.

Cardiazol, pentyletortetrazol, Schmitt, 1924.

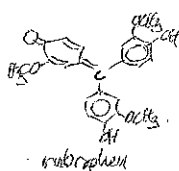
Így a trimetiléntetrazol a szív működést erélyesen javítja és görcsöket nem okoz. A p-metil-pentametilentetrazol pedig igen erős görcsokozó mérég, amellyel a barbitursavak többszörös halálos adagját is ellensúlyozni lehet [28]. A fenobarbitural és pentametazol közötti antagonizmust először egyik munkatársam [29] vizsgálta és dolgozta ki azt a módszert, amelyet azután sokszor használtunk az antiepilektikus hatású gyógyszerek utáni kutatásainkban.

Bár már a 20-as évek elején történtek próbálkozások megbízható hatékonyságú anyarozskészítmények előállítására, az intenzívebb kutatás, amelyet az általunk [30] kidolgozott egyszerű biológiai titrálás támogatott, csak 1935-ben vezetett a sensibamin nevű kristályos alkaloida előállításához. Később azonban erről kiderült, hogy az ergotamin és az ergotaminin komplexe. A kutatás csak az 50-es években fejeződött be, amikor egyrészt sikerült az anyarozs nagy mennyiségű mesterséges termelését és belőle a ¹⁹³⁴⁻¹⁹³⁷Stoll által leírt ⁽¹⁸⁸⁷⁻¹⁸⁹¹⁾alkaloidák gyártását megvalósítani.

Így a kutatómunka fokozatosan fejlődött s gyáraink anyagilag is anynyira megerősödtek, hogy már merésznek látszó, nagy témákkal is kezdtek foglalkozni. Több jónévi klinikusnak évtizedes tapasztalata látszott bizonyítani azt, hogy a jodoform-guajakol injekció elősegíti az extrapulmonalis tbc gyógyulását. A Chinoin gyár vegyészei megállapították, hogy sterilizéskor a két vegyület egymással reagál és trimetoxidioxi-oxotritan keletkezik, amelyet szintetikusán előállítva rubrophen néven hoztak forgalomba. Bár a tengerimalac és egyéb állatkísérletek teljesen negatív eredményt mutattak, feltételezték, hogy a rubrophen a szervezet védekezési képességének növelésével tud a lassú lefolyású extrapulmonaris tbc-nél jótékony hatást kifejteni. Tényleg sok külföldi klinikán is kedvezőnek ítélték a rubrophen hatását, melyet azonban csaknem egy évtizedig tartó használat után az igazán hatékony antituberkulotikumok tettek feleslegessé.

A szulfanilamidok kemoterapiás hatásának felfedezése nálunk is széleskörű kutatást indított meg, melynek eredménye 1939-ben az ultraseptylnak ¹⁹³⁴⁻¹⁹³⁷(szulfametiltiazol) előállítása volt, ennek vegyészeti munkáját ⁽¹⁹³⁴⁻³⁵⁾Dr. Wolf, Dr. König, Dr. Földi és Dr. Gerecs végezték. Az állatkísérletek elsősorban ⁽¹⁹³³⁻¹⁹³⁶⁾Ivanovics akadémikustól származnak [31], akinek vizsgálatai szerint az ultraseptyl bizonyult a leghatékonyabbnak. Ugyanez a vegyész-csoport dolgozta ki a B₁-vitamin szintetikus úton való gyártását is 1940-ben.

A vitaminkutatás terén a legnagyobb magyar siker ⁽¹⁹³³⁻¹⁹³⁶⁾Szeni-Györgyi Albert [32] Nobel-díjas nevéhez fűződik. Ő 1931-ben jött haza és magával hozott egy, a mellékveséből előállított, erősen redukáló anyagot, amelyről Szegeden végzett kísérleteiben megállapította, hogy a C-vitaminnal azonos. A nagyban előállításra alkalmas C-vitamin forrás után kutatva, szerencsés intuícióval nyúlt a zöldpaprikához, amelyről néhány nap alatt megállapította, hogy könnyen előállítható alakban nagy mennyiségben tartalmaz C-vitamint, amelyet ő ascorbinsavnak nevezett el. Intézetében csakhamar kilószámra



állította elő ezt a vegyületet és páratlan önzetlenséggel adta ezt a „municipiót” a vegyszerkezet körül meginduló tudományos küzdelemhez. Így sikerült rövid idő alatt a C-vitamin vegyszerkezetét és sorozóból való előállítását kidolgozni [33] s ezzel az emberiséget függetleníteni a télen és hideg éghajlat alatt szűkös természetes C-vitamin forrásoktól.

A kristályos C-vitaminnak és a citromlének állatkísérletben való összehasonlításakor olyan jelenségeket észleltek [34], amelyek arra látszottak mutatni, hogy a citromlében a C-vitamin mellett még egy, a kapillárisok permeabilitását csökkentő anyag is van, amelynek hiánya vérzékenységet okoz. Erről a kezdetben citrinnek, vagy P-vitaminnak nevezett anyagról kiderült, hogy a hesperidin és eriodiktin glikozidák keveréke. A *Rusznayák* [35] által kidolgozott módszerrel könnyen lehet a kapillárisok szakadékonyságát, pl. patkányokon mérni, s így meg lehetett állapítani, hogy számos flavonol glikozidának és hematoxin típusú festéknek [36] van P-vitamin hatása. Ezek közül a rutin lett általánosan használt gyógyszerre.

A hormonkutató terén, bár igen intenzív munka folyt, ilyen átütő sikerekkel nem dicsekedhetünk. ⁽¹⁸⁸⁷⁻¹⁸⁹⁰⁾ *Mansfeld G.* [37] négy évtizeden át kutatta a pajzsmirigy hormonhatásait. Megállapította hogy a pajzsmirigy-hiány gátolja a vörösvérsejtképzést, ezért feltételezte a myelotrophormon létezését. Igyekezett továbbá nem teljesen meggyőző kísérletekkel azt bizonyítani, hogy a pajzsmirigy anyagcserét és a testhőmérsékletet csökkentő hatású hormonokat is termel, amelyeket ő *thermothyryn-A* és *-B*-nek nevezett, azonban azóta sem sikerült ezeket megnyugtató módon előállítani.

Már a harmincas évek elején a Richter és Chinoín gyárakban bevezetik a hormonális készítmények biológiai titrálását, és ezzel szilárd alapra helyezik azok gyártását. Így egymás után kerülnek forgalomba modern hatékony készítmények. Megszervezik az ösztroinnak, prolannak stb. vizeletből való nagyméretű gyártását; többnyire a koleszterinből kiindulva szintetikus úton gyártanak tesztoszteront, progeszteront, a kancavérből a lutocrescint és a mellékvesekéregből a cortigent. Gyáraink igyekeznek minden téren lépést tartani a külfölddel, önálló szabadalmazható eljárásokat dolgoznak ki, sőt néha kezdeményező lépéseket is tesznek. Így részletesen tanulmányozták a Chinoínban már 1937-ben az ösztradiol észtereket [38], majd felfedezték, hogy ezek közül a stearinsavas észternek van egy hónapon túlig tartó hatása [39]. Így lett a depofollan (1941) az első tartós hatású készítmény, a hasonló célból készült külföldi, rövidebb szénláncú zsírsavas észtereket megelőzve.

A magyar gyógyszerkutatás és gyógyszeripar fejlődését jól szemlélteti a nálunk forgalomba kerülő gyógyszerkülönlegességek származásának és összetételének összehasonlítása, amit az 1910, 1930 és 1947 évek állapotának megfelelőleg végeztem el [40]:

1910-ben 589 gyógyszerkülönlegesség volt nálunk forgalomban, ezek közül csak 25% volt magyar származású, amelynek túlnyomó része gyógy-

szertárakban készülő teakeverék, pilula, szirup volt. 1930-ban már a forgalomban volt 1246 gyógyszerkülönlegesség közül 44,5% a magyar eredetű és 1947-ben 1633 készítmény közül 64,6% a hazai készítmény. Különösen feltűnő ezen a téren az 1930 és 47 közötti haladás, amennyiben az ezen idő alatt törzskönyvezett 947 új gyógyszer közül 77,2% volt a belföldi származású.

1947-ben tehát az államosítást közvetlenül megelőző időben a két nagy gyáron kívül 16 kisebb gyár, 27 gyógyszerészeti laboratórium és 61 gyógyszer-tár foglalkozott gyógyszerkülönlegességek előállításával. Gyógyszergyáraink kutató munkájának és gyári tevékenységének elbírálása szempontjából a gyártmányokat három osztályba sorolhatjuk:

a) Olyan gyógyszerek, amelyek szintézissel készülnek, többnyire olcsó nyersanyagokból, kiváló kémikusok kutató munkája eredményeképpen. A Chinoin gyár 136 gyógyszerkülönlegessége közül 73,4%-ot sorolhattam ebbe a legértékesebb gyári tevékenységet jelentő kategóriába. A Richter gyár 193 készítménye közül már csak 29% ütötte meg ezt a mértéket.

b) Növényi, vagy állati anyagokból előállított készítmények. A Chinoinnak 10,4, a Richternek 42% volt az ilyen készítménye.

c) Egyszerű gyógyszerkeverékek, melyek a galenikumokhoz hasonlóan könnyen készíthetők. A Chinoin gyár készítményei közül 16,2%-ot, a Richter gyaré közül 29%-ot sorolhattam ebbe a csoportba. A többi gyáraknál ez 42—69%-ot is elért és természetesen a gyógyszerészeti laboratóriumok csaknem kizárólag ilyeneket készítettek.

Sok nehézség származott abból, hogy a könnyebben előállítható és gyakran használt gyógyszereket, a gyáraink egymással konkurálva különböző neven hozták forgalomba. Így 1947-ben a prokain és a tüszőhormon 17-féle, a fenoltalein 14-féle, a szulfanilamid 11-féle, a fenokinolin 10-féle néven volt forgalomban, beleértve a külföldi készítményeket is.

Ennek az egészségtelen állapotnak kifejlődését nem tudta az sem megátolni, hogy az Orsz. Közegészségügyi Intézet 1933-ban felhatalmazást kapott a nálunk forgalomba kerülő gyógyszerkészítmények törzskönyvezésére és ellenőrzésére. Ugyanis az Országos Közegészségügyi Tanácsban, amelynek feladata volt a forgalombahozatali kérések elbírálása, sokáig az egyenlő elbánás elve uralkodott, tehát ha az egyik gyógyszergyár engedélyt kapott egy bizonyos gyógyszerkeverék gyártására, akkor a többi gyárnak is megadták erre az engedélyt. Csak a negyvenes évektől kezdve változtattunk ezen és kívántuk meg, hogy az új gyógyszerkészítménynek valami előnye legyen az eddig használtak fölött.

Ez azonban a megszerzett jogokat nem érinthette. Ezért gyökeres változást csakis a gyógyszergyárak államosítása hozhatott. 1948-ban a sok kisüzemet megszüntették, ill. egyesítették, az Egyesült Gyógyszer- és Tápszer-gyárban. Ennek törzsét a Wander gyár képezte, melyet még 1912-ben alapított

egy svájci cég. Ez főleg a csecsemő- és gyógytápszerek gyártásának kifejlesztésével szerzett elismerésre méltó érdemeket. Csak 1932-ben létesült egy kutató laboratórium, amelyben tiszta chelidonint, sulfapiridint, ptimalt (trimethadion) állítottak elő. Ezekon kívül túlnyomóan gyógyszerkombinációk kikísérletezésével foglalkozott és ma is számos gyógyszerkészítményüket köszönhetjük ezen gyár kutatásainak. A másik nagyobb gyár, mely az E gyesült Gyógyszer és Tápszergyárba beolvadt, az Egger Leo és Dr. Egger I. Gyógyszer és Vegyészeti Gyár volt, amely a Richter gyárhoz hasonlóan egy gyógyszertári laboratóriumból fejlődött ki és különösen a novarsenobenzol (revival) gyártásával, amellyel a hazai szükségletet megbízható készítménnyel tudta kielégíteni, szerzett érdemeket.

Az államosítás után is megőrizte önállóságát az Alkaloida Gyógyszer-gyár, amely a Kabay gyógyszerész által 1926-ban kidolgozott eljárással a mákgubóból és szalmából ma olyan nagy mennyiségben állítja elő a morfint és származékait, hogy a világpiacon szükségletének számottevő részét fedezi.

Az államosítás mindenekelőtt rendet teremtett s megszüntette a gyógyszerkészítmények túlbujánzását. Egy klinikusokból és farmakológusokból álló bizottság szigorú bírálat alá vetette a gyógyszerkészítményeket és csak azokat hagyta meg a forgalomban, amelyeknek terapiás hatékonysága ki-elégítően bizonyítható volt. Korán beláttuk azt, hogy az államosítás által nyújtott lehetőségek céltudatos kihasználásával, a szellemi és anyagi erők egyesítésével, a nagy múltra tekintő és sok tapasztalattal rendelkező gyógyszeriparunk föllendülését, magas nivóra való emelését lehet és kell elérnünk. Hiszen gyógyszeriparunk életképességét bizonyította az, hogy még a leg-erősebb versenyben is meg tudta állni helyét, sőt folytonosan fejlődött, s nagy gyáraink világszerte jó hírnevet szereztek. Gyáraink a háború pusztításaiból jelentékeny tartalékot tudtak átmenteni, s így sikerült jó szervezéssel gyógyszergyáraink termelékenységét jelentékenyen fokozni, jóformán minden tőkebefektetés nélkül is. Természetesen nem elégedhetünk meg az elért eredmények biztosításával, nem mondhatunk le a haladásról és a továbbfejlődésről, mert, különösen a gyógyszeriparban, a megállás lemaradást, majd elsorvadás-t jelent. Ezért létesült tíz évvel ezelőtt a Gyógyszeripari Kutató Intézet, melynek kezdeti feladata volt a háború okozta lemaradás behozása, gyógyszeriparunk versenyképességének helyreállítása és nivójának magas szintre való emelése. Egy évtized alatt mintegy 70 készítmény gyártási eljárását dolgozta ki. Ezek túlnyomó része, bár ismert gyógyszerekre vonatkozott, mégis nem egyszerű reprodukció, hanem eredeti szabadalomképes előállítási utat jelentett. A múlt évben már a gyógyszeripari termelésnek mintegy 35%-a alapult a GyIK által kidolgozott eljárásokon.

GyIK
M. Rottenbiller 26.
N. Bertini 47-49
1964-

Magas színvonalú gyógyszeripar azonban nem elégedhetik meg a külföldön elért eredmények reprodukálásával és a már kitaposott utakon való haladással. A nehéz viszonyok között, igen szerény anyagi lehetőségekkel

elért sikereink köteleztek bennünket arra, hogy önálló utakon is elinduljunk és egészen új vegyszerkezetű, új hatású gyógyszerek után is kutassunk. Tudományos életünk általános fellendülése, a kutató munkának az eddiginél sokkal nagyobb mértékű támogatása a gyógyszerkutatások iránti érdeklődést az egyetemi intézetekben is erősen felkeltette. Ezért létesült az MTA Gyógyszerkutatási és Antibiotikum Bizottsága, melynek feladata az önálló irányú munkák összefogása, szervezése, és támogatásukra vonatkozó javaslatok megtétele. Ez a bizottság gondoskodik arról, hogy a különböző vegytani intézetekben folyó kutatásokat megfelelő farmakológiai vizsgálatok egészítsék ki. Az Egészségügyi Tudományos Tanács Gyógyszerkutatási és Törzskönyvezési Bizottságának feladata az új gyógyszerek klinikai kipróbálásának irányítása és ezek eredményeinek kiértékelése, aminek alapján tesz ez a bizottság javaslatot a megfelelőnek bizonyult gyógyszer gyártására és forgalombahozatalára.

A gyógyszerkutatás igen bonyolult és szétágazó feladata megköveteli vegyész és farmakológus legszorosabb együttműködését. Ezért 1946-ban örömmel ragadtam meg az alkalmat, amikor Dr. ¹⁸²⁷Nádor Károly vegyész-mérnök ^{1852: munkahely} kért kutatásai részére, hogy a budapesti Gyógyszertani Intézet keretében egy gyógyszer-kémiai laboratóriumot létesítsék. Ebből a kezdeményezésből néhány év alatt kifejlődött az MTA Kísérleti Orvostudományi Intézetének Gyógyszerkutatási Osztálya, mely bár ma is még igen szerény keretek között dolgozik, mégis jelentős eredményeket tud felmutatni. Első feladatunknak azt tekintettük, hogy egy-egy vegyületcsoporton belül rendszeresen tanulmányozzuk a hatás és vegyszerkezet közötti összefüggéseket, figyelembevéve a szerveskémi elméletek haladását, különösen igyekezzünk az elektron megoszlás befolyását a hatásra megismerni. Ezért Nádor K. és munkatársai eddig közel 1000 új vegyületet állítottak elő rendszeres elgondolások alapján. Először a kurarin hatású vegyületekkel foglalkoztunk és kimutattuk, hogy a difenilmetánnak 4,4' bázikusan helyettesített származékai igen erős kurarin hatásúak [41]. Az itt szerzett tapasztalatok alapján jutott később Nádor és Gyermek arra a következtetésre, hogy a kurarin-hatáshoz a quaterner ammonium csoportban levő N töltésének növekedése szükséges, ellenben a ganglion-blokkoló hatáshoz ezen töltés eloszlása. Ezzel magyarázható ugyanis a tetrametil- és tetraetilammóniumbromid hatása közötti különbség. Jóllehet a difenilmetán típusú vegyületek között a tubokurarinnal csaknem azonos hatékonyságú származékokat találtunk, ezek hatását azonban prostigminnel nem lehetett felfüggeszteni. Ennek a követelménynek megfeleltek a tropiniumnak bisquaterner származékai, amelyek igen hatékonyoknak is bizonyultak [42].

Nádor és Gyermek kimutatták [43], hogy a tropeineknek quaternerammonium bázissá való átalakítása nemcsak a parasymphaticus bénító hatást növeli, amint ezt én négy évtizeddel ezelőtt tapasztaltam, hanem vegetatív ganglion bénító hatást is ad, mely különösen nagy térkitöltésű, lineárisan

KOKI: 1864-

nagy térigényű aralkil quaterner csoport bevezetésével rohamosan megerősödik. Így lehetett rendszeres vizsgálatok során a gastropinhoz eljutni [44], mely kedvezően egyesíti magában mindkét bénító hatást, s így különösen alkalmas a gyomorfekély kezelésére.

A tropin térszerkezetét *Fodor* és *Nádor* tisztázták, s ennek alapján sikerült a térszerkezeti faktorokat jól definiálható módon figyelembe venni. Ennek jelentőségét mutatja az, hogy N-N stereoizomer párok között 80-szoros hatásbeli különbség is lehetséges.

Egy másik alaposan átvizsgált nagy terület a β -aminoketonok csoportja, amelyekről először kimutattuk, hogy antinikotin hatással bírnak és klinikailag is alkalmasak a parkinsonismus gyógyítására [45]. Jóllehet a parpanittal ellentétben parasympholyticus hatásuk nincs. A vegyületek közül a mydeton bizonyult a terápiás célokra legalkalmasabbnak.

Ha β -aminoketon láncot egy gyűrűrendszerbe építették be, akkor a vegyületeknek *Porszász J.* vizsgálatai szerint a légzést fokozó hatása lépett clótérbe [46]. Ezek közül a spiractin bizonyult a nagyobb terápiás hatás-szélcsévével a lobelint jól pótolni tudó gyógyszernek. *Knoll* a cikloalifás gyűrűs vegyületek között érdekes tranquilláns és görcsgátló hatásúakat is talált [47], amelyek klinikai kipróbálása jelenleg van folyamatban.

A Gyógyszeripari Kutató Intézet a reprodukciós munkák mellett az utóbbi években egyre fokozódó mértékben tért át az eredeti új gyógyszerek kutatására, úgyhogy ma már ez a munka kapacitásának több mint egy-^{GYKI} harmadát teszi ki. Különösen intenzíven foglalkoznak a daganat ellenes anyagok utáni kutatással, eddig mintegy 70 új vegyületet állítottak elő önálló megmondások alapján [48], amelyek közül a vér és nyirokképző rendszer rosszindulatú megbetegedéseinek kezelésére alkalmas degranol (1,6-bisz-(β -klóretilamin)-1,6-dezoxi-D-mannit) már klinikai használatban van [49]. A gümőkór ellenes anyagok utáni kutatásban több mint száz új vegyületet állítottak elő, ezek közül az etiltiokarbonilglicin mutatkozott a PAS-nál hatékonyabbnak. Előállítottak néhány olyan chromon származékot, melyek a koszorús ereket igen jól tágítják és khellinnel szemben bizonyos előnyt mutatnak.

Széleskörű kutatások folytak úgy itt, mint a Chinoin gyár kutató laboratóriumában reszerpin modellek után. Eddig mintegy 50 vegyületet állítottak elő, amelyek közül a 3,4,5-trimetoxibenzoészavmorfolin előnyös tulajdonságokkal bíró tranquillánsnak mutatkozott. A Richter gyár kutatói pedig a vinca minorból előállított kristályos alkaloidát, a vincamint találták a reszerpinhez hasonló hatásúnak. Az előbbi trioxszin, az utóbbi pedig devincan néven került forgalomba.

Iparilag használható eljárást dolgoztak ki a *Baló József* és *Banga Ilona* [50] által felfedezett elasztáz enzim előállítására és széleskörű kutatásokat folytattak ennek gyógyítási célokra való felhasználása érdekében. A világon elsők között sikerült megoldaniok az oxitocin ipari szintézisét. Előállí-
Bedőcs Miklós (1915-2007)

tottak új fenotiazin származékokat is. Munkásságukat talán legjobban jellemzi, hogy tíz év alatt mintegy 300 szabadalmi bejelentést tettek.

Az egyetemi szervesvegytani intézetekben is élénk gyógyszerkutatás indult meg az utóbbi évtizedben. Így a budapesti intézetben *Kovács* és mt. [51] a glutaminsavból felépített polipeptideknek etilendiaminnal képezett bázikus származékait, a polyanthint állították elő, amelyek igen jelentékeny kemoterapeutikus hatásúaknak bizonyultak úgy a staphylococcus, mint a tbc-vel fertőzött állatokon. A debreceni intézetben *Bognár Rezső* akadémikus számos új morfin származékot állított elő, amelyek közül egyeseknek csekély toxicitás és lassú hozzászokás mellett igen jelentékeny morfinhoz hasonló fájdalomcsillapító hatásuk van. [51] A Műszaki Egyetem Szervesvegytani Intézetében főleg a narkotin származékok előállításával és *Dirner Zoltán* közreműködésével az új vegyületek részletes farmakológiai vizsgálatával foglalkoztak. A Gyógyszerészeti Kar Szervesvegytani Intézetében a diaminotriazin származékokat állították elő a diuretikus hatás és vegyiszerkezet közötti összefüggések tanulmányozására *Clauder Ottó* prof. ezenkívül széleskörű kutatásokat folytatott az antitbc hatású vegyületek terén is. Tanulmányozta a rauwolfia alkaloidák szintetikus származékait és lebontási termékeit, s egy érdekes elméletet állított fel ezek sokirányú hatásának magyarázatára [52]. A debreceni Közegészségtani Intézetben *Jenei Endre* és *Zsolnay Tibor* [53] sok száz, részben új vegyület kemoterapiás hatását vizsgálták.

Néhány éve elkezdődött gyógyszergyáraink újjáépítése, hogy azok az eddigiéknél sokkal nagyobb feladatok megoldására is alkalmasak legyenek. Örvendetes módon e gyáraink az építkezések megindulásával különös súlyt helyeztek a kutató laboratóriumaik fejlesztésére, úgyhogy ezek nemcsak a mindennapi rutinmunkát és az üzemmel kapcsolatos feladatokat tudják ellátni, hanem széleskörű kutató munkát is folytatnak új eredeti gyógyszerek után is. Tehetik ezt elsősorban azért, mert nagy tapasztalattal bíró, kiváló vegyészek, köztük *Földi Zoltán* és *Fodor Gábor*, az Akadémia levelező tagjai, *König Rezső* Kossuth-díjas, irányítják a munkát. A Chinoin gyárban számos arilszulfonilalkilkarbamid származékot állítottak elő és ezek között találtak olyanokat, melyek a vércukorszintet az eddig használt peroralis antidiabetikumoknál erősebben és tartósabban tudják leszállítani. A chlorothiazid származékok vizsgálata során az elsők között fedeztük fel [54] a dihidro származék, hypothiazid, az anyavegyületnél sokkal erősebb salurikus hatását, sőt újabban sikerült olyant is előállítani, mely már mintegy negyvenszer erősebb a kiindulási anyagnál.

A Chinoinban egy évtizeddel ezelőtt *Földi Z.* vezetése mellett jóformán minden külső segítség nélkül meg tudták valósítani a penicillinnek nagyüzemi gyártását. Ezzel a magyar antibiotikum gyártás szilárd alapjait rakták le, s az itt végzett úttörő munka alapján fejlesztették ki a streptomycin és oxitetracliklin gyártását is.

A Kőbányai Gyógyszergyárban már 1952 májusában Európában másodikként indult meg az izonikotinsavhidrazid nagyüzemi gyártása. A növénykémiai kutató laboratóriumban a GyIK segítségével dolgozták ki a kristályos digitálisz glikozidák és anyarozs alkaloidák nemzetközi viszonylatban is versenyképes nagyüzemi gyártását. A gyár munkaintenzitását jellemezheti az az adat, hogy évente kb. 2000 tonna állati szerv és 300 tonna gyógynövény kerül feldolgozásra. Nagy mennyiségben állítanak elő heparint és az élő iszap fermentálásával kristályos B₁₂-vitamint. A szintetikus gyógyszerek vonalán a pirazolidin gyártási eljárásának kidolgozása jelentett intenzív kutató munkát. Ennek nagyvonalúságát mutatja az is, hogy az utóbbi négy év alatt törzskönyveztetett új készítmények 80%-a gyári kutatás eredménye és 62 szabadalmon alapulnak ezek.

Az Egyesült Gyógyszergyárban is szorgos kutató munka folyik, egyrészt a GyIK és néhány más intézet által kidolgozott szintéziseknek nagyüzemi gyártásra alkalmas adaptálása tekintetében, mely pl. a chlorocid (chloramphenicol), hibernál (chlorpromazin), a gracidin (phenmetrazin), sympathomim (synephrin), a lidocain, C-vitamin stb. nagyméretű termelését biztosítja. A tudományos eredmények közt ki kell emelni a tropasav rezolválására, valamint abszolút konfigurációjának meghatározására, az optikailag aktív hiosziamin szintézisére és a szkopolamin szerkezet bizonyító szintézisére vonatkozó kutatásokat. 1958: 1 gy. kut. 13Mf

*

Hatvan év alatt gyógyszerkutatásunk nagy utat tett meg, igen szerény kezdetből néhány lelkes ember önfeláldozó munkájával eleinte lassan, később gyorsabban fejlődött és terebélyesedett. Ebben a legfőbb érdem a nagy magyar kémikusnak, Zemplén Gézának tanítványait illeti meg, kik egyetemi tanszékeken és gyógyszergyárakban egyaránt nagy tudással, kiváló érzékkel és egyre több tapasztalattal végzik kutató munkájukat. Így volt lehetséges, hogy amikor megnyílt az út a nagy feladatok felé, amikor elérkezett az ideje a modern szemléletű nagyvonalú kutatásoknak, akkor néhány év alatt olyan nagyszerű eredményeket értek el, amelyek mindenkit meggyőzhettek arról, hogy azok a remények és várankozások, amelyeket a gyógyszerkutatáshoz és gyógyszeriparunk fejlődéséhez fűzünk, teljes mértékben be fognak teljesedni. Nyugodt önbizalommal vállalhatják a gyógyszerkutatók az iparunk nagyvonalú fejlesztési tervével rájuk háruló feladatokat. Erős a meggyőződésem, hogy a gyógyszerkutatás és gyógyszeripar fejlesztésére a következő években ráfordítani tervezett nagy beruházások bőségesen meg fogják hozni népgazdaságunk részére a tudományos és gazdasági eredményeket. Reméljük, hogy gyógyszerkutatásunk a népek nagy versenyében méltóan fogja megállani helyét és része lesz századunk egyik nagy problémájának, a betegségek végleges leküzdésének megoldásában.

IRODALOM

1. Högyes A. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 9, 117 (1877).
2. Jancsó M. : Orv. Lap. 3, 1025 (1947).
3. Bókay A. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 24, 153 (1887).
4. Bókay A. : Erdélyi Múz. Egy. Orv. Term. Értesítő 1886.
5. M. Kóssa G. : Magy. Orv. Arch. 1, 469 (1892).
6. Vámosy Z. : Deutsch. Med. Wschr. 1897 No. 36.
7. Vámosy Z. : Orv. Htlp. 44, 10 (1900); 46, 9 (1902).
8. Issekutz B. : Lechner Emlékkönyv, Kolozsvár 1915.
9. Nyári A. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 165, 432 (1932).
10. Szegi J. : Acta Physiolog. Hung. 13, 365 (1958).
11. Issekutz B. : Therap. Monatshefte 27, No. 8 (1913).
12. Issekutz B. : Zschr. exp. Path. u. Ther. 19, 1 (1917).
13. Issekutz B. : Orv. Htlp. 61, (1917).
14. Török : Wien. med. Wschr. 1913.
15. Marek J. : Deutsch. Tierärztl. Wschr. 1917. 273 lap.
16. Farkas G., Manninger V., Vészi Gy. és Mátéfi L. : Orvosképzés 1918. No 4—6.
17. Guszman : Orv. Htlp. 1923. No 40.
18. Issekutz B. : Biochem Zschr. 147, 264 (1924); 183, 283; 192, 383; 272, 412 (1934).
19. Issekutz B. és Tukats S. : Biochem. Zschr. 245, 1 (1924).
20. Issekutz és Végh : Arch. exp. Path. u. Pharm. 128, 245 (1928).
21. Issekutz B., Leinzinger M. és Dirner Z. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 164, 158, 173 (1932).
22. Issekutz B. sen. és Issekutz B. jun. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 182, 390 (1936).
23. Issekutz B. jun. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 177, 389 (1935).
24. Issekutz B. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 173, 479 (1933).
25. Issekutz B. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 173, 479 (1933); Jancsó M. és Jancsó H. : Zbl. Bakt. I. Orig. 134, 76 (1936).
26. Jancsó M. és Jancsó H. : Trop. Med. 29, 95 (1935).
27. Issekutz B., Leinzinger M. és Novák E. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 177, 398 (1935).
28. Issekutz B. : Magy. Orv. Archiv. 39, (1938).
29. Nyári A. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 165, 504 (1932).
30. Issekutz B. és Leinzinger M. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 128, 165 (1928).
31. Ivanovics G. : Orv. Htlp. 1940. Nr. 12; Praxis. 29, No. 33 (1940).
32. Szent-Györgyi A. : Biochem. Zschr. 26, 865; 27, 279; 28, 1625 (1934).
33. Reichstein : Helv. chem. Acta. 16, 561; 17, 510 (1933/34).
34. Szent-Györgyi és mt. : Orv. Htlp. 1936. No 40.
35. Ruzsnyák I. és Benkő : Klin. Wschr. 1941. 1266.
36. Gábor és Dux : Acta Physiol. Hung. 2, 505; 3, 405, 585 (1951/52).
37. Mansfeld G. : Die Hormone d. Schilddrüse Basel 1943.
38. Fischer A. : Arch. Int. Pharmacodyn. 58, 338 (1938).
39. Szarka : Bpesti I. Nőiklinika Közl. 1941.
40. Issekutz : Orvosok Lapja 1947. 401. 1.
41. Nádor K., Issekutz L. és Gibiszer K. : Magy. Kém. Folyóirat 56, 435, 440 (1950).
42. Issekutz B. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 215, 283 (1952).
43. Gyermek L. és Nádor K. : Acta Physiol. Hung. 3, 183 (1952). 8, 43 (1955).
44. Nádor K. és Gyermek L. : Orv. Htlp. 99, 1504 (1958).
45. Issekutz B., Porszász J. és Nádor K. : Acta Physiol. Hung. 6, 95, 7, 139 (1954—55).
46. Porszász J. és Nádor K. : Acta Physiol. Hung. 7, 139 (1955).
47. Knoll J. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 236, 92 (1959); 238, 114 (1960).
48. Vargha L. : Naturwiss 42, 582 (1955).
49. Kellner D. és Németh L. : Zschr. f. Krebsforsch. 61, 165 (1956); Lapis K. és Németh L. : Klin. Wschr. 34, 864 (1956).
50. Baló J. és Banga L. : Orv. Htlp. 90, 45 (1949).
51. Szegi J., Rausch J., Magda K. és Nagy J. : Acta Physiol. Hung. 16, 325 (1960).
52. Clauder O. : Acta Med. Hung. 13, 55 (1959).
53. Jeney E. és Zsolnai T. : Acta Microbiologica Hung. 2, 249 (1955); V. Oszt. Közlemények. 7, 309, 9, 173 (1956/8).
54. Issekutz B., Jobbágyi Zs., Oszvald E. és Székely M. : Orv. Htlp. 1959. No. 25.