

A szintetikus gyógyszerek dominanciájának kialakulása a modern klinikai vizsgálatok korszaka előtt

Emerging dominance of synthetic medicines before the era of modern clinical trials

dr. Dobson Szabolcs PhD, elnök

Magyar Gyógyszerészettörténeti Társaság

dictum.dobson@t-online.hu

Initially submitted October 10, 2024; accepted for publication Oct,30.2024

Abstract

The emerging dominance of synthetic medicines is not due only to their purely scientific value, as is generally believed, but has been fundamentally facilitated by a number of societal factors that are usually overlooked. They are the patent system, demography, modern wars, foundation of social insurance and mass health care with the widespread operation of medical practices and pharmacies, the spread of industry-made finished medicinal products, the evolving marketing of the pharmaceutical industry and the drug authorisation system. This study analyses their role in the emerging dominance of synthetic medicines.

Kulcsszavak: szintetikus vegyületek, szabadalmi rendszer, háborúk, demográfia, gyógyszertárak, gyógyszerészek, biztosítás, ipar, hatósági engedélyek

Keywords: synthetic, patent, war, demography, pharmacy, pharmacist, insurance, industry, authorisation

Bevezetés

Az egyetemeken a modern gyógyszerkincs kialakulási folyamatának csak a tudományos vonatkozásait tanítják: a kémia, a biológiai, élettani, farmakológiai, klinikai tudományok fejlődését. Ezekből azonban önmagukban nem vezethető le a címben megfogalmazott történelmi folyamat, illetve ezek nemcsak mozgatói, hanem egyben következményei is a társadalmi-jogi környezet azon átalakulásának, amely nélkülözhetetlen volt a modern gyógyszerkincshez vezető úton.

Mindez még vagy már az első kettős vak, kontrolllos klinikai vizsgálat (patulin nátha ellen, Anglia, 1943) és az első randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálat (sztreptomycin tüdő tbc ellen, szintén Angliában, 1946) elvégzése előtt zajlott le (51). Magyarországon egyébként 1951-től váltak kötelezővé a klinikai vizsgálatok (a 3180-173/1951./III.1./ EÜ.M. számú rendelettel).

A továbbiakban a szintetikumok uralkodóvá válásának komplex történelmi folyamatát mutatom be, alábbi elemeire bontva:

- a tudomány
- a szabadalmi és jogi rendszer
- a demográfia
- a háborúk
- a társadalombiztosítás és a tömegegészségügy, avagy a társadalom medikalizációja
- a gyógyszertárak közegészségügyi tényezővé válása

- a gyógyszergyárak paradigmaváltása és a gyógyszeripari marketing
- a gyógyszerészeti szakmapolitika reakciója
- a hatósági gyógyszer-engedélyezés, gyógyszer-törzskönyvezés kezdetei

A tudomány

A XVIII. század, vagyis a gyógyszeripar (és a homeopátia) kialakulása előtti utolsó évszázad a gyógynövény terápia (fitoterápia) aranykora volt. A XVIII. századi magyarországi gyógyszerkincs elemzése alapján az azonosított összesen 2733 gyógyszer kb. 52%-a tisztán növényi eredetű, kb. 10%-a tisztán állati eredetű, míg a kemikáliák aránya kb. 12%, és ez utóbbiak kb. 82%-a szerves eredetű volt (1).

Azonban a XIX. századtól a lendületesen fejlődő kémia, majd célzottabban a szerves kémia lehetővé tette a természetes vegyületek növekvő számának tiszta formában történő előállítását, részleges kémiai átalakításait, valamint a teljesen szintetikus szerves vegyületek létrehozását. Emellett számos szerves vegyület is előállításra került. Megkezdődött ezek embereken történő alkalmazása.

Időközben természetesen tovább folytatódott az újabb növényi és állati eredetű szerek (gyógyszerészeti szaknyelven drogok) felkutatása és gyógyításban való kipróbálása-forgalmazása is, sőt, miközben az újabb növényi anyagok terápiába történő bevezetésének intenzitása lecsökkent, a XIX. század végetjártól pár évtizedre felívelt az állati drogok, azaz az organoterápia divatja.

A vegyi készítmények száma Magyarországon a szintetikus hatóanyagok megjelenésének kezdeti időszakától, az I. Gyógyszerkönyvtől (1871) a VI. Gyógyszerkönyvig (1967) vizsgálva jelentősen megnőtt, míg a növényi és az állati drogok száma csökkent. Ezt mutatja az 1. táblázat.

1. Táblázat: A szerves és szerves hatóanyagok, az állati és növényi eredetű drogok, valamint a galenikumok számának változása a Magyar Gyógyszerkönyv (Ph. Hg.) első hat kiadásában addendumaikkal együtt, 1871-1967 között (a 2. hivatkozás alapján)

Gyógyszerkönyvek/ gyógyszerek	Ph. Hg. I.	Add.	Ph. Hg. II.	Add.	Ph. Hg. III.	Ph. Hg. IV.	Ph. Hg. V.	Add.	Ph. Hg. VI.
Szerves hatóanyagok	26,7% (n=79)	21,7% (n=5)	33,3% (n=100)	3,4% (n=1)	31,6% (n=96)	24,3% (n=1)	22,5% (n=104)	0% -	22,8% (n=102)
Szerves hatóanyagok	23,5% (n=69)	62,5% (n=15)	28% (n=84)	69% (n=20)	32,6% (n=9)	46,5% (n=55)	56,9% (n=263)	100% (n=18)	61,1% (n=273)
Állati drogok	2% (n=86)	-	2% (n=6)	6,9% (n=2)	1,3% (n=4)	0,6% (n=2)	0,4% (n=2)	-	0,45% (n=2)
Növényi drogok	47,6% (n=140)	13% (n=3)	36,7% (n=110)	20,7% (n=6)	34,5% (n=105)	28,5% (n=5)	20,1% (n=93)	-	15,7% (n=70)
Összesen	294	23	300	29	304	333	462	18	447
Galenikumok	215	5	208	7	187	186	289	40	274

Ez azonban egyáltalán nem tükrözi az érdemi hatósági kontroll nélkül a gyógyszerpiacra beáramló újabb és újabb hatóanyagok sokaságát, amelyeket nem hivatalos gyógyszerek is neveztek, mivel nem szerepeltek a gyógyszerkönyvekben.

A 2. Táblázat lentebb a Gyógyszerészeti Évkönyvekben megadott újabb gyógyszerek számát mutatja, a duplikátumok és a régebben bevezetett szerek kombinációinak kiszűrése után (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Megjegyzendő, hogy nem ismerjük sem az eredeti adatok forrásait, sem azt, hogy mennyire teljeskörűek, továbbá, hogy valóban használták-e az adott szereket Magyarországon, és ha igen, milyen mennyiségben. Így a bemutatott adatok legfeljebb összehasonlító értékelésre alkalmasak. Az mindenképpen egyértelmű, és a gyógyszerkönyvi változásokkal is összhangban van, hogy a szerves vegyületek már eleve magas aránya tovább nőtt abban a 15 évben (1886-1900) is, amíg ilyen listákat közöltek, míg a drogoké csökkent. Külön nem kerül bemutatásra, de a drogokon belül az állati eredetűek aránya nőtt a növényiek rovására.

2. Táblázat: *A Gyógyszerészeti Évkönyvekben megadott újabb gyógyszerek száma (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)*

Év/Hatóanyagtypus	1886 ³ (n= 190)	1890 ⁴ (n= 123)	1891 ⁵ (n=31)	1897 ⁶ (n= 215)	1898 ⁷ (n=79)	1890 ⁸ (n=86)	1900 ⁹ (n=52)
Szerves vegyület (természetes, felszintetikus, szintetikus)	44,2% (n=84)	60,2% (n=74)	77,4% (n=24)	72,6% (n=156)	73,4% (n=58)	72,1% (n=62)	73,1% (n=38)
Drog (növényi és állati)	27,4% (n=52)	37,4% (n=46)	12,9% (n=4)	20,9% (n=45)	13,3% (n=18)	23,3% (n=20)	19,2% (n=10)
Szervetlen vegyület	1% (n=2)	2,4% (n=3)	1% (n=3)	3,7% (n=8)	3,8% (n=3)	4,7% (n=4)	3,8% (n=2)
Szérumok	0	0	0	2,8% (n=6)	0	0	3,8% (n=2)

Ezen felül az úgynevezett „titkos szerek” (azaz nyilvánosságra és a hatóságok tudomására nem hozott összetételű termékek) formájában is hatalmas tömegben jelentek meg jórészt ismeretlen anyagok-kombinációk a gyógyászatban (10, 11).

Nem vált be egy, a maga idejében híres magyar gyógyszerész, Muzsa Gyula jóslata 1891-ből, amikor ezt írta: „*A synthesis-láz, amely ma minden gyógyszert elő akar állítani vagy legalább olcsóbbal pótolni ez úton, idővel szünni fog s a gomba módra termelt bizonytalan hatású sok új szer le fog tűnni a láthatárról, helyet adva a régi, reális értékű gyógykincseknek.*” (15).

Alapvető tényező volt a kísérletes gyógyszer-tan (experimentális farmakológia) fejlődése, hiszen ez pl. maga után vonta, hogy a kísérleteket tiszta vegyi anyagokkal, reprodukálható módon végezzék. Ahogyan az 1942-es Richter emlékkönyvben írták: „*Az új farmakológiai alapelvek serkentőleg hatottak a szintetikus chemiára és ennek fejlődése újabb és újabb farmakológiai problémát vetett fel. A gyógyszerek által létrehozott szervműködés változásokból mind több és több élettani törvényszerűséget lehetett felismerni és az élettan fejlődése mind több és több farmakológiai kérdés megoldását tette lehetővé. A természettani és a vegytani mérőmódszerek tökéletesedése, de legfőképpen az állatkísérletekben észlelt hatások hihetetlen érzékenysége elősegítette a modern biochemia kialakulását, ami azután lassankint biztos alapját alkotja a kutató orvostudománynak.*” (29).

Számos gyógyszert még jóval azelőtt vezettek be a terápiába állatkísérletek és némi humán kipróbálás után, hogy hatásmódjukra helytálló vagy legalább is ahhoz közelítő tudományos-elméleti magyarázat született volna. Ezek közé tartoznak pl. az altatógázok és –folyadékok, a szalicilsav és származékai, továbbá más minor analgetikumok, a major analgetikumok (morfin és sói), az altatószerek (diethylmalonkarbamid, klorálhidrát, etiluretán, paraldehyd, szulfonál – egy ideig azt gondolták, hogy az altató hatásért az etilcsoport felelős), az antiepileptikus barbiturátok, majd a hidantoin-származékok, a helyi érzéstelenítő kokain majd szintetikus derivátumai, mint a cocaineum novum azaz novocain (egy darabig azt feltételezték, hogy a helyi érzéstelenítő hatásért a benzoegyök felelős, a többi része a molekulának csak a sejtbe jutást segíti elő), az antibakteriális szulfonamidok és rengeteg egyéb hatóanyag (29).

A gyógyszerkönyvek egyre inkább elégtelennek bizonyultak a gyógyszeres terápia szabályozására, ami 1933-ban Magyarországon is végül elvezetett a gyógyszer törzskönyvezés törvényi intézményének létrehozásához (lásd lentebb) (10, 11).

Mindazonáltal ez a klinikai vizsgálatok előtti korszak volt, amikor természetesnek tűnt az, hogy „írásztal mellett”, a kísérletes farmakológia elveinek megfelelő alkalmazásával lehet gyógyszereket tervezni, hasonlóan a vonatokhoz, autókhoz, házakhoz. Ez az elv köszön vissza a Formulae Normales előíratainak összeállításában is. Később bebizonyosodott, hogy csak megfelelő klinikai vizsgálati adatokkal lehetséges a gyógyszerek valódi klinikai tulajdonságainak megismerése.

Azaz, ebben a korszakban mai értelemben vett, szabályozott gyógyszerfejlesztésről még nem beszélhetünk. Ugyanakkor pl. az inzulin felfedezéséhez és előállításához vezető út (a hasnyálmirigy cukoranyagcserében betöltött szerepének felismerése, vizsgálata) a neurohormonok (acetilkolin, adrenalin és mesterséges származékaik), továbbá a nemi hormonok vagy a vitaminok felfedezése a racionális alapokon álló tudományos kutatás klasszikus példái közé tartoztak.

A szabadalmi és jogi rendszer

A szintetikus hatóanyagokat sokáig (Magyarországon 1895-től 1994-ig) eljárás szabadalom (utána máig termékszabadalom) védte, azaz a szintetikus gyógyszerek előállítását lehetett szabadalmaztatni, magát a vegyületet viszont nem (12, 13).

Eredetileg egyébként, az 1876. évi XIV. törvénycikk 54§ szerint gyógyszerek egyáltalán nem voltak szabadalmaztathatók: „Gyógyszerek vagy betegségek elleni óvszerek készítésére, továbbá oly felfedezésekre, találmányokra vagy javításokra, melyeknek alkalmazása közegészségi tekintetből meg nem engedhető, szabadalom nem adatik.” (13).

Az 1895. évi XXXVII. törvénycikk 2§ paragrafusában azonban kimondta az alábbiakat: „Szabadalom nem engedélyezhető oly találmányra : . . . 4. emberi és állati élelmezésre szolgáló cikkekre, gyógyszerekre és oly tárgyakra, amelyek vegyi úton állítatnak elő ; ezek előállításánál alkalmazandó eljárás azonban szabadalmazható.” (13).

Mivel szabadalmi védelem csak szintetikus (vegyi úton előállított) vegyületekre volt szereshető, pontosabban 1994-ig azok előállítását (ekkoról indult hazánkban a

termékszabadalmi rendszer), a kutatások-termékfejlesztések súlypontja értelemszerűen ezekre helyeződött.

A továbbiakat illetően nagyon fontos tudni, hogy sem az 1876. évi XIV. törvénycikk, sem a későbbi jogszabályok nem adtak kizárólagossági jogot a gyógyszerészeknek gyógyszerek készítésére. A joghézag itt abban állt, hogy míg a gyógyszerek kiskereskedelmi forgalmazására a patikáknak monopóliumuk volt, addig a gyógyszerkészítésre nem volt, ez utóbbi jogi szabályozása nem volt világos, sőt, mi több, még az sem, hogy csak gyógyszerész állíthat elő gyógyszert.

Lényegében ez a joghézag nyitotta meg az utat a modern gyógyszeripar kialakulása előtt. Így például Richter Gedeont (1872-1944) méltán tekintjük a hazai gyógyszeripar megalapítójának. Csakhogy, az Ő történelmi érdeme nem abban állt, hogy üzemi méretekben kezdett gyógyszert gyártani, mert ezt megtették már mások is, hanem abban, hogy gyógyszerári gyógyszerészi pályáját teljesen feladva, abból elszakadva, életét az ipari gyógyszergyártásnak szentelte. Ugyanis a gyógyszerészek pár kivétellel éppen ezt a lépést nem tették meg, miután rendkívül ragaszkodtak a patikához, még akkor is, ha egyébként üzemi méretekben gyártottak gyógyszert. Richter (és világszerte sokan mások, gyógyszerészek és nem gyógyszerészek) tehát ebben a joghézagban kezdtek tevékenykedni, egyébként teljesen legálisan.

(Ebben a vonatkozásban meg kell jegyezni, hogy amikor gyógyszeriparról beszélünk, ezt a „gyógyszervegyészeti gyár” fogalmával azonosítjuk, de a dolog nem ilyen egyszerű. Emellett egykor létezett a jogilag különálló „gyógyszervegyészeti laboratórium” is. Az alapvető különbség a kettő között abban állt hogy míg a gyárhoz iparhatósági telepengedély és iparendedély is kellett, addig a laboratóriumhoz csak iparendedély, jelesül az 1922: X II. t.c. 14. §-ának 2. pontja szerint. Ennek következtében a gyógyszertártól el nem szakadó patikusok közül sokan „gyógyszervegyészeti laboratórium” keretében termeltek ipari mennyiségű gyógyszert. Ezek két Világháború közötti legnagyobbika, az Eri Laboratórium pl. 1937-ben több törzskönyvezett gyógyszerrel rendelkezett, mint a Richter gyár (68). Idővel pedig a laboratóriumok tulajdonosai is részben patikától elszakadt gyógyszerészek és mások (pl. orvosok, vegyészek) voltak, így a gyár és a laboratórium közötti különbség a valóságban teljesen elmosódott, ám a jogi differencia az államosításig fennállt.)

A demográfia

Magyarország népessége az 1870-es évek elejétől 1914-ig, az I. Világháború kitöréséig csaknem 14 millióról kb. 19 millióra emelkedett, ami mintegy 36%-ös növekedést jelentett. Emellett jelentősen csökkent a gyermekhalandóság és nőtt a születéskor várható élettartam (férfiaknál 1870-1920/21 között 21,83 évről 41,04 évre, míg nőknél ugyanebben az időszakban 23,56 évről 43,12 évre) (69).

Ez azt is jelentette, hogy jócskán megnőtt az orvosi-gyógyszerészeti szolgáltatások „felvevőpiaca.” Intenzíven nőtt a gyógyszerárak és az orvosi praxisok száma, és a XIX. század végétől az I. Világháború kezdetéig több, mint 4-szeresére nőtt az egészségügyi kiadások aránya a magyar költségvetésben (valamivel kevesebb, mint 0,5%-tól 2% fölé) (69).

A háborúk

A háborúk, illetve a katonai érdekek is fontos szerepet játszottak a modern kor gazdasági-technikai fejlődésében.

Ami hazánk gyógyszerészetét illeti, a szegénysorsú betegek ingyenes, közgyógyellátás terhére történő gyógyszerellátásában egykor Magyarországon is, éppúgy mint a Habsburg Birodalom többi országában, a több kiadást megért Osztrák Katonai Gyógyszerkönyv végén található vénymintákat használták. Ez a gyakorlat, bár elfogadott volt, azonban nem volt hivatalosan bevezetett.

Az 1850-1934 között hat kiadást megért úgynevezett Norma Pauperum-ot (a szegénysorsú betegek számára az államkincstár terhére rendelhető gyógyszerek gyűjteményét) azonban már jogszabállyal tették kötelezővé. Ez volt az 1940-től ma is használt, eddig nyolc kiadásban megjelent Szabványos Vényminták (Formulae Normales) „őse”. Ily módon tehát részben legalább is a katonai gyógyszerkönyv ihlette egy fontos polgári vénygyűjtemény létrehozását. Emellett a katonai érdekek és a háborúk formálták a gyógyszerkincset is. Így például a napoleoni háborúk idején foganatosított francia kontinentális blokád is segített a fűzfakéreg iránti gyakorlati és tudományos érdeklődés felélénkülésében.

Magyarország 1913-1916 között nettó gyógyszerimportőr volt a gyógyszerkésztermékek vonatkozásában (28).

A magyar gyógyszeripar későbbi másik “zászlóshajója”, a Chinoín alapvetően az állami megrendelésre 1916-tól kezdődő harcigáz gyártásból (brómeceton, brómcian és a Németországból ideszállított KLARK I. (difenilazinklorid) és II. (difenilcianoarzin) harcigáz gránátfejekbe töltése) profitált (31).

Az I Világháború idején kiapadtak az angol, francia, orosz és egyéb nyersanyagok/alapanyagok, hiány alakult ki számos vegyi termékből (pl. orvosi benzín, paraffin, vazelin, jód, bróm, kén, higany, stb.) (25, 26). Korlátozások voltak érvényben a cukorra, glicerinre, zsíros oldajokra is (27).

Különbőle pótszerekkel igyekeztek megoldani a gyógyszerhiányt, amelyek között felbukkantak a szintetikus, ipari gyártású gyógyszerek is (vastag betűvel kiemelve) (25, 26):

- Aloe, ricinusolaj: Varjútövis, kutyabenge, **fenolftalein, szulfátok, kalomel**
- Ipecachuana: apomorfin, **kálium-stibio-tartaricum**
- Hydrastis canadensis: anyarozs készímenyek, kotarnin sók
- Perubalzsam: **Perugén mesterséges termék** (fahéj- és benzoésavas benzilészterek)
- Keményítő és lycopodium: talcum, kaolin
- Szantonin: gilisztavarádics virága és illóolaja, **kalomel**
- Kínafakéreg: **szintetikus lázcsillapítók (acetanilid, azofen, amidazofen)**
- Kokain: **szintetikus helyi érzéstelenítők**
- Ezüst- és ólomsók: alumíniumsók, csersav, esetleg réz- és cinksók

Ezen felül felértékelődött a **fertőtlenítőszer** (főleg a fenol - vagy hogyan akkoriban nevezték -, a karbolsav, illetve a hidrogén-peroxid) és a **védőoltások** előállítására.

Bár a magyar gyógyszeripar összességében - a Chinoin-on kívül - nem profitált az I. Világháborúból, a gyógyszerkincset a háború a szintetikus gyógyszerek alkalmazása felé toltta el.

További példák:

- Az I. Világháborúban alkalmazott mustárgáz származékaiból születtek később az első modern, daganatellenes gyógyszerek (**az alkilezőszerek** első képviselői) (73).
- A II. Világháború felgyorsította az első antibiotikummal, a **penicillinnel** kapcsolatos kutatásokat és a gyártás megoldását (53, 54, 55). A kezdetben gyártott penicillin túlnyomórészt penicillin-G-ből, vagy más néven benzil-penicillinből állt. A fermentáció közben adagolt prekursorokkal el lehetett tolni a penicillin bioszintézist más vegyületek (pl. penicillin V, más néven fenoximetil-penicillin) irányába. 1960-tól megjelentek a félszintetikus penicillin-származékok is (56). A magyarországi penicillinkutatás-fejlesztés és gyártás (II. Világháború) kezdeteinek története is már publikálásra került (58).
- A vérszívó rovarok, ezen belül szúnyogok elleni riasztószerek "arany standardja" az amerikai hadsereg által 1946-ban szabadalmaztatott **N,N-dietil-3-metilbenzamid (DEET)**, másik nevén N,N-dietil-m-toluamid lett (72).
- A náci Németországban alkalmazták először Európában tömegméretekben **multivitamin** tablettát a munkások teljesítményének fokozására és egészségének védelmére (71).
- A **dimenhidrinátot**, az egyik ma is legnépszerűbb hányáscsillapító gyógyszerünk hatóanyagát mozgási (légi, tengeri, utazási) betegségekben az USA-ban katonai célokra kezdték fejleszteni 1948-ban: ez évben egy Németországba tartó hadihajón végezték az első nagy kipróbálást ezzel a szerrel 1366 katonán, aztán 1949-ben vizsgálták katonai pilótákon is a texasi Randolp légibázison (70).

A társadalombiztosítás és a tömegegészségügy, avagy a társadalom medikalizációja

A XIX. század közepétől, majd legfőképpen a század végéig elindult és egyre bővült a társadalombiztosítás intézménye. 1891-ig az akaratlagos önszegélyezés különböző formáival találkozhatunk. A kötelező biztosítást betegség esetére az 1891. évi XIV. törvénycikk vezette be Magyarországon. Ezt követte az 1907. évi XIX. törvénycikk, amely elrendelte a kötelező balesetbiztosítást. Az 1928. évi XL. törvénycikk tovább bővítette a kört az öregség, rokkantság, özvegyesség, árvaság esetére szóló kötelező biztosítás bevezetésével (17).

Az összes hazai betegpénztár 1893-ban Horvátország és Szlavónia nélkül még csak 323 ezer forintot fordított "orvosi szerekre"; 1896-ra az összeg megkétszereződött. 1897-ben 1.385.000, 1898-ban 1.552.000 ezer koronát költöttek gyógyszerre. 1899-ben az összeg, újabb 30%-kal emelkedett. A pénztárak - az orvosi honoráriumhoz hasonlóan - leszorították a gyógyszer számlákat is. A betegpénztárak gyógyszer számláinak ellenértékéből a falusi gyógyszer társaságok alig részesültek. A munkásbiztosítás lényegesen fejlettebb volt a falusi ellátásnál; az ipar főleg a városokban fejlődött. A biztosítottak számának emelkedésével a forgalom mind nagyobb hányadát tették ki a pénztárak terhére kiadott gyógyszerek. Ellenértékükhöz 20-40% engedménnyel és hosszú hitelezés után jutottak hozzá a gyógyszer társaságok. A pénztárak a gyógyszerek rendelésében szigorú takarékoskosságot követeltek

meg orvosaitól, és ezt el is érték. A gyógyszerárakforgalmának növekedését a haszonkulcsok szűkülése és a ráfordítások emelkedése miatt általában nem kísérte arányosan nagyobb jövedelmezőség (16).

A biztosítottak számának alakulását 1885-1947 között a 3. Táblázat ismerteti (18).

3. Táblázat: A biztosítottak számának alakulása Magyarországon 1885-1947 között (18)

Év	Biztosítottak száma (fő)	A népesség %-ában
1885	147.000 ¹	0,9
1891	447.000	2,6
1900	594.000	3,1
1903	634.000	3,3
1911	1.155.000	5,5
1913	1.204.000	6,3
1915 ²	835.000	4,4
1927 ³	2.000.000	24
1931	2.200.000	25
1938	2.800.000	31
1947	3.000.000	33

¹kivéve ipartestületi pénztárak; ²1915-ig összes betegsegélyző pénztár együttes évi biztosított létszáma; ³1927-től családtagokkal együtt

A társadalombiztosítás betegellátásban való jelentőségének emelkedését mutatja pl. az, hogy az Országos Társadalombiztosítási Intézet (OTI) szakorvosi rendelőintézteiben, főleg a fővárosiakban a zsúfoltság az évek során egyre növekedett. Míg 1934-ben 517 orvos működött, 1942-ben már 538 szakorvos, ugyanakkor az évi betegforgalom 3,6 millióról 6 millió fölé emelkedett. Az általános orvosi ellátást 1928-ban 1326 orvos látta el, a vállalati pénztáraknál ekkor 202 orvos működött. Míg az 1920-as években 1 körzeti orvosnak 1-2 órás rendelés alatt 8-9 beteget, addig a 30-as évek végén 20-30 biztosítottat kellett ellátnia. Egy betegre 4-5 perc jutott (17).

Amikor tehát a fentieknek megfelelően beindult az emberek/betegek tömeges orvoshoz áramlása, ez a jelenség társadalmi méreteket öltött, amely hatalmas piachoz juttatta a gyógyszergyárakat, különös tekintettel arra is, hogy az egy-egy betegre jutó egyre korlátozott időtartamba egyre kevésbé fért bele a hosszú magisztrális (gyógyszertárban elkészítendő) receptek megírása. Sokkal egyszerűbb volt valamelyik gyári készítmény nevét ráírni a receptre (ezzel igyekezett a Formulae Normales úgy versenyezni, hogy minden összetétel kapott egy sorszámot és egy nevet). Ebből a bevételtömegeből értelemszerűen több jutott a kutatás-fejlesztésre is.

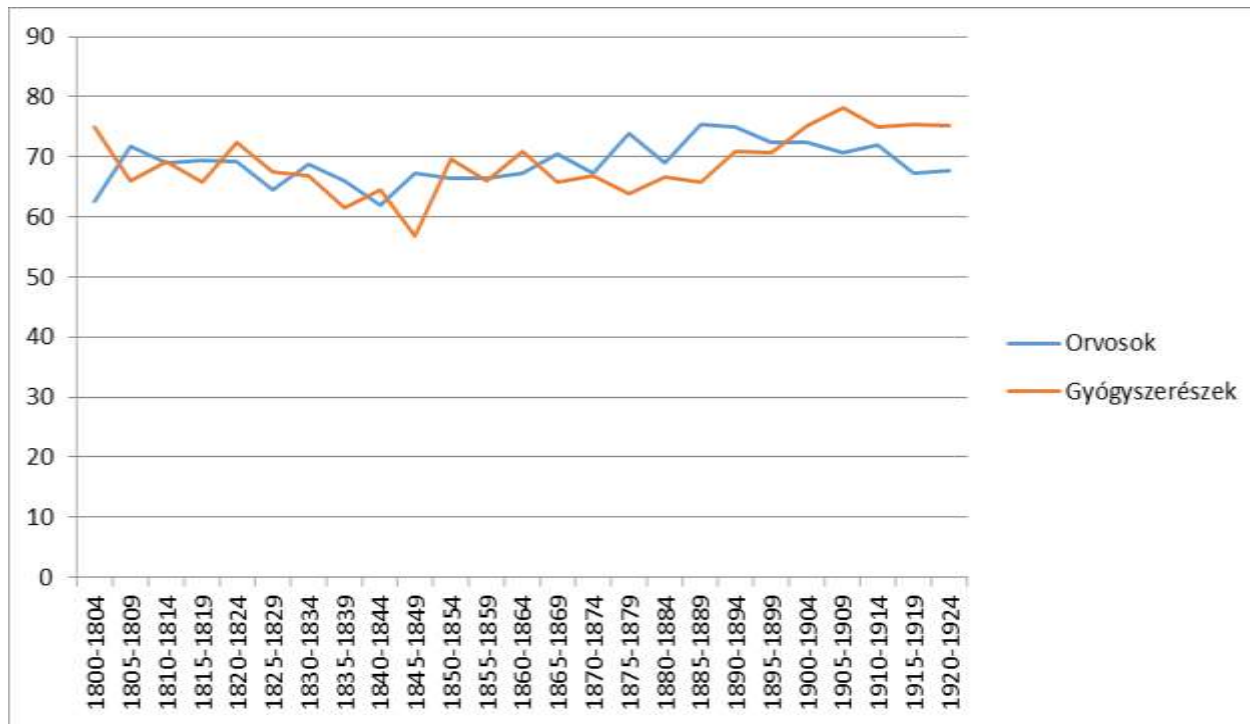
Ráadásul a betegbiztosítók egyre több gyári terméket támogattak. Az állam ily módon - törvényi lehetőséget alkotva - lényegében becsatornáztatta a társadalom anyagi erőforrásainak egy részét a gyógyszeriparba.

Míg a XIX. század elején többször előfordult kolerajárványok idején, hogy az emberek egyes helyeken elkergették az orvost és egyáltalán nem bíztak sem benne, sem a gyógyszerészekben, ez kb. egy évszázad leforgása alatt gyökeresen megváltozott: részben az orvos- és gyógyszerészeti tudományok valós fejlődése, részben pedig a társadalombiztosítás

által teremtett tömeges orvos-beteg/gyógyszerész-beteg kontaktusok medikalizálták a társadalmat, amely fokozódó mértékben vált gyógyszeresedés-függővé. Ennek a folyamatnak a részleges irracionálisát jól mutatja, hogy míg az 1992. évi adatok szerint a magyar férfiak átlagos élettartama születésüktől számítva 64,5 év volt, több, mint 2 évvel kevesebb, mint az 1960-as évek közepén (74), addig a receptek száma csak 1955-1982 között a 13-szorosára emelkedett, amely utóbbi nyilvánvalóan szorosan összefügg a lakosság egészségügyi állapotával (75).

Úgy tűnik, hogy a tömegegészségügy kialakulása Magyarországon következményekkel járt és jelenleg is jár az orvosok élettartamára is (76). Az 1964–2010 közötti megbetegedési és halálozási adatok vizsgálata egybehangzóan azt jelezte, hogy a 40 év feletti életkorú magyar orvosok halálozása felülmúlja a lakosság megfelelő korcsoportjaiban megfigyelt értékeket. Kiváltó okként a szakirodalom az orvosi hivatással nagyon gyakran együttjáró feldolgozatlan sorozatos stresszhelyzeteket, szerepkonfliktusokat, ügyeleteket, az állandó készenlétet, az anyagi problémákat nevezi meg, amelyek összefoglaló néven kiégési (burnout) szindrómaként írhatók le. Egy másik vizsgálat összehasonlító történelmi demográfiai vizsgálat keretében tekintette át a természetes halállal elhunyt magyar férfi orvosok és gyógyszerészek élettartamának alakulását az 1800–1925 között születettek mintájában. Az eredmények szerint a XIX. század végétől az orvosok és a gyógyszerészek átlagéletkorában ellentétes trendek zajlottak: a gyógyszerészek élettartama a XX. század első negyedében kb. 75 évre emelkedett, míg az orvosoké valamivel több, mint 67 évre csökkent. Az 1920-1924-ben született magyar orvosok kb. annyi ideig éltek, mint a több, mint 100 évvel korábban, az 1810-1814 között születettek, dacára a közben zajló minden tudományos, technikai, egészségügyi fejlődésnek (lásd 1. Ábra) (76).

1. Ábra: Az 1800-1925 között született orvosok és a gyógyszerészek élettartamának (években kifejezett) grafikus ábrázolása a születési év függvényében (76)



A korcsoportokra lebontott adatokból az is kiolvasható volt, hogy ezért alapvetően a 40-60 év közötti orvosok fokozottabb halálozása volt felelős a gyógyszerészekéhez képest (76).

Ezek az eredmények alátámasztják a magyar orvosok élettartamának jelentős csökkenését az 1885-1889, illetve 1925 közötti időszakban születettek esetében, amely összhangban van a szakirodalomban leírt kiégés-szindróma magyarázattal, ugyanis éppen az 1885-1889 körül született orvosok csöppentek bele kb. 40 éves koruk felett a tömeges egészségügy rendkívül sok stresszel járó világába (76).

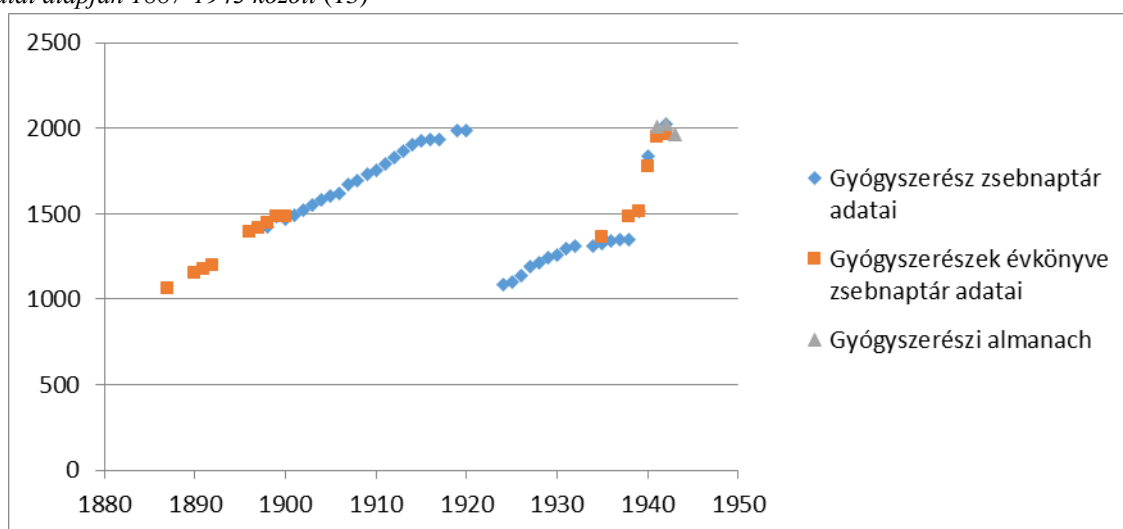
A gyógyszerterek közegészségügyi tényezővé válása

A magyarországi gyógyszerészek száma a századfordulótól egészen az I. Világháború végéig dinamikusan emelkedett (13).

Ha áttekintjük a gyógyszerterek számának alakulását 1887 és 1943 között (lásd 2. Ábra), láthatjuk, hogy a gyógyszerterek száma 1887-1920 között ugyancsak dinamikusan – szinte lineárisan - nőtt, és összességében csaknem megduplázódott (megjegyzés: három hiányos forrás állt rendelkezésünkre a gyógyszerterek számadatainak megismerésére /Gyógyszerész zsebnaptára, Gyógyszerészek évkönyve zsebnaptárak, valamint Gyógyszerészi almanach/, és a három említett forrás adatai eltérőek. Ennek oka lehet a különböző időpontokban történt adatlezárás, a különböző kategóriájú (reáljogos, személyjogos és fiók) patikák külön-külön történő vagy együttes megadása, a területi változások figyelembevétele, továbbá esetleges pontatlanság) (3).

Feltételezhető, hogy az 1905 előtti (és utáni) időszak dinamikus patikaszm emelkedése által teremtett álláskínálat és perspektíva vonzott a korábnál több fiatal a gyógyszerészi pályára.

2. Ábra: A nyilvános gyógyszertárak számának változása (fiókgyógyszertárak és kézigyógyszertárak nélkül) a Gyógyszerészi zsebnaptárak, a Gyógyszerészek évkönyve zsebnaptárak, valamint a Gyógyszerészi almanach adatai alapján 1887-1943 között (13)



A gyógyszertárak által kiadott vények számát egy 1900. évi közlemény - két év átlagából - évi 6 millióban határozta meg. (1897-ben már több, mint 400 ezer vasutas társadalombiztosítási vény került elkészítésre, amely nem elhanyagolható részt képviselt az összes vényszámban.) Kempler Kurt számításai és kísérletes reprodukciói alapján egy átlagos gyógyszertár teljesítőképessége a századforduló környékén évi 12 ezer elkészíthető vényvel szemben csak harmadában volt kihasználva; szerinte az évi 6 millió vény háromszorosát is képesek lettek volna elkészíteni. Ez azonban csak átlagérték és nyilván nagy különbség volt a kis vidéki patikák, valamint a városiak között. Voltak gyógyszertárak, ahol naphosszat alig volt munkája egyetlen gyógyszerésznek, de voltak nagy forgalmúak, ahol féltucat segéd dolgozott az egykorú hirdetések tanúsága szerint munkamegosztásban: külön receptárius, külön laboráló, illetve vizsgáló gyógyszerész működött (16).

Így például a gyulai Aranykereszt gyógyszertár forgalmát kezdetben, a századforduló környékén napi 5-10 magánvény jelentette, továbbá néhány kézi eladás (szépítőszerek, bajuszpedrő, pirosító, kölni és cukorka). A forgalomhoz jött még néhány szegénységi bizonyítvány alapján, a város két hatósági orvosa által az ún. „szegénységi receptre” felírt gyógyszer térítése is. Később, 1921-1936 között már átlagban 10-20 magánvényt váltottak be naponta (14).

A fentiekből és a gyógyszertárak és gyógyszerészek számának emelkedéséből adódóan tehát a gyógyszerellátás még bőven lépést tudott tartani a növekvő igényekkel.

A gyógyszergyárak paradigmaváltása és a gyógyszeripari marketing

Kezdetben a gyógyszeripar lényegében a mai értelemben vett hatóanyag- és alapanyaggyártást jelentette: ezeket szállították a gyógyszertáraknak, amelyek a sok évszázados módon helyben készítették belőlük az orvosok receptjeir alapján a kész gyógyszereket. A különbség annyi volt, hogy, amint fentebb láttuk, a patikák polcain egyre nagyobb arányban és választékban jelentek meg a gyárilag előállított felszintetikus, szintetikus gyógyszervegyületek. Azonban késztermékek előállításával a gyógyszergyárak még kevésbé foglalkoztak.

Annyira természetes volt ez a rend, hogy több évtizedig még nem is változott különösebben. Csakhogy, eközben fennállt az a jöghézag, amiről „**A szabadalmi és a jogi rendszer**” pontban írtam, és amely lehetővé tette a gyógyszertermékek gyártásának gyógyszertártól való elszakadását.

A XX. század első évtizedében a fejlett országok gyógyszerészetében már a nagyközönség számára is érezhető gyökeres átalakulás, paradigmaváltás kezdődött: a gyógyszergyárak mindinkább kezdtek megjelenni általuk előállított késztermékekkel, úgynevezett specialitásokkal.

Erre a szakmai alapot az teremtette meg, hogy nem kizárólagosan, de elsősorban a gyárilag előállított izolált, felszintetikus és szintetikus hatóanyagok erős, jobban definiálható biológiai hatásokkal és mellékhatásokkal rendelkeztek, egyszeri adagjuk korábban ritkán tapasztalt módon csekély tömegű volt (*meg kell különböztetni a biológiai és a terápiás hatást: a vérnyomáscsökkentés biológiai hatás, míg a magasvérnyomás betegség szövődésményeinek csökkentése, a beteg életminőségének javulása és élettartamának emelkedése terápiás hatás; biológiai hatást sokkal egyszerűbb mérni klinikai vizsgálatok nélkül is, mint terápiás hatást*). Ebből adódóan lehetőség nyílt ezek korszerű gyógyszerformákban, főként tablettákban történő formulálására, ahol fontos szempont volt a jól definiált, tiszta, kis tömegű hatóanyag.

Magyarországon az I. Világháború előtt és alatt működő gyógyszer-, illetve fertőtlenítőszer-gyártó üzemek az alábbiak voltak (19, 20, 21, 22, 23, 24):

Kochmeister Frigyes féle gyógyszerészeti laboratórium/	Budapest
Labor Gyógyszervegyészeti Rt./Török Labor	Budapest
Richer	Budapest
Alka/Chinoin	Budapest
Phylaxia Szérumtermelő Rt	Budapest
Hatvani Pharmacochemiai Labor	Debrecen
Wander	Budapest
Pluto Laboratórium	Budakeszi
Dr. Helvey Tivadar vegyészeti gyára	Budapest, karbolsav*
Szegedi Kereskedelmi és kiviteli Rt.	Budapest, karbolsav/-por
Dr. Kelety és Murányi vegyészeti gyára	Budapest
Posnansky és Strelicz	Budapest, karbalmész**
Kárpáti vegyi ipar Rt.	Privigye
Kollár Ferenc és társa	Budapest, karbolsav/-mész
Kohn és Fried	Budapest, karbolsav/-mész
Dr. Bayer és társa	Budapest
Biehn János	Budapest, karbolsav/-mész

*Karbolsav névvel a fenolt jelölték, amely fertőtlenítőszer volt

**A karbolmész az oltott mész és a fenol keveréke volt, szintén fertőtlenítőszer.

Érdeemes megjegyezni, hogy a fenti 17 cégből 13 (76%) budapesti. A szintetikus gyógyszereken kívül ekkor már mind humán-, mind állatgyógyászati alkalmazású oltóanyagokat is gyártottak. 1912-ben megalapították a szerobakteriológiai készítmények előállításával foglalkozó első üzemet, a Phylaxia Szérumtermelő Rt.-t. Szérumokat korábban csak a budapesti Állatorvosi Főiskola Bakteriológiai Intézete és néhány kisebb magánlaboratórium állított elő. Védőoltásokat (himlő, tífusz, kolera ellen) az I. Világháború során a Monarchia hadseregében is alkalmazták. 1915-ben megjelent egy vérhas elleni vakcina is (19, 21).

A Budapesti Gyógyszerész Egyesület által 1910-ben kiadott Taxa Medicamentorum kötetben a kb. 2500 felsorolt gyógyszeranyag (hivatalos és nem hivatalos) közül 240 db.-nak (9,6%) volt legnagyobb egyszeri dózisa $\leq 0,5$ g, tehát elvileg akár tablettázható is lehetett volna. A fizikai-kémiai tulajdonságok 177 db. esetében nem zárják ki azonnal a tablettázhatóságot (a többi folyadék, olaj, elfolyósodó anyag) (36). Mindazonáltal a tablettázás ekkor még nem terjedt el sem a gyógyszertárakban, sem a gyógyszeriparban, így e hatóanyagokat zömében a szokásos módon a magisztrális, patikai gyógyszerkészítésben használták fel.

A III. Magyar Gyógyszerkönyvben 1909-ben még csak 2 pasztilla szerepelt, bár már akkoriban is jócskán lehetett volna mit tablettázni, míg a IV. Gyógyszerkönyvben, 1934-ben már 25 tableta. Meg kell jegyezni, hogy hazánkban még a IV. Magyar Gyógyszerkönyv előtt a Formulae Normales elődjének, a Norma Pauperum-nak az 1932-es V. kiadása vezette be hivatalosan a tableta gyógyszerformát, majd az 1935-ben kiadott, Formula Normales előtti utolsó, VI. kiadás a gyógyszertárakban előállítható, magisztrális tabletták számát jelentősen megnövelte (38, 39). Ebben már a korabeli gyógyszerészi szakmapolitikai vezetés tudatos tevékenysége volt tettenérhető, amely a patikák magisztrális gyógyszerkészítő tevékenységét központi jelentőségűnek ítélte a gyógyszerészet túlélése szempontjából (lásd lentebb).

Az I. Világháború elvesztését és a trianoni békeszerződést követően a magyar gyógyszeripar a nemzetgazdaság egészével súlyos helyzetbe került: infláció, a környező országok egy részének bojkottja, devizaellátási problémák, a vámrendszer okozta gondok és a fogyasztók általános elszegényedése következtében. Ezek miatt a hazai piacon az olcsóbb, preindusztriális jellegű készítmények (pl. teakeverékek) felé toldott el a gyógyszerfelhasználás (32).

Magyarország 1925. évi gyógyszerbehozatalának főbb jellemzőit a 4. Táblázat ismerteti (32).

4. Táblázat: Magyarország 1925. évi gyógyszerbehozatalának főbb jellemzői (32. alapján)

Behozott gyógyszerek	Érték (aranykoronában)
Szalicilsav és sói	50.000 (5,55%)
Acetilszalicilsav és sói	20.000 (2,22%)

Kloroform (altatáshoz)	3000 (0,33%)
Guajakol és kreozot készítmények	22.000 (2,44%)
Alkaloidák	167.000 (18,55%)
Etiléter (altatáshoz)	44.400 (4,93%)
Egyéb szerves készítmények	172.000 (19,1%)
Galenikumok	203.000 (22,54%)
Szalvarzán készítmények	10.000 (1,1%)
Kiszertelt gyógyszerek	209.000 (23,1%)
Összesen	900.400 (100%)

Amint a 4. Táblázat mutatja, a kiszertelt gyógyszerek importja 1925-ben még alacsony volt (23,1%), de nyilván nem a hazai késztermégyártás nagy volumene miatt, hanem azért, mert ekkor a piacot még a galenikumok és a patikákban készített gyógyszerek dominálták.

A 4. Táblázat pénzügyi adatokat mutat, nem mennyiségeket és a kiszertelt gyógyszerek nyilván drágábbak voltak, mint a ható- és alapanyagok, így tényleges fizikai mennyiségük feltehetően jóval alacsonyabb volt, mint amit pénzügyi értékarányuk mutat.

Ebben az időszakban a Richter még nagyrészt organoterápiás készítményeket gyártott, de már megjelent szintetikumokkal is (Tophosan, Bismosalvan, Neobismosalvan) (32). Az első igényesebb, többlépcsős kémiai szintézis (fenil-kinolin-karbonsav) a Richterben csak 1925-ben valósult meg, és az I. Világháború idején a cég bevételnövekedése mögött elsősorban a Hyperol (karbamid-hidrogénperoxid) állami hadimegrendelése álltak (30).

A hazai szintetikus gyógyszerhatóanyag gyártás zömében a Chinoinhoz köthető (pl. éter, klóretil, brómvalerokarbamid, jódetilallofanát, brómacetokarbamid, magnézium-hipoklorit, filicin (izolált hatóanyag), benzolszulfonklóramid-nátrium) (32).

Ami az exportot illeti, a kiszertelt gyógyszerformák kivitele 1925 és 1927 között kb. megnégyszereződött (479.000 pengőről 1.765.000 pengőre), jelentősen hagyva az ingadozó és jóval kevésbé emelkedő gyógynövényexportot (33).

A készgyógyszerek 1929-1932 közötti kivitelét és behozatalát pézértékben (1000 pengőben) kifejezve a 5. Táblázat mutatja (33).

5. Táblázat: A készgyógyszerek 1929-1932 közötti kivitele és behozatala pézértékben (1000 pengőben) kifejezve (33. alapján)

Kivitel	1929. év	1931. év	1932. év
		3142	3194
Behozatal	1929. év	1931. év	1932. év
		1698	2069

Az 5. Táblázatban ismertetett adatok már az 1929-ben kezdődő gazdasági világválság hatását is mutatják. Mind a belső gyógyszerfogyasztás, mind a kivitel értéke csökkent. Ugyanakkor látható, hogy ezekben az években a késztermék kivitel már meghaladta a behozatalt (33).

Fontos megjegyezni, hogy Vondrasek József 1928-ban megjelentette „*A szóvédjegyzett egységes gyógyszerek és az azokkal azonos vegyületek jegyzéke*” című kötetét, amelyben 143 vegyületet – külföldi és hazai ipari gyártású termékek hatóanyagait - sorol fel, mögöttük a készterméknevekkel. Ezek közül 140 szerves szintetikus, illetve félszintetikus, 2 szerves és

1 természetes vegyület található (37). A Szerző a gyógyszernevek mellett sajnos nem közöl gyógyszerformákat, azonban egyértelműen látszik, hogy ezekben az ipari szóvédjegyzett, egy hatóanyagot tartalmazó (egységes) gyógyszerekben szinte kivétel nélkül szintetikus vagy félszintetikus hatóanyagok szerepeltek (37).

A gyógyszeripar jelentőségének növekedését egyébként mutatja a két Világháború között Magyarországon működő gyógyszer- és oltóanyaggyártó vállalatok magas száma (69 db.) is (a gyűjtés a korabeli Gyógyszerészek Évkönyve Zsebnaptárak, Gyógyszerész Naptárak, Gyógyszerész Zsebnaptárak és Gyógyszerészi Almanachok említései és hirdetései alapján történt) (80). Természetesen ezek túlnyomórészt kis- és középvállalkozások voltak, esetenként olyan termékprofillal, amely csak részlegesen vagy tágabb értelemben tekinthető gyógyszergyártásnak, olykor éles határvonal nélkül (adott esetben voltak kozmetikumok, gyógynövények, tápszerek, vegyipari termékek is a portfólióban)

Az 1930-as években a magyar gyógyszeripar már számos új készterméket hozott forgalomba. A Chinoinban megindult a szintetikus papaverin, majd a szulfonamidok, a Richterben a szintetikus hormonok gyártása (34).

1939-től a gyógyszeriparra is rányomták bélyegüket a romló politikai viszonyok. Pótlásra, illetve helyettesítésre szorult a koffein, kinidin-szulfát, teobromin és sói, teofillin és sói, ipecachuana, senega, aloe, senna, ricinusolaj, fenolftalein, glicerin, fehér vazelin, bizmut sók, csukamájolaj, bórsav, szalicilsav, fenol (karbolsav). A magyar gyógyszercegek fokozták az alapanyaggyártást, és 1938-ban a hazai fogyasztás 60%-át, míg 1943-ban 80%-át már a magyar gyógyszeripar fedezte (35).

Tablettázással, és injekciók előállításával gyógyszertárak is foglalkoztak, de ezt a szerepet gyorsuló mértékben vették át a gyógyszercegek (az első hazai injekciógyártó üzem is patikából nőtt ki), amelyek sokkal alacsonyabb fajlagos költséggel, nagy volumenben állítottak elő gyógyszer késztermékeket a gyógyszertárak számára, amelyek immár a pusztán disztribúciós pont szerepét töltötték be.

Egyértelműen, számszerűen igazolható, hogy a korszerű, egységes (izolált, félszintetikus, illetve szintetikus) – legfőképpen - szerves hatóanyagok - alkalmazása szorosan összekapcsolódott a tablettá és más, gyógyszeriparban gyakran előállított gyógyszerformákkal (oldat injekcióhoz, kúp, belsőleges oldat), nemcsak a gyógyszeriparban, hanem a gyógyszertárakban is. Ezt mutatja be a *Formulae Normales I.* kiadásának (1939) példáján a 6. Táblázat (44).

6. Táblázat: *A korszerű (főleg gyári) gyógyszerformák és szintetikus hatóanyagok összefüggése; amint látható, a tablettá, oldat injekcióhoz, kúp és belsőleges oldat gyógyszerformákban a szintetikus (szerves) hatóanyagok százalékos előfordulása felülmúlja a FoNo I.-re általában jellemző 42,2%-ot (44)*

Összes hatóanyag; n=224	Szervetlen	Szerves	Drog	Összetett
	59 (26,3%)	95 (42,4%)	66 (29,4%)	4 (1,8%)
Tabletták; n=48	9 (18,7%)	33 (68,7%)	7 (14,6%)	0
Oldat injekcióhoz; n=27	7 (25,9%)	17 (63%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)

Kúpok; n=12	1 (8,3%)	7 (58,3%)	4 (33,3%)	0
Oldatok; n=26	9 (34,6%)	13 (50%)	4 (15,4%)	0
Kenőcsök; n=36	13 (36,1%)	16 (44,4%)	7 (19,4%)	
Porok; n=56	23 (41,1%)	24 (42,8%)	9 (16,1%)	0
Szirupok; n=12	1 (8,3%)	5 (41,7%)	6 (50%)	
Pilulák; n=10	7 (70%)	3 (30%)	0	0
Mixturák; n=24	7 (29,2%)	7 (29,2%)	10 (41,7%)	0
Olajok; n=14	1 (7,1%)	3 (21,4%)	9 (37,5%)	1 (7,1%)

Amint fentebb tárgyaltuk, a gyári késztermékek sokkal kényelmesebben, gyorsabban voltak rendelhetők az orvosok részéről, de kényelmesebbek voltak a betegeknek is, hiszen azonnal megkapták őket, nem kellett órákat várniuk az elkészítésükig, visszamenni értük a gyógyszerertárba (főleg vidéken lehetett ez gond), és biológiai hatásukat tekintve is gyakran előteljesebbek voltak.

Ezekon felül a gyógyszergyárak tőkeereje lehetővé tette a nagyarányú „gyógyszerpropaganda” – mai szóval marketing – végzését. Már a XX. század elejétől orvospropagandisták (mai szóval orvoslátogatók) kezdtek járni a rendelőket, az orvosi szaklapokban rengeteg gyógyszerreklám jelent meg, klinikai gyógyszerkipróbálásokat szponzoráltak, amelyeket azután publikáltak, gyári gyógyszerinformációs könyvecskéket adtak ki, szóróajándékokat készítettek, stb., stb.

Ami a marketing erejét illeti, Löcherer Tamás (1895-1960) 1943-ban ezt írta: „Nyilvánvaló, hogy a gyógyszerészre nemcsak a vény elkészítése és kiszolgáltatása tartozik, és nyilvánvaló az is, hogy a gyógyszerész legalább ugyanannyi illetékeséggel adhat tanácsot az orvosnak, mint a gyáripár propagandistái, és mindent elárasztó propaganda iratai, melyekben a gyárak készítményeiket ajánlgatják, és kéretlenül is tanácsokat adnak az orvosoknak a tekintetben, hogy mit rendeljenek.” (57).

Mindez hatással volt az orvostudomány szemléletére is.

Konkrét példaként hozhatók fel a lázcsillapítók. Már a XIX. század végén is tudták és leírták (így Magyarországon pl. 1894-ben) azt, hogy a rutinszerű lázcsillapítás szükségtelen (77). Ugyanígy foglalt állást - több, mint 120 év múltán - a Nemzeti Erőforrás Minisztérium 2015-ben megjelentetett szakmai protokollja a lázas gyermekek ellátásáról (78). Ezek alapján úgy tűnik, mintha az 1894 és 2015 közötti 121 évben a tudomány álláspontja nem változott volna. De ez a változatlanág csak első látásra tűnik így, hiszen ismerjük-látjuk a láz- és meghűlés elleni tömeges gyógyszervásárlást, ami ezt cáfolja. Vajon miként jött létre ez a jelenség, ha egyszer már 1894-ben elég világosan kimondták az ezzel nem kompatibilis alapelveket?

Ha bepillantunk 1944-be, amikor is már a IX. kiadásában jelent meg a korszak vezető farmakológusa *Vámosy Zoltán*, és *Mansfeld Géza* könyve, a “Gyógyszertan” (79). Ebben szerepelnek az alábbi sorok:

„2. Lázellenes szerek igen jó szolgálatokat tesznek fertőző, különösen hűléses betegségek legkezdetibb szakában, amikor még nem is lázas, legfeljebb subfertilis az egyén s csak általános rossz érzés, kedvetlenség, munkakedv hiánya sejteti a közelgő betegséget. Ilyenkor erélyesen alkalmazott lázcsökkentők, különösen salicylszármazékok (aspirin) vagy azok keverékei pyrazolonszármazékokkal (pl. antipyrinum salicylicum), más esetekben a chinin

megvéd a betegség kitörésétől, de a kifejlődött betegség lefolyása már nem igen tudja megváltoztatni.” (79).

A lázcsillapítás akkoriban - tehát 1944-ben - már szűk orvosi-terápiás feladatból kezdett életminőségi kérdéssé válni. A Szerzők a mai „szokásokhoz” hasonló módon javasolták a lázcsillapítást, amikor romlani kezd a közérzet.

1894-ben, amint fentebb írtam, későbbi formájában még nagyon kevésbé létezett a késztermékeket forgalmazó gyógyszeripar. A helyzet azonban az 1920-as évektől egyre gyorsabban változott: megjelent és egyre uralkodóbbá vált a késztermékek (tablettákat, kúpokat, oldatokat, injekciókat) gyógyszeripari gyártása.

Ez adott esetben átformálta a gyógyszerek javallatait is. Így például a fő lázcsillapító hatóanyag az 1930-as évekig a kinin volt, mellette jött az acetanilid, a fenacetin, stb. Az acetilszalicilsav (Aspirin, stb.) eredetileg, 1899-től kezdve reumás betegségekben fájdalomcsillapító (reumás lázban lázcsökkentő) és nem elsősorban lázcsillapító volt.

A korabeli reklámokból látható, hogy az 1930-as években a Bayer cég (és mások is) immáron marketing szempontból háttérbe helyezte a csúzt, a neuralgiát, a reumát meg a többi, zömmel idősebbeket érintő betegséget és ezek helyett immár a jóval gyakoribb fájdalmak (fejfájás, fogfájás) és meghűlések irányába mozdultak el a reklámok, hiszen ezekből sokkal nagyobb bevételeket lehetett elérni.

Vagyis, a gyógyszeripari üzleti érdekek, a hatalmassá vált gyártási kapacitások, a nagy marketingerő, a modern, könnyen megvásárolható és alkalmazható gyógyszerformák immáron terápiás szemléletformáló formáló erővel is rendelkeztek.

Az életminőség tömegméretekben kezdett fontossá válni, ahogyan az általános életszínvonal emelkedett. Emellett persze, mint ahogyan most is, a munkából sem volt ajánlatos hiányozni, azaz az életminőség (= munkaképesség) kényszer is volt egyben.

A lázcsillapítás tehát egyre inkább életminőségi kérdéssé vált. Ennek fő tényezői az alábbiak

- jól mérhető tünet,
- jól észlelhető biológiai hatás,
- tudat alatt a tüneti kezelés a gyógyulás illúzióját keltheti,
- az orvos valós tüneti hatást ér el (teszt a betegért),
- megjelentek a gyári késztermékek
- sokan betegen is dolgoznak vagy otthon kell helytállniuk, fontos a közérzet

Érdeemes felfigyelni a „jól mérhető” tünet fogalmára is. „*Harminchat fokos lázban égek mindig, s te nem ápolasz anyám*” – írta 1935/1936 körül József Attila. Azaz, már egy bölcsész végzettségű költő is tisztában volt a láz fogalmával.

Azonban a jól mérhető tünetek kiváló üzleti lehetőséget jelentenek, hiszen ki lehet jelteni, hogy ilyen-és-ilyen értéktől kezdve ajánlott kezelni valakit. Például, ha a láz 38 fok felett van, akkor kezelni „kell”. Egy szám, egy érték, automatikus cselekvéssort válthat ki mind a szakemberből, mind a betegből vagy hozzátartozóiból.

Nyilvánvaló, hogy minden korszak orvosaira hat az őket körülvevő környezet. Amikor már sokszor hallja a reklámokat, a kollégái is gyakran használnak valamit, az a valami ráadásul működni is látszik, akkor olyan alapigazsággként, tényként fogad el dolgokat, amelyeket

szakmai élete végéig rendíthetetlenül alkalmaz, és nyomában a betegek, végül az egész népesség.

A gyógyszerészi szakmapolitika reakciója

A késztermékgyártó gyógyszeripar, vagyis a gyári specialitások előretörésére az 1920-as évektől már a korabeli gyógyszerészi szakmapolitikai vezetés is felfigyelt és egyre növekvő aggodalommal nézte a térhódításukat, és a gyógyszerészi gyógyszerkészítés visszaszorulását. Ráadásul az 1929-től beütő gazdasági világválság tovább súlyosbította a helyzetet.

Ezt mindennél jobban mutatja egy idézet 1930-ból, Löcherer Tamástól (1895-1960), a korszak egyik ismert gyógyszerértelmező-szakmapolitikusától és gazdasági szakértőjétől: *„A drogista kérdés mindig fenyegető árnya mindent elsőprő veszedelemmé fejlődött, a különlegességek elszaporodása következtében. A közönség mind nagyobb rétege vásárolja ezen elkészített gyógyszereket a drogériákban és amilyen arányban emelkedik a különlegességek száma, éppen ilyen arányban nő a drogériák eme illegitim forgalma és csökken a gyógyszerárak bevétele és jövedelme.(...) Jövedelmünk csökkenését a magas rezsitételeken kívül a gyógyszerkülönlegességek csekélyebb haszonkulcsa okozza, mert míg a recepteknél az árún kívül meglehetősen értéket képviselő munkateljesítményt is adunk el, addig a kész gyógyszereknél csak bizonyos százalékgedménnyel vagyunk kénytelenek megelégedni. A kiszolgálás gyorsaságát azonban elkészített voltunk okozza és így magyarázható az egyes alkalmazottakra eső forgalmak emelkedése is. Ez idézte elő, hogy a receptúra lecsökkenése folytán személyi leépítések következtek be és hogy az olcsóbb, úgynevezett technikai segéderők elszaporodtak.(...). A gyógyszerárak forgalma ma már – fekvéstől függően – 50-60%-ban (sőt, volt olyan gyógyszerár, ahol 70-75%-ban) a gyógyszerkülönlegességekből áll és ezzel a ténnyel számolnunk kell, mert ezt semmiféle rendelet megszüntetni alig fogja tudni. Ez a fejlődésnek egyik iránya, amelyhez alkalmazkodott – sajnos – az orvos, a gyógyszerár és a közönség egyaránt” (40).*

Legfőképpen a tabletták kérdése foglalkoztatta őket. Létrehozták a NOSTRA mozgalmat, amely egységes csomagolásban, központi, illetve gyógyszerkönyvi receptúra alapján kínált helyben előállított gyógyszereket, és amelynek keretében 1935-ben tablettá receptgyűjteményt is megjelentettek (41. – lásd még lentebb).. 1940-ben pedig a Magyarországi Gyógyszerész Egyesület létrehozta a Formulae Normales-t (FoNo-t), azaz a Szabványos Vénymintákat is, mint a gyógyszeripar szerintük indokolatlan térhódítása visszaszorításának fegyverét. Ez a törekvés azonban már átmeneti sikert követően nem találkozott az államhatalom támogatásával, így az első FoNo 1941-es átdolgozása már az ipar szempontjai szerint történt meg. Vagyis, a gyógyszergyártó gyógyszerészet történelmi vereséget szenvedett Magyarországon, és innentől, tehát 1941-től egyértelműen alá lett rendelve a gyógyszeriparnak (42, 43).

Egyébként 1940 körülre az akkor kb. 2000 hazai gyógyszerár több egyharmada, kb. 700 patika szerzett be tablettázógépet, ami nem elhanyagolható arány. Mindazonáltal kb. 1300 patika nem szerzett be, illetve nem tudott beszerezni tablettázógépet, és ez is paradox módon a gyári termékek terjedésének kedvezett, mert saját FoNo-s tabletták híján csak gyári készítményt szolgáltathattak ki helyette. Ugyancsak problémát okozott az összetevők patikai beszerzése, illetve a bér munkában való gyártás tilalma is. Ezen felül FoNo-s termékeket az adott elnevezéssel tilos volt törzskönyvezni, azonban a gyárak más néven az adott összetételt törzskönyveztethették (42).

Összességében a mai gyógyszerészet a 80-90 évvel ezelőtti gyógyszerészeti szakmapolitika szemszögéből éppen az a testet öltött pokoli vízió, amit mindenképpen el akart kerülni..

A hatósági gyógyszer-engedélyezés, gyógyszer-törzskönyvezés kezdetei

A két Világháború közötti időszak alapvető vívmánya volt Magyarországon a gyógyszer-törzskönyvezés intézményének bevezetése, ami évtizedek óta esedékes volt, hiszen, amint fentebb láttuk, a gyógyszerkönyvek már régen nem voltak alkalmasak a gyógyszerpiac szabályozására.

A vonatkozó jogszabályok történetét az alábbi pontok mutatják (a vastag piros betűkkel nyomtatott körrendeletek az első tulajdonképpeni törzskönyvezési rendeletek hazánkban):

- **90.000/1903 BM** (= Belügyminiszteri) **sz. körrendelet** (59) – a gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerek bejelentési kötelezettsége, amelyet némely kérdések átgondolása és újrarendezése miatt az **1904 évi 48.051 sz. a., körrendelet** felfüggesztett, de a **98.321/1907. sz. belügyminiszteri körrendelet** újra életbe léptetett (lásd lentebb).

- **120.170/1903 sz. BM rendelet** (60) - A gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerekről szóló szabályrendelet határozományainak kiegészítése.

- **98.321/1907 sz. BM körrendelet** (61) a gyógyszerkülönlegességi szabályrendelet újra életbe léptetése tárgyában.

- **200/1933 BM körrendelet** (62) (egységes összetételű gyógyszerek és gyógyszerkülönlegességek kötelező törzskönyvezése az 1927 június 1-étől működő **Országos Közegészségügyi Intézetben (OKI-ban)**).

- **230 513/1935 BM rendelet** (63) (kommersz injekciók, homeopátiás szerek és egyes külföldi gyógyszerek kötelező törzskönyvezése).

- A **230 800/1936 BM rendelet** (64) szabályozta a hivatalos (gyógyszerkönyvi) gyógyszerek törzskönyvezésének kérdését és az OKI feladatává tette a készítmények hatásértékének, egységének, lejárati idejének megállapítását.

Az **Országos Közegészségügyi Intézetben** minőséget vizsgált, emellett az **Országos Közegészségügyi Tanács** szakvéleményt adott, de csak a több összetevőből álló (többkomponensű) szerekről (11).

A 7. Táblázat a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények számának alakulását mutatja 1927-1937 között.

7. Táblázat: A törzskönyvezett gyógyszerkészítmények számának alakulása 1927-1937 között (11)

Év	Szám
1927	525
1932	826
1934	2614
1937	4512

A fenti táblázatból úgy tűnik, mintha a törzskönyvezés bevezetése (1933-ban), majd annak kiterjesztése (1935) megnövelte volna a gyógyszerkészítmények számát. A valóság ezzel szemben az, hogy a táblázat adatai nem a készítmények számának növekedését tükrözik, hanem azt mutatják, hogy hogyan emelkedett a nyilvántartásba vett, illetve ellenőrzés alá vont készítmények száma.

Az adatokat a következőképpen kell értelmezni: 1927-ig lényegében senki sem ellenőrizte azt, hogy ki tett eleget a Belügyminisztérium 1903-ban, illetve 1907-ben kiadott azon rendelkezésének, hogy a gyógyszerkülönlegességeket be kell jelenteni és csak az hozható forgalomba, amit a Belügyminisztérium „tudomásul vett”. 1927-ben az OKI megkezdte az ellenőrzést és ennek gyakorlati és lélektani hatása mérhető le azon, hogy 1927 és 1932 között a Belügyminisztériumnak küldött bejelentések száma kb. 60%-kal emelkedett. A további, most már nagyságrendi emelkedés a törzskönyvezési rendelet és a bejelentés elmulasztásának következményeitől való félelem folyamánya. Az 1934 és 1937 közötti újabb látványos emelkedés viszont a törzskönyvezetési kötelezettség kiterjesztéséből ered: 1935-ben elrendelték a kommersz (azaz fantázianévvel nem, hanem csak hatóanyag névvel ellátott) injekciók és a homeopata készítmények törzskönyvezését is. Tudni kell azt is, hogy az 1934 és 1937 között a forgalomba hozott készítmények száma valójában nem kb. 2000-rel, hanem csupán 377-el emelkedett, mivel a készítmények számának növekedése elsősorban 1091 kommersz injekció és 420 homöopata készítmény törzskönyvezéséből adódott (11).

Még ezt követően, egészen 1951-ig kellett várni arra, hogy legyenek államilag jóváhagyott, kötelezően betartandó terápiás javallatok és dózisok. Addig a gyógyszercégek által megjelentetett termékismertető, szakcikkek és szakkönyvek álltak az orvosok rendelkezésére arról, hogy egy adott gyógyszer milyen javallatban, mekkora dózisban és meddig adagolható, továbbá, milyen mellékhatások várhatók. A Magyarországon kiadott első hivatalos állami alkalmazási előírás-gyűjteménynek az 1952-es „Tájékoztató a gyógyszerkészítmények rendelésére” kötet tekinthető (66).

A törzskönyvezés előtti kötelező klinikai kipróbálásról elsőként 1949-ben, majd a 1951-ben rendelkeztek. Ez utóbbi szerint az 1951-ben megalakított Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) által gyártásra javasolt gyógyszerkülönlegességet legalább két, arra alkalmas gyógyintézetben gyógyászati szempontból ki kellett próbálni. Az ETT által kijelölt gyógyintézetek vezetői kötelesek voltak a gyógyászati szempontból való kipróbálás iránt

intézkedni és ennek eredményéről az Országos Közegészségügyi Intézetet (OKI-t) (később az Országos Gyógyszerészeti Intézetet (OGYI-t) valamint az ETT-t értesíteni. Az értesítésnek ki kellett terjednie a nagyobb számú betegen végzett vizsgálatok alapján szerzett tapasztalatokra, kórtörténetekre és a gyógyszerkülönlegesség terápiás használhatóságára. A gyógyintézet vezetője saját véleményét is köteles volt ismertetni. Az ETT a gyógyintézetek értesítéseit kiértékelte és egyben meghatározta a gyógyszerkülönlegesség felhasználására (javallat és ellenjavallat), adagolására vonatkozó előírásokat. Az ETT a gyógyszerkülönlegesség gyógyintézeti ki próbálását mellőzhette, ha az ismert hatóanyagot tartalmazott, vagy a gyógyászati kipróbálásra vonatkozóan elegendő hazai vagy külföldi szakirodalom állt rendelkezésére és ezeket az előállító benyújtotta a gyártási tervvel együtt (67).

A klinikai vizsgálatok tervezése és kivitelezése azonban ekkor még nem volt szabályozva és általában a kapott megfigyelések szakmai értéke erősen kérdéses volt, de 1949-től tehát legalább is már létrejött a gyógyszerek orvostudományi-klinikai fejlesztésének valamiféle állami kontrollja és immár az adott gyógyszer hatásosságát is bizonyítani kellett a forgalombahozatal előtt.

1951-ben revízió alá vették a gyógyszerkincset és a korábbi több ezer gyógyszerből 653 magyar és 203 külföldi készítményt hagytak meg, részben a párhuzamosan gyártott nagyszámú termék eliminálásával, részben a homeopátia betiltásával (67).

Így vagy úgy, de minden fejlettebb országban kialakult egy hivatalosan elismert, időről időre felülvizsgált gyógyszerkincs, amelynek zöme immár félszintetikus-szintetikus hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekből állt. Ezek egyre inkább valós terápiás értéket kezdtek képviselni, és a következő évtizedekben óriási fejlődésen mentek-mennek keresztül az orvostudomány, illetve a törzskönyvezési rendszerek fejlődése révén.

Hazánkban egyébként 2001-ben kerültek bevezetésre a jelenleg használt gyógyszerkategóriák, köztük a teljes dossziéval engedélyezett, generikus, illetve jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra épülő (well-established use; WEU) forgalomba hozatali kérelmek.

Ha azonban kialakult a hivatalosan engedélyezett, a minőség, a hatásosság és a biztonságosság igazolását az adott korszak színvonalán előíró és ellenőrző törzskönyvezett gyógyszerkincs, akkor szükségképpen voltak-vannak-lesznek olyan készítmények, anyagok is, amelyek ezen a rendszeren kívülrekednek, már csak azért is, mert pl. fejlesztőik-gyártóik nem képesek teljesíteni a törzskönyvezési követelményeket. Ezekből kerül ki a komplementer medicina eszköztárának döntő része.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2013-ban az alábbi módon definiálta a komplementer medicina fogalmát: a *“komplementer medicina”* vagy *“alternatív medicina”* az egészségügyi tevékenységek olyan széles körét jelenti, amelyek nem képezik részét az adott ország saját hagyományainak vagy konvencionális orvoslásának, és nem teljesen integrálódnak a domináns egészségügyi rendszerbe. Egyes országokban e fogalmakat a

“*hagyományos medicina*” kifejezés szinonímjaként használják.” (65). Ha a WHO definíciójából indulunk ki, akkor máris azt az első pillantásra meghökkentő megállapítást tehetjük, hogy a XIX. század második felétől éppen a ma már természetesnek és megszokottnak tekintett szintetikus gyógyszereket lehetett volna a komplementer medicina fogalmába sorolni, hiszen nem képezték részét pl. Magyarország saját hagyományainak vagy konvencionális orvoslásának, és nem teljesen integrálódnak a domináns egészségügyi rendszerbe.

A XVIII. század centrális jeletőségű (mainstream) fitoterápiája mintegy másfél évszázad alatt lemaradt a fejlődésben, a róluk szóló írások nyelve egyre érezhetőbben archaikussá vált (pl. „vértisztító”), az orvostudományi érdeklődés elfordult felőlük, ipari felhasználásuk lecsökkent, gyártásuk zömében átcúszott kisebb, kevésbé tőkeerős vállalkozások kezébe, amelyek nem képesek annyira a kockázatos klinikai vizsgálatokba investálni, továbbá a szabadalmi rendszer is kedvezőtlen a fitoterápiás innovációk terén. Ugyanakkor a fitoterápia nem tűnt el, hanem jelentős része átment az étrendkiegészítő, illetve a komplementer medicina területére. Így pl. a székesfehérvári Fekete Sas Patikamúzeum XVIII. századi eredetű patikaedény- és fiókfeliratain szereplő gyógynövények 38,5%-át jelenleg is alkalmazzák fitoterápiás készítményekben, 59%-uk pedig a homeopátiában nyer felhasználást (52).

A törzskönyvezési követelményeket is lehet persze külön jogszabályokkal módosítani bizonyos termékcsoportok integrálása érdekében, mint ahogyan ez történt és történik, itt Magyarországon pl. a FoNo-s készítményekkel, vagy korábban a gyógytermékekkel (paramedicinális készítményekkel). A jelenlegi Európai Unió szabályozás pedig integrálja a gyógyszer kategóriába a homeopátiát, illetve a hagyományos növényi gyógyszerek csoportját is.

De, legyen bármilyen törzskönyvezési rendszer bárhol, tapasztalati tény, hogy világszerte jelentős tömegek keresnek és vesznek igénybe olyan gyógymódokat, amelyek kívül esnek az állam által engedélyezett, szabályozott gyógyszer-kategóriákon.

Hivatkozások

1. GRABARITS, István: A XVIII. századi magyarországi materia medica és annak értékelése. Gyógyszerészdoktori értekezés. Semmelweis orvostudományi Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar Egyetesi Gyógyszertára, Budapest, 1979. <http://www.gyogyszeresztortenet.hu/doktori-ertekezesek-es-szakdolgozatok/>
2. RÁDÓCZY, Gyula.: A magyar gyógyszerkönyvekről. Gyógyszerészet 28, 1984, 385-389
3. 1886/1 - Gyógyszerészek Évkönyve Zsebnaptár 1886, 104-123 + 1886/2 - Gyógyszerészek Naptára 1886, 144-161
4. 1890 - Gyógyszerészek Évkönyve Zsebnaptár 1890, 77-94

5. 1891 - BÓKAI Árpád: Újabb Gyógyszerek. Budapest, 1891
6. 1897 - Gyógyszerészek Évkönyve Zsebnaptár 1897, 126-157
7. 1898 - Gyógyszerészek Évkönyve Zsebnaptár 1898, 78-96
8. 1899 - Gyógyszerészek Évkönyve Zsebnaptár 1899, 114-139
9. 1900 - Gyógyszerészek Évkönyve Zsebnaptár 1900, 117-133
10. BAYER, István; DÖRNYEY, Sándor: A hatósági gyógyszerellenőrzés kialakulása és fejlődése, I. rész. Gyógyszerészet 33, 1989, 395-402
11. BAYER, István; DÖRNYEY, Sándor: A hatósági gyógyszerellenőrzés kialakulása és fejlődése, II. rész. Gyógyszerészet 33, 1989, 573-579
12. Gazdasági Versenyhivatal: A gyógyszerpiac szabályozásának versenypolitikai kérdései. Versenyhivatali Füzetek 6. szám., 2003 július.
13. SZMODITS László; DOBSON, Szabolcs: A Magyar zsidóság és a gyógyszerészet 1945-ig. ISBN 978-963-08-9891-1. Magyar Gyógyszerésztörténeti Társaság, Budapest, 2014. <http://www.gyogyszeresztortenet.hu/e-konyv/>
14. KISSNÉ, ÁBRAHÁM Katalin: A gyulai gyógyszertárak története 1950-ig. A Szerző magánkiadása, Gyula, 2014
15. MUZSA Gyula: Új gyógyszerekről. In Gyógyszerészek Évkönyve Zsebnaptár 1891, 142-143
16. KEMPLER Kurt: A magyarországi gyógyszerészet a századfordulón (1888-1914). ISSN OI33-946X, Budapest, 1984
17. BÁNÓNÉ FLEISCHMANN Mariann: A társadalombiztosítás fejlődése Magyarországon 1945-ig. Gyógyszerészet 34, 1990, 649-655
18. IGAZNÉ PRÓNAI Borbála: A kötelező társadalombiztosítás kialakulása és fejlődése Magyarországon. Doktori (Ph. D.) értekezés. Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Bölcsészettudományi Kar, Történelemtudományi Doktori Iskola, Gazdaságtörténeti Műhely, Budapest, 2006. <http://mek.oszk.hu/08200/08281/08281.pdf>

19. SZALKAI, Zsuzsanna: A gyógyszeripar nagy korszakai Magyarországon. <https://www.gyogyszeresztortenet.hu/wp-content/uploads/2013/09/A-Kalmopyrint%C3%B3l-a-Cavintonig-a-gy%C3%B3gy%C3%A9szipar-nagy-korszakai-Magyarorsz%C3%A1gon.pdf>
20. Gyógyszerészi Zsebnaptár 1914
21. Gyógyszerészi Zsebnaptár 1915
22. Gyógyszerészi Zsebnaptár 1916
23. Gyógyszerészi Zsebnaptár 1917
24. Gyógyszerészi Zsebnaptár 1918
25. JAKABHÁZY, Zsigmond: A háború és a gyógyszerek: Értesítő az Erdélyi Múzeum Egyesület Orvostudományi Szakosztályából. 38 (I), 1915, 115
26. KAZAY, Endre: Gyógyszereink és a háború. Term. Tud. Közl. 1916, 94-101
27. Gyógyszerek, gyógyszerfélék és egyes kötszerek takarékos rendelése - 22.859 VII-b/1917 B. M. körrendelet
28. SZENTMIKLÓSI, Pál: A magyar gyógyszeripar gazdaságtörténete a felszabadulásig (II). Gyógyszerészet (7), 11, 1963, 426-429
29. Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. 1901-1941. Budapest, 1942
30. KAPRONCZAY, Károly; MAGYAR, László (szerk.): A Richter Gedeon Rt. 100 éves története. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001.
31. KÁTAI-URBÁN, Lajos; TEKNŐS, László: Vegyi fegyverek alkalmazása az I. világháborúban. www.mhht.eu/hadtudomany/2014/1_2/2014_1_2_6.pdf
32. SZENTMIKLÓSI, Pál: A magyar gyógyszeripar gazdaságtörténete a felszabadulásig (II.). A magyar gyógyszeripar az első világháború és a Tanácsköztársaság idején (1914-1919). Gyógyszerészet 7 (11) 1963, 426-429
33. SZENTMIKLÓSI, Pál: A magyar gyógyszeripar gazdaságtörténete a felszabadulásig (III.). A magyar gyógyszeripar helyzete a pénzügyi stabilizáció és a gazdasági válság éveiben (1926-1932). Gyógyszerészet 7 (12) 1963, 462-465

34. SZENTMIKLÓSI, Pál: A magyar gyógyszeripar gazdaságtörténete a felszabadulásig (IV.). Gyógyszeriparunk a II. Világháborút megelőző években (1933-1939). Gyógyszerészet 8 (2) 1964, 65-68
35. SZENTMIKLÓSI, Pál: A magyar gyógyszeripar gazdaságtörténete a felszabadulásig (V.). A gyógyszeripar a II. Világháború éveiben (1939-1934). Gyógyszerészet 8 (3) 1964, 107-109
36. Budapesti Gyógyszerész Egyesület: Taxa Medicamentorum / Gyógyszerárszabvány. A Gyógyszerárszabvány hivatalos kiadásába fel nem vett gyógyszerek ártételei, jegyzetekkel és táblázatokkal kibővítve. Tizedik kiadás, Budapest, 1910
37. VONDRASEK József: A szóvédjegyzett egységes gyógyszerek és az azokkal azonos vegyületek jegyzéke. A Szerző saját kiadása. Budapest, 1928.
<http://www.gyogyszeresztortenet.hu/e-konyv/>
38. RÁDÓCZY, Gyula: A norma pauperum. Gyógyszerészet 29, 1985, 461-463
39. RÁDÓCZY, Gyula: A Magyarországon hivatalos gyógyszernormatívumok. Comm. Hist. Artis. Med. 1981, 93-96
40. LÖCHERER, Tamás: A gyógyszertárak gazdasági helyzete. Gyógyszerészi Hetilap 1930, 36-37
41. Magyarországi Gyógyszerész Egyesület: A Gazdasági Szolidáris Front "Nostra" Mozgalmának Előirat Gyűjteménye I. Comprimata. Budapest, 1935
42. DOBSON, Szabolcs: A Formulae Normales (FoNo) születése 1935-1941. Dictum Kiadó, Budapest, 2003. http://www.gyogyszeresztortenet.hu/letolt/Formulae_Normales_szuletese.pdf
43. DOBSON, Szabolcs: Magyar gyógyszertörténelem 2. A Formulae Normales születése: a magyar közforgalmú gyógyszerészet és a gyógyszerészek konfliktusa (1935-1941). Gyógyszereink 59 (5) 2009, 295-300
44. A Magyarországi Gyógyszerész Egyesület kiadásában: Formulae Normales (Szabványos Vényminták). A m. kir. belügyminiszter 189.549/1939. B. M. számú rendelete és mellékletei a közgyógyszerellátás, illetőleg az államkincstár terhére is mintaszerűleg rendelhető gyógyszerek, továbbá a közgyógyszerellátás, illetőleg az államkincstár terhére is rendelhető nem hivatalos gyógyszerek, gyógyszerkülönlegességek, tápszerek és szérumok tárgyában. Budapest, 1940. http://www.gyogyszeresztortenet.hu/letolt/Szabvanyos_venymintak.pdf
45. Orvosi Hetilap 19., 1888, 614-615

46. LOEWY, Adolf: Adatok a johimbin (Spiegel) hatásához. Orvosi Heti Szemle, XXIX. kötet 19., 1900, 589-591
47. VÁMOSSY, Zoltán: A phenolphtaleinről, mint a törköly-bor indicatoráról. Orvosi Hetilap 143-146 (1900)
48. Orvosi Hetilap, 18, 1909, 329
49. Gyógyszertan. Orvosi Hetilap 7, 1922, 68
50. GÖNCZY I.stván; MERÉNYI, László: Az asthma bronchiale aludrin kezelése. Orvosi Hetilap 3, 27-29 (1944)
51. BHATT, Arun: Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. Perspectives in Clinical Research 1 (1) 2010, 6-10
<https://doi.org/10.4103/2229-3485.71839>
52. GRABARITS, István; DOBSON, Szabolcs.; SZIMA, Viktória: A kőszegi és a székesfehérvári jezsuita patikabútorok fiókfeliratain látható materia medica összehasonlító elemzése. www.gyogyszeresztortenet.hu, 01. 09. 2015.
53. BÖTTCHER, Helmuth: Csodagyógyszerek. Gondolat Kiadó, Budapest, 1963
54. LILJESTRAND, Göran: Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945. Presentation speech.
www.nobel.se/medicine/laureates/1945/press.html
55. Penicillin purified. Lancet ii., 189-190 (August 15, 1942)
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)41481-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)41481-9)
56. TÓKE László; SZEGHY, Lajos (ed.): Gyógyszerkémia. Tankönyvkiadó, Budapest, 1992
57. LÖCHERER, Tamás: A Formulae Normales ügye az igazság tükrében V. A rövid nevek kérdése. Gyógyszerészi Közlöny 1943, 113-115
58. DOBSON, Szabolcs; DOBSONÉ VOLCSENKOVA, Anna: Magyar gyógyszer-történelem 3. Az 1940-es évek máig forgalomban lévő gyógyszerei, valamint a magyarországi antibiotikumpiac és -gyártás születésének körülményei. Gyógyszereink 60 (1) 2010, 9-16

59. A különleges szerek bejelentése a Belügyminisztériumhoz. Gyógyszerészek Zsebnaptára (XXXIII.), 37-43, Budapest, 1904. www.gyogyszeresztortenet.hu, "Gyógyszerészek Évkönyve" menüpont.

60. 120.170/1903 sz. belügyminiszteri körrendelet. A gyógyszerkülönlegességek és titkos összetételű gyógyszerekről szóló szabályrendelet határozmányainak kiegészítése. Gyógyszerészek Zsebnaptára az 1908-ik évre (XXXVII), 99-100, Budapest, 1908. www.gyogyszeresztortenet.hu, "Gyógyszerészek Évkönyve" menüpont.

61. 98.321/1907 sz. belügyminiszteri körrendelet a gyógyszerkülönlegességi szabályrendelet újra életbe léptetése tárgyában. Gyógyszerészek Naptára, 45-46, Budapest, 1908. www.gyogyszeresztortenet.hu, "Gyógyszerészek Évkönyve" menüpont.

62. A m. kir. Belügyminiszter 200-1933. számú körrendelete. Az egységes összetételű gyógyszerek és gyógyszerkülönlegességek ellenőrzése. Gyógyszerészek Évkönyve az 1934-ik évre (13), 135-146, Budapest, 1934. www.gyogyszeresztortenet.hu, "Gyógyszerészek Évkönyve" menüpont.

63. A m. kir. Belügyminiszter 230.513-1935. számú rendelete. Az úgynevezett kommersz injekciók, homeopathiás szerek, valamint a külföldről behozott egyes, kábítószer nem tartalmazó gyógyszerek ellenőrzése. Gyógyszerészek Évkönyve az 1936-ik évre (15), 33-40, Budapest, 1936. www.gyogyszeresztortenet.hu, "Gyógyszerészek Évkönyve" menüpont.

64. 230.800 - 1936 számú belügyminiszteri rendelet. Az egységes összetételű gyógyszerek és gyógyszerkülönlegességek ellenőrzése tárgyában kiadott 200 - 1933. B. M. számú körrendelet, illetőleg az ahhoz csatolt szabályrendelet egyes rendelkezéseinek kiegészítése tárgyában. Gyógyszerészek Zsebnaptára (65), 33-40, Budapest, 1937. www.gyogyszeresztortenet.hu, "Gyógyszerészek Évkönyve" menüpont.

65. World Health Organisation: WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023 (2013). ISBN: 978 92 4 150609 0.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/1/9789241506090_eng.pdf

66. A Gyógyszerismertető Orvostudományi Iroda munkaközössége (szerk): Tájékoztató a gyógyszerkészítmények rendelésére. Egészségügyi Kiadó, 1952

67. PAP LAJOSNÉ PATKÓS, Mária: A hazai gyógyszerkincs alakulásának és összetételének elemzése a racionális és korszerű gyógyszerterápia szempontjából (Antibiotikumok és antihipertenzívumok). Gyógyszerészdoktori értekezés. Készült a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Egyetemi Gyógyszertár és Gyógyszerügyi Szervezési Oktatási Csoportjánál és az Országos Gyógyszerészeti Intézetben.

Budapest, 1986. www.gyogyszerestortenet.hu, "Doktori értekezések és szakdolgozatok" menüpont.

68. Magyar Királyi Országos Közegészségügyi Intézet: A Magyarországon forgalomba hozható, törzskönyvezett gyógyszerkészítmények hivatalos jegyzéke (Magyarországi Gyógyszerész Egyesület kiadása, Budapest, 1937). <https://www.gyogyszerestortenet.hu/wp-content/uploads/2017/04/A-Magyarorsz%C3%A1gon-forgalomba-hozhat%C3%B3-t%C3%B6rzs%C3%B6nyvezett-gy%C3%B3gyszerk%C3%A9sz%C3%ADtm%C3%A9nyek-hivatalos-jegyz%C3%A9ke.pdf>

69. GRACZA, Tünde: Magyarország közegészségügyi állapota a korabeli magyar nyelvű orvosi szakfolyóiratok tükrében. Doktori (phd) értekezés. Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs (2010).

https://doktoriiskola.etk.pte.hu/public/upload/files/Doktoriiskola/Teziszfuzetek/ertekezes_graczatunde.pdf

70. STRICKLAND, Benjamin Jr.; HAHN, George. The Effectiveness of Dramamine in the Prevention of Airsickness. *Science*. 1949 Apr 8;109 (2832):359-60. doi: 10.1126/science.109.2832.359-a
<https://doi.org/10.1126/science.109.2832.359-a>

71. Vitamintabletták munkások részére Németországban. *Gyógyszerészi Szemle* (7) 5, 50 (1942. 01. 31.)

72. BERNIER, Ulrich; TSIKOLIA, Maia: Development of Novel Repellents Using Structure–Activity Modeling of Compounds in the USDA Archival Database. *ACS Symposium Series* Vol. 1090. ISBN13: 9780841226753; eISBN: 9780841226760; DOI: <https://doi.org/10.1021/bk-2011-1090.ch002> (13. 12. 2011)

73. SCOTT Ronald Bodley: Cancer chemotherapy--the first twenty-five years. *Br Med J*. 1970 Oct 31;4(5730):259-65. doi: 10.1136/bmj.4.5730.259.
<https://doi.org/10.1136/bmj.4.5730.259>

74. Nemzetközi Népesedési és Fejlesztési Konferencia 1994; A népesedéssel kapcsolatos országos beszámoló. *Demográfia* (37) 1, 1994, 14-31. https://real-j.mtak.hu/6347/1/37_1_1994.pdf

75. VÁRADI, József: Lakossági gyógyszerellátás szervezete és működése Magyarországon. *Gyógyszerészet* (28), 1984, 349-354

76. DOBSON, Szabolcs; KAPRONCZAY, Károly; SZMODITS, László; SINGER, Júlia: Az 1800 - 1925 között született magyar orvosok és gyógyszerészek élettartamának elemzése. www.gyogyszeresztortenet.hu, 2016. 05. 09. <https://www.gyogyszeresztortenet.hu/wp-content/uploads/2013/09/Az-1800-%E2%80%93-1925-k%C3%B6z%C3%B6tt-sz%C3%BCletett-magyar-orvosok-%C3%A9s-gy%C3%B3gyszer%C3%A9szek-%C3%A9lettartam%C3%A1nak-elemz%C3%A9se.pdf>
77. CLOETTA, Arnold; FILEHNE, Wilhelm: Gyógyszertani tankönyve (fordította: VÁMOSSY Zoltán). Singer és Wolfner kiadása, Budapest, 1894.
78. SIMON, János: Lázcsillapítás régen és most: a velünk élő múlt. *Nővér*, 36 (6) 2023, 34-41 <https://doi.org/10.55608/nover.36.0030>
79. VÁMOSY, Zoltán; MANSFELD, Géza: Gyógyszertan; teljesen átdolgozott IX. kiadás. Antiqua Nyomdai és Irodalmi Rt., Budapest, 1944 <https://www.gyogyszeresztortenet.hu/wp-content/uploads/2013/08/Gy%C3%B3gyszertan.pdf>
80. DOBSON, Szabolcs: A gyógyszeripar felemelkedése a szintetikus gyógyszerek dominanciájának kialakulása és az ipari társadalom kapcsolata a komplementer medicinával, különös tekintettel Magyarországra. ISBN 978-615-80399-0-1; Magyar Gyógyszerészettörténeti Társaság, Budapest 2016