

De benzeenrevolutie in de farmacie: Van gaslicht naar kleurstoffenchemie en farmaceutische chemie

Prof. T. Pieters (UU), t.pieters@uu.nl

Publicatie in : Symposiumbundel 150 jaar benzeenformule, haar ontstaan en huidige betekenis (KNCV, Antwerpen, 2015), pp. 87-103. ISBN 9789090291857



Fig 1. Standbeeld Jan Pieter Minckeleers op de Markt in Maastricht, met de tot voor kort eeuwig brandende vlam.

In het najaar van 1991 leidde ik als tweedejaars promovendus de medisch historicus Roy Porter (1946-2002) rond bij zijn bezoek aan Maastricht. Op onze tocht kwamen we op de Markt langs het standbeeld met de ‘eeuwige vlam’ van de uitvinder van de gasverlichting, de wetenschapper en geboren Maastrichtenaar Jan Pieter Minckeleers (1748-1824) (zie figuur 1.). Ik vertelde hem dat Minckeleers in 1783 in Leuven experimenten had gedaan met het verhitten van steenkool zonder luchttoevoer en daarbij een gas had geproduceerd dat hij wilde gebruiken voor het vullen van luchtballons. Het gas bleek ook brandbaar en geschikt als lichtbron. Porter glimlachte en zei dat de Engelse uitvinder William Murdock (1754-1839) dezelfde uitvinding achter zijn naam had staan. Hij vroeg mij of ik een idee had of en welke relatie er was tussen de ontdekking van gaslicht en de ontwikkeling van aspirine. Ik keek hem glazig aan en ging snel over op een ander onderwerp. Het antwoord moest ik hem schuldig blijven. Toen ik de uitnodiging voor een bijdrage aan het symposium ‘150 jaar benzeen’ kreeg schoot mij onmiddellijk de vraag van Porter te binnen. Benzeen is de aromatische stamvader van salicylzuur en haar azijnzure ester, acetylsalicylzuur. Maar hoe is de ontwikkeling van deze verbindingen verbonden met gaslicht en de evolutie van de farmaceutische industrie? Bij het beantwoorden van deze vraag zal het zichtbaar maken van de verwevenheid van chemie, farmacie en de medische markt centraal staan.

De opkomst van de gasindustrie en de chemische transformatie van een afvalproduct

De basis voor de Nederlandse gasindustrie en in haar kielzog de plaatselijke en landelijke energie-infrastructuur werd gelegd in de eerste helft van de negentiende eeuw. Parallel hieraan ontwikkelde de scheikunde, die eerst hulpwetenschap was voor de geneeskunde en farmacie, zich tot een zelfstandige wetenschap. Illustratief voor deze ingrijpende ontwikkelingen zijn de activiteiten van de Nederlandse hervormde predikant en scheikundig onderzoeker Bernardus Koning (1778-1828). Als natuurwetenschappelijk pionier was hij de actiefste en invloedrijkste pleitbezorger in Nederland van gasverlichting op basis van steenkolengas. Hij begon met het experimenteren met gasverlichting in zijn eigen huis in het Noord-Hollandse dorpje Akersloot, maar al snel zocht hij een stedelijk podium voor zijn proefnemingen. De publieke demonstratie van gaslicht te Amsterdam op 27 mei 1816 was een doorslaand succes. Het nieuwe licht, zoals het werd genoemd, moest in navolging van Engeland ook in de straten en woningen in Nederland schijnen. Koning benadrukte de lage kosten van het gaslicht en liet in zijn publicaties zien dat de bijproducten van de kolenvergassing, cokes, koolteer en ammoniakwater toegevoegde waarde hadden. De cokes leverden een ‘allervoortreffelijke brandstof’, de koolteer was volgens hem geschikt om houten boten en palen tegen rotting te beschermen en ammoniakwater kon gebruikt worden als meststof in de landbouw. Koning verwachtte dat de ‘onderzoekingen’ van scheikundigen op den duur nog veel meer toepassingen van koolteer zouden opleveren. De ontwikkelingen gingen echter langzamer dan hij hoopte. Gaslicht bleef lange tijd duur in verhouding tot olielicht. Pas 20 jaar na zijn dood zou de kolengasverlichting op grotere schaal van de grond komen en richtte de ene na de andere gemeente een gasfabriek op.¹

De cokes bleken meteen profijtelijk voor de gemeentelijke gasfabrieken, maar voor de bijproducten koolteer en ammoniakwater lag dat aanvankelijk anders. Gemeenten wisten zich geen raad met deze afvalproducten van de kolengasverbranding. Veelal liet men de teer, en het ammoniakwater, in kanalen of sloten weglopen, waardoor het water en de bodem sterk vervuild raakten. Het Griftpark in

¹ H.W. Lintsen (red.), *Geschiedenis van de techniek in Nederland. De wording van een moderne samenleving 1800-1890. Deel III. Textiel. Gas, licht en elektriciteit. Bouw.* Walburg Pers, Zutphen 1993:
http://www.dbnl.org/tekst/lint011gesc03_01/lint011gesc03_01_0007.php (geraadpleegd 25-08-2015)

Utrecht draagt tot op heden de giftige sporen van de activiteiten van de Utrechtse gasfabriek.² (zie figuur 2)

Koning bleek een visionair, want een nieuwe generatie van universitair opgeleide scheikundigen in Duitsland, Engeland en Frankrijk slaagde er vanaf de jaren 1830 in om koolteer chemisch te ontleden en middels destillatie om te zetten in een snel uitdijende familie van organische verbindingen met toegevoegde waarde. Belangrijke stappen werden gezet door de Duitse chemicus August Wilhelm von Hofmann (1818-1892) en zijn Duitse en Engelse leerlingen.³ Zij legden de basis voor de experimentele organische chemie, ontwikkelden en publiceerden extractie&destillatie methoden voor benzeen en verwante nieuwe chemische verbindingen zoals phenol, aniline en naphthol, die zij met de familienaam “aromatisch” duiden. Ze toonden ook empirisch aan dat middels eenvoudige chemische processen als condensatie, reductie, oxidatie, nitrering, sulfonering en halogenering, nieuwe benzeenachtige organische verbindingen gemaakt konden worden met praktische toepassingen. Ondernemende scheikundigen zoals de Duitser Friedlieb Runge (1794-1867) en de Engelsman Frederick Calvert (1819-1873) starten als pioniers koolteerdestillatiefabrieken in de buurt van gasfabrieken, die maar al te graag af wilden van hun afval. Allerlei aromatische destillatieproducten zoals creosoot, cresol, creoline en naphthol kwamen beschikbaar voor alledaags gebruik.⁴



Fig. 2. 19^e eeuwse tekening van de Utrechtse gasfabriek aan de Blauwkapelse weg (locatie van het huidige Griftpark, dat in volksmond het ‘gifpark’ wordt genoemd.

²[https://nl.wikipedia.org/wiki/Gemeentelijke_Gasfabriek_\(Utrecht\)](https://nl.wikipedia.org/wiki/Gemeentelijke_Gasfabriek_(Utrecht)) (geraadpleegd 26-08-2015)

³https://en.wikipedia.org/wiki/August_Wilhelm_von_Hofmann (geraadpleegd 26-08-2015)

⁴ W. Sneader, Drug discovery; A history. (Wiley, 2005), p. 356

Het eerste chemische koolteer derivaat dat furore maakte als industrieel product was phenol, acidum carbolicum of carbolzuur ('carbol' in de volksmond), dat eerst als reinigingsmiddel en later desinfectans bekendheid kreeg in de agrarische sector, het huishouden, de geneeskunde en farmacie (zie figuur 3).⁵ De Engelse chirurg Joseph Lister staat symbool voor de triomf van de antiseptische wondbehandeling met behulp van carbolzuur. De mortaliteit na chirurgisch ingrijpen nam zichtbaar af en in combinatie met de succesvolle introductie van de organische narcosemiddelen ether en chloroform resulteerde dit in de groei en bloei van de chirurgie in de ziekenhuisgeneeskunde. Parallel hieraan explodeerde de vraag naar bovengenoemde koolteerdestillatieproducten, die als schoonmaakmiddelen breed ingang vonden in een samenleving waarin hygiëne bovenaan de maatschappelijke agenda kwam te staan.⁶

Ook in Nederland werden teer- en ammoniakfabrieken opgericht in Amsterdam en Utrecht. Volgens chemiehistoricus Harry Snelders leverden deze bedrijven de verschillende destillatiefracties zoals de lichte teerolie (benzeen), de zwaardere carbololie (phenol) en de zware anthraceenolie aan de Duitse kleurstofindustrie, die rond 1860 opgang maakte na de ontdekking van de synthese van de anilinekleurstoffen zoals mauvine (1856), fuchsine (1858) en alizarine (1867).⁷



Fig. 3 Negentiende eeuwse fles met carbolzuur van het farmaceutisch bedrijf E. Schering gevestigd in Berlijn

⁵ Nederlandsche Pharmacopee, Derde uitgave ('SGravenhagen, Ter Algemeene Landsdrukkerij, 1889), p. 167.

⁶ B.J. Stokvis, Voordrachten over Geneesmiddelleer; Eerste Deel:Inleiding. Algemene Geneesmiddelleer. Parasitica. (Haarlem, De Erven F. Bohn, 1906), 331-349.

⁷De Utrechtse Asphaltfabriek verkocht het residu dat na de destillatie overbleef als pek of teerasfalt; H.A.M. Snelders, De geschiedenis van de scheikunde in Nederland; Van alchemie tot chemie en chemische industrie rond 1900. (Delftse Universitaire Pers, 1993), 164.

Apothekers en chemici leggen de basis voor de chemisch farmaceutische industrie

Scheikundigen mogen dan het primaat hebben op de start van de koolteer- en kleurstoffenindustrie maar het waren de apothekers die begin 19^e eeuw de piketpaaltjes sloegen voor de farmaceutische industrie. Apothekers herkenden en erkenden al de toepassingsgerichte mogelijkheden van de nieuwe zuurstofscheikunde van de Fransman Antoine Lavoisier (1743-1794). De farmaceutische beroepsgroep hield zich beroepshalve van oudsher bezig met het manipuleren van chemische, dierlijke en plantaardige substanties. Duitse en Franse apothekers speelden een hoofdrol bij het tot bloei brengen van het nieuwe onderzoeksterrein van de alkaloid-chemie. Zij legden zich in eerste instantie toe op de isolatie en chemische analyse en vervolgens op de bereiding van zuivere grondstoffen, de alkaloiden. Hiertoe behoren onder meer de opiaten (o.a. morfine), kinine en coffeïne. Een nieuwe generatie chemisch zuivere geneesmiddelen maakte haar entree op de geneesmiddelmarkt. Met de grootschalige bereiding van alkaloiden door apothekers werd de basis gelegd voor de Duitse (E. Merck, Darmstadt, E. Schering, Berlijn en C.F. Boehringer, Mannheim), Franse (Poulenc, Parijs) en de Zwitserse farmaceutische industrie (Hoffman, Basel). De levering van farmaceutische grondstoffen en de halffabrikaten bereiding (defectuur) werd in toenemende mate overgenomen door het farmaceutisch grootbedrijf: in de vorm van de apotheker-groothandelaar dan wel de expanderende farmaceutische productiebedrijven die zich richten op de grootschalige bereiding en verkoop van chemicaliën en geneesmiddelen. De aanpalende innovaties in de organische scheikunde en op het gebied van grootschalige geneesmiddelbereiding, toedieningsvormen (o.a. injectiespuit) en marketing luidde een nieuw tijdperk in waarin het geneesmiddel een grensoverschrijdend handelsartikel werd.⁸

Met de fabrieksmatige productie van verpakte standaardpreparaten met enkelvoudige stoffen of mengsels van bekende geneesmiddelen, de zogenaamde specialités of patentmiddelen, bood de farmaceutische industrie een concurrerend alternatief voor de ambachtelijk bereide geneesmiddelen in de apotheek die varieerden in kwaliteit en kostprijs. De nieuwe mogelijkheden op het terrein van

⁸Pieters T. (2004) Historische trajecten in de farmacie; Medicijnen tussen confectie en maatwerk. Hilversum: Uitgeverij Verloren. (ISBN 9789065508423), 1: M. Weatherall, In search of a cure (Oxford University Press, 1990), pp. 16-17.

reclame in de snel groeiende lekenpers maakten het mogelijk om deze verpakte geneesmiddelen onder een fraaie - vanaf 1881 gepatenteerde - naam in alle toonaarden aan te prijzen. Deze nieuwe ontwikkelingen op het gebied van productie, distributie en communicatie van geneesmiddelen hebben samen met een groeiende consumentenvraag naar specialités een aanjagend effect gehad op de ontwikkeling van nieuwe generaties van organische geneesmiddelen.⁹

De Amerikaanse economisch historicus Jonathan Liebenau heeft op overtuigende wijze laten zien dat, de belangrijkste reden voor de Duitse kleurstofbedrijven zoals Bayer, Farbwerke Hoechst en BASF (Badense Aniline en Soda Fabriek) om zich op de geneesmiddelmarkt te begeven en te investeren in geneesmiddelenonderzoek en ontwikkeling, de scherpe daling in de prijzen van synthetische kleurstoffen is in de jaren 1880.¹⁰ Alle drie de bedrijven waren naarstig op zoek naar productdiversificatie en gaven hun chemici de opdracht om bij de universiteiten te speuren naar nieuwe organisch chemische verbindingen met commercieel aantrekkelijke toepassingsmogelijkheden. Bij de kleurstoffen was men erin geslaagd om de natuurlijke kleurstoffen te vervangen door goedkopere synthetische analogen en de vraag was of dat ook bij andere natuurlijke producten met economische waarde mogelijk was. Een van de producten die daarbij in beeld kwam was het koortswerende middel en alkaloïde, kinine afkomstig van de kinaboom.¹¹

Verschillende universitaire onderzoeksgroepen in Duitsland hielden zich bezig met alkaloidenchemie en deden pogingen om economisch beloftevolle synthetische analogen te ontwikkelen van de alkaloiden kinine, morfine en atropine op basis van de goedkope aromatische basisstoffen fenol en aniline. In het voormalig laboratorium van de grondlegger van toegepaste scheikunde, Justus von Liebig (1803-1873), aan de Ludwig-Maximilian-universiteit te München moedigde de organisch chemicus Adolf von Baeyer (1835-1917) zijn leerlingen aan de organische chemie te verbinden met de alkaloid-chemie en daarmee nieuwe toepassingsgebieden open te leggen.

⁹ Roersch van der Hoogte A. Pieters T. (2010) Advertenties voor hypnotica en sedativa in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1900-1940: Historische veranderingen in de vorm en inhoud van een informatiebron voor artsen. *Studium* 4; 139-154.

¹⁰ Liebenau, J. *Medical Science and Medical Industry*. (Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1987)

¹¹ Roersch van der Hoogte A, Pieters T. Science in the service of colonial agro-industrialism: the case of cinchona cultivation in the Dutch and British East Indies, 1852-1900. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical science*. 2014 Sep;47 Pt A:12-22. Available from: 10.1016/j.shpsc.2014.05.019

Emil Fischer (1852-1919) en Ludwig Knorr (1859-1921) verhuisden naar de Friedrich-Alexander universiteit van Erlangen en namen de uitdaging aan om kinine analogen te maken. Overigens zonder de precieze chemische structuur van kinine te kennen. Analogieredeneringen tussen veronderstelde overeenkomsten in molecuulformule, het type van chemische verbindingen en de daarmee samenhangende farmacologische en fysiologische werking lagen aan de basis van het onderzoekswerk.¹²

Uitgaande van de door Knorr uitgewerkte quinoline synthese –zwavelzuur plus anilide verbinding– werden snel achter elkaar een oxyquinoline-derivaat (1883) en pyrazolon derivaat (1884) gesynthetiseerd. Fischer en Knorr vroegen hun academische collega bij de afdeling farmacologie, de arts-onderzoeker Wilhelm Filehne (1844-1925) om de stoffen op hun koortsverlagende werking te onderzoeken. Filehne bevestigde de krachtige antipyretisch maar ook analgetische werking, waarna beide stoffen via de bevriende Hoechst chemicus Eduard Vongerichten (1852-1930) als nieuwe geneesmiddelgroep van ‘kunstmatige alkaloiden’ en antipyretica in de etalage van de Frankfurtse kleurstoffenfabrikant Farbwerke Hoechst AG (Hoechst) werden gezet onder respectievelijk de naam Kairin® en Antipyrine®.¹³

Hoechst ging er vanuit dat de aanwezige industriële chemische ‘know-how’ zonder meer toepasbaar was op de ontwikkeling en productie van geneesmiddelen. De opschaling van laboratorium naar fabrieksproductie bleek echter lastiger dan verwacht en vereiste extra investeringen. Bij de medische toepassing bleek de chemische zuiverheid van het eindproduct nog veel belangrijker dan bij de kleurstoffen. Hoogwaardige analytisch chemische en technische expertise was een vereiste om de productieproblemen op te lossen. Extra universitair geschoolde chemici werden in dienst genomen. Ook zagen bedrijven als Hoechst meteen de noodzaak om allianties aan te gaan met medische onderzoekscentra om de benodigde aanvullende farmacologische en medische kennis te verwerven, maar ook om toegang te krijgen tot de medische markt. In samenhang hiermee werd onder meer onderzoeksgeld beschikbaar gesteld aan het Robert Koch Instituut in Berlijn om therapeutische

¹² https://de.wikipedia.org/wiki/Adolf_von_Baeyer (geraadpleegd 01-09-2015)

¹³ Rinsema, T.J. De natuur voorbij; Het begin van de productie van synthetische geneesmiddelen. (Meppel (Thesis), 2000) 53-75.

toepassingen te ontwikkelen tegen infectieziekten. Deze investering leverde Hoechst de kennis om zich als marktleider te profileren op het commercieel beloftevolle gebied van antitoxine sera tegen difterie, tetanus en andere levensbedreigende infectieziekten (zie figuur 4) . Deze zogenaamde serumtherapie zou tot ver in de jaren 1930 populair blijven bij artsen in de strijd tegen microben. De ontwikkeling van serumproducten in samenwerking met onderzoekers van het Robert Koch instituut vormde het begin van een langdurige samenwerking tussen Hoechst en de buitengewoon innovatieve en productieve medisch onderzoeker Paul Ehrlich (1854-1915).¹⁴



Fig. 4. Remedia “Hoechst” was de wetenschappelijke informatiedienst van het chemisch farmaceutische bedrijf Hoechst.



Fig 4. 19^e eeuwse Phenacetine verpakking van Bayer

¹⁴ Ibid; Chandler AD. Shaping the industrial century. (Cambridge, Harvard University Press, 2005), 117; Cramer T. (2015) Building the “world’s pharmacy”; the rise of the German pharmaceutical industry, 1871-1914. Business History Review, 89: 43-73: 69-71.

De introductie van Antipyrine door Hoechst als modern alternatief voor kinine was een doorslaand succes. Dit ontging ook de andere Duitse kleurstofbedrijven niet. De leidinggevende chemicus bij Bayer, Carl Duisberg (1861-1935), was er van overtuigd dat Bayer net als Hoechst alle mogelijkheden had om zich te ontwikkelen tot geneesmiddelproducent. Maar Duisberg zag vooralsnog weinig in het navolgen van de synthese van ingewikkelde kinineachtige ringvormige basen. Pas nadat in 1886 bekend werd dat ook een eenvoudiger aromatische stof als acetanilide antipyretische werking had en als antifebrine in de markt werd gezet door een klein maar snelgroeiend bedrijfje Kalle en Co in Frankfurt, ging Duisberg tot actie over.

De bedrijfsmatige uitdaging voor Bayer was het te gelden maken van het voornaamste afvalproduct van de kleurstofproductie; para-nitrofenol. Duisberg vroeg de chemicus Oskar Hinsberg (1857-1939) om uitgaande van deze afvalstof een acetanilide analoog en concurrerend antipyreticum te synthetiseren. Het resultaat van Hinsberg's werk waren de para-aminofenol verbindingen acetfenitidine en acetylamino-fenol. In navolging van Hoechst werden beide verbindingen voor nader farmacologisch onderzoek naar de universiteit van Freiburg gestuurd. De uitkomst hiervan klonk als muziek in de oren van Duisberg. De antipyretische werking was niet alleen veel krachtiger maar ook rapporteerden de onderzoekers dat deze nieuwe chemische stoffen minder toxisch waren dan acetanilide bij dierproeven en klinische proefnemingen. Acetfenitidine werd in 1887 onder de merknaam Phenacetine als concurrerend niet-toxisch en veilig antipyretisch spécialité op de markt gebracht (zie figuur 4).¹⁵ Met behulp van reclame in kranten en medische tijdschriften stimuleerde Bayer de verkoop, die een beloftevolle groeicurve vertoonde. Men kreeg de smaak te pakken en ging hard aan de slag om patenten te verwerven op andere bij universiteiten ontwikkelde chemische verbindingen met aantoonbare therapeutische werking. Dit resulteerde in nieuwe Bayerproducten zoals de kalmeringsmiddelen Sulfonal® en Veronal® en het desinfectiemiddel Aristol®.¹⁶

Daar waar Hoechst en BASF de wetenschappelijke kennis en expertise op het gebied van

¹⁵Acetylamino-fenol liet men op de plank liggen en werd 'definitief' opgeborgen in het archief in 1892 toen de farmacoloog von Mehring meldde dat de stof nierintoxicatie veroorzaakte. In de jaren vijftig van de twintigste eeuw werd het molecuul uit de vergetelheid gehaald en als Paracetamol® succesvol in de markt gezet.

¹⁶ Ibid, 141-81; W. Sneader, Drug discovery; A history. (Wiley, 2005), p. 439; Pieters T. (2004) Historische trajecten in de farmacie; Medicijnen tussen confectie en maatwerk. Hilversum: Uitgeverij Verloren. (ISBN 9789065508423), 15.

geneesmiddelontwikkeling vooral bij externe deskundigen (chemici en farmacologen) bij universiteiten en onderzoeksinstituten bleven zoeken na de eeuwwisseling, ging Duisberg bij Bayer voor een tweesporen beleid. Duisberg haalde de banden met de Duitse universiteiten verder aan en creëerde tegelijkertijd een interne onderzoeks- en ontwikkelingsstructuur, waarin in eerste instantie nog research en productie door elkaar liepen, maar in 1897 werd een apart wetenschappelijk laboratorium naast de productiehallen gebouwd. In dit laboratorium vond niet alleen chemische synthese plaats maar ook farmaceutisch en farmacologisch onderzoek onder leiding van de Duits-Joodse chemicus Arthur Eichengrün (1867-1949) en de farmacoloog Heinrich Dreser (1860-1924). Ook werd in navolging van het succesvolle alkaloiden-geneesmiddel bedrijf Merck een wetenschappelijke afdeling bij Bayer opgezet. Deze afdeling hield zich bezig met medisch verantwoorde reclame en het organiseren van klinische experimenten met nieuwe producten bij artsen in ziekenhuizen en privé-klinieken verspreid over heel Duitsland. Het door Felix Hoffman (1868-1946) gesynthetiseerde acetylsalicylzuur en onder de naam Aspirine® op de markt gebrachte geneesmiddel was het eerste geheel in eigen huis ontwikkelde product.¹⁷

In 1899 rapporteert het *Pharmaceutisch Weekblad* voor het eerst over het nieuwe geneesmiddel Aspirine®: “een verbinding verkregen door inwerking van azijnzuuranhydride op salicylzuur” met als indicatie ‘gewrichtsrheumatisme’.¹⁸ Bayer positioneerde Aspirine als specialité en beloftevolle vervanger van salicylzuur (acidum salicylicum), dat berucht was vanwege bijwerkingen als ernstige maagirritatie, braken en hartverzwakking.

De reclamecampagne werd vanaf het begin groots aangepakt met aspirine niet alleen in poedervorm maar ook in de veel beter verkoopbare tabletvorm. Daarbij werd het instrument van indicatieverbreding niet geschuwd: van simpele hoofdpijn, kiespijn, koorts en griep, en

¹⁷ Rinsema TJ. (2001) Aspirine: De ontdekking van een wereldmiddel. *Geschiedenis der Geneeskunde* 7 (6) 356-360.

¹⁸ DVD *Pharmaceutisch Weekblad 1864-2000, 1899*. (geraadpleegd, 16-01-2014)

milde tot en met ernstige reuma.¹⁹ Binnen tien jaar groeide Aspirine uit tot het succesnummer van Bayer, een wereldmerk was geboren. In *De Telegraaf* van 11 april 1910 kunnen we lezen hoe “aspirine bijgenaamd acetylsalicylzuur in het zenith van zijn roem staat, en iedere medicus weet het middel als een der gloriën der pharmacotherapie te waarderen”. Maar de populariteit van de aspirinebuisjes had een schaduwzijde, zo leren we. “Het schijnen vooral dames, jonge en oude, te zijn, die zich ware ‘aspirinophagen’ betoonen” en bij iedere klacht een aspirientje nemen.²⁰ Onder meer de volgende bijwerkingen werden gemeld: huidaandoeningen, slecht zien, deliria, neus-, baarmoeder-, en nierbloedingen, en bij zwangeren een abortus.²¹

Voor de Duitse chemisch-farmaceutische industrie bevestigde het succes van Aspirine de wetenschap dat merkgeneesmiddelen of specialités veel winstgevender waren dan chemische en/of farmaceutische bulkproducten. De hoge winstmarges rechtvaardigden voortgaande investeringen in geneesmiddelontwikkeling.²²

¹⁹ Pieters T. Toverbal met venijn: De vele gedaanten van aspirine. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2014 Apr 4;149(14):46-47.

²⁰ Anoniem (“Med. Weekbl”) Misbruik van aspirine. *De Telegraaf* 11-04-1910 (Delpher, geraadpleegd 16-01-2014)

²¹ Begin jaren zestig ontdekt maar pas in de jaren tachtig erkend zou daar het relatief zeldzame, potentieel dodelijke syndroom van Rey nog aan toegevoegd worden; https://nl.wikipedia.org/wiki/Syndroom_van_Reye (Geraadpleegd 06-09-2015)

²² Cramer T. (2015) Building the “world’s pharmacy”; the rise of the German pharmaceutical industry, 1871-1914. *Business History Review*, 89: 43-73: 59-60.

Naar een nieuw model van geneesmiddelontwikkeling: screenen op basis van het concept van chemotherapie

Terwijl de aspirine zegetocht haar beslag krijgt gaat in september 1906 de Duits-Joodse medisch onderzoeker Paul Ehrlich (1854-1915) in zijn met private-gelden gefinancierde en naar de laatste stand van de wetenschap ingerichte therapeutisch onderzoeksinstituut, het George Speyer Haus in Frankfurt, naarstig op zoek naar kleurstofverbindingen met een antimicrobiële werking (zie figuur 5). Hij gaat daarbij de internationale concurrentie aan met onderzoeksgroepen in Frankrijk, Engeland en Amerika. De basis voor zijn chemotherapeutische werk heeft Ehrlich gelegd tijdens zijn promotieonderzoek naar het kleuren van weefsels met synthetische kleurstoffen in de jaren 1870 en zijn aansluitende bacteriologische onderzoek in het Berlijnse laboratorium van de Duitse ‘bacteriën jager’ Robert Koch (1843-1910).²³

De kleurstof methyleenblauw is voor Ehrlich belangrijk geweest in de ontwikkeling van zijn ideeën over het concept chemotherapie, dat hij duidde met de uitdrukkingen “*corpora non agunt nisi fixata*” (zonder binding hebben stoffen geen effect) en “*therapia sterilans magna*” (een therapie die alle ziektepathogenen dood).²⁴ De optimale chemische verbindingen zouden volgens Ehrlich als eigenschap een sterk parasitotropisme (hoge pathogeen specificiteit) en zwak organotropisme (lage toxiciteit in het lichaam) hebben. Methyleenblauw bleek vooral een goede kleurstof voor bacteriën en had ook een specifieke affiniteit voor zenuwcellen. Deze selectieve affiniteit dacht hij vervolgens ook in therapeutische zin te kunnen beproeven. Hij probeerde onder meer methyleenblauw uit op malaria maar ook bij patiënten met zenuwpijnen, naar analogie van de verwante chinoline verbindingen die Hoechst ook maakte. Dit vervolgonderzoek leverde weinig op, maar Ehrlich leerde wel het belang te

²³De weduwe van de Joodse Bankier George Speyer is de hoofdsponsor met 1.000.000 mark en aanvullend slaagt Paul Ehrlich erin om geld te krijgen van de Rockefeller Foundation: W. Sneader, Drug discovery; A history. (Wiley, 2005), 50.

²⁴“Now, gentlemen, I may perhaps take the liberty of giving you an insight into the workshop of chemiotherapeutic research. The whole area is governed by a simple –I might say even a natural– principle. If the law is true in chemistry that *Corpora non agunt nisi liquida* then for chemotherapy the principle is true that *Corpora non agunt nisi fixata*. When applied to the special case in point this means that parasites are only killed by those materials to which they have a certain relationship, by means of which they are fixed by them. I call such substances parasitotropic.” ; Ehrlich P. 1913’Address in pathology, on chemotherapy. BMJ 2746: 353-359, p. 354

onderkennen van diermodellen waarin transmissie van het pathogene agens mogelijk was. Zonder geschikt diermodel bleek het buitengewoon lastig om uitspraken te doen over de therapeutische toepasbaarheid van een stof.²⁵

Het serum en anti-toxine onderzoek legde vervolgens in de jaren 1890 een beslag op Ehrlich. Pas na de eeuwwisseling met de verhuizing naar een eigen experimenteel therapeutisch instituut in Frankfurt pakte hij zijn oude liefde weer op. Een nieuwe generatie van tot de benzopurpurine reeks behorende kleurstoffen, de azokleurstoffen, die de bevriende Duits-Joodse chemicus en mede-eigenaar van het snelgroeiende Frankfurtse kleurstoffenbedrijf Leopold Cassella & Co (Cassella), Arthur (von) Weinberg (1860-1943), voor hem liet synthetiseren door zijn bedrijfschemici met het doel productdiversificatie richting geneesmiddelenmarkt, eiste zijn aandacht op.²⁶ De rode diazokleurstof had zijn bijzondere aandacht vanwege de bijzondere affiniteit voor de parasiet van de slaapziekte; trypanosoma gambiense. De naam Trypaan rood verwijst naar de door Ehrlich en zijn Japanse onderzoeksassistent Kyoshi Shiga (1871-1957) in 1904 ontdekte therapeutische werking bij de slaapziekte. Heel optimistisch stelden zij in hun publicatie de waarde van dit middel tegen deze tropische slaapziekte op een lijn met die van kinine bij malaria.²⁷

Maar de beloftevolle onderzoeksresultaten met trypaanrood waren nauwelijks wereldkundig gemaakt of de Canadese onderzoeker Wolferstan Thomas, werkzaam in de School of Tropical Medicine in Liverpool, claimde een geheel andere verbinding te hebben getest, waarin arseen chemisch aan aniline was gebonden, met een krachtigere werking tegen de slaapziekte.²⁸ Deze herontdekte organische arseenverbinding –in 1863 gesynthetiseerd door de eminente Franse chemicus Antoine Béchamp (1816-1908) – met de naam atoxyl, bleek echter ernstige bijwerkingen te hebben (o.a. blindheid). Ehrlich ging de uitdaging aan in 1906 om analoge organische arseenverbindingen te laten synthetiseren en screenen met het doel om de ratio tussen toxiciteit en effectiviteit zodanig te

²⁵ Lesch JE. The first miracle drugs. (Oxford University Press, 2007) pp. 17-19.

²⁶ Weinberg speelde een belangrijke rol bij het overhalen van Ehrlich om zijn onderzoek voort te zetten in Frankfurt. Greiling W. Im Banne der Medizin; Paul Ehrlich, Leben und Werk (Econ-verlag, 1954), pp. 112-115.

²⁷ Moore B. (1916) The history of organic compounds of arsenic in the treatment of protozoan diseases. BMJ, 2887: pp. 616-618.

²⁸ Breinl A. Todd JL. (1907) Atoxyl in the treatment of trypanosomiasis. BMJ, 2403: 132-134.

verbeteren, dat het chemotherapeutische ideaal van een Zauberkugel die specifiek aangrijpt op de receptor, het microorganisme, binnen handbereik kwam.²⁹ Zijn chemici stelden daarbij meteen vast dat de brutoformule van Béchamp niet klopte – i.p.v. $C_6H_5NH.AsO_2$ moest het volgens hen $C_6H_8AsNo_3$ zijn met veel meer mogelijkheden om chemische varianten te maken.

In zijn geheel nieuw gebouwde ‘George Speyer Haus’ instituut streefde Ehrlich er naar om chemici en medisch-onderzoekers nauw met elkaar te laten samenwerken en systematisch honderden nieuwe chemische verbindingen één voor één op antimicrobiële activiteit te laten testen in vitro én in vivo. Deze interdisciplinaire, geïntegreerde en toegepaste onderzoeksstrategie met de focus op chemische synthese, farmacologisch screenen en productontwikkeling in samenwerking met Cassella en Hoechst zou school maken – eerst in Duitsland binnen de bedrijfscontext van Bayer en IG Farben en na de tweede wereldoorlog ook in de internationale farmaceutische industrie – en de blauwdruk vormen voor een succesvol model van industriële innovatie in de twintigste eeuw.³⁰



Figuur 5. Originele laboratoriuminrichting in het George Speyer Haus

²⁹ Sörgel F. Bulitta J. Landesdorfer C. Keppler B. (2004) Vom farbstoff zum rezeptor: Paul Ehrlich und die Chemie. Nachrichten aus der Chemie. 52: 777-782. http://www.paul-ehrlich.de/Links/Nachr_ehrlich.pdf

³⁰ Strasser BJ. (2008) Magic bullets and wonder pills: making drugs and diseases in the twentieth century. Historical Studies in the Natural Sciences. 38: 303-312, p. 307; In 1904 gingen Cassella en Hoechst een fusie aan met behoud van eigen identiteit; https://de.wikipedia.org/wiki/Cassella_Farbwerke_Mainkur (geraadpleegd, 11-09-2015).

Het onderzoek was arbeidsintensief, tijdrovend en vereiste enorme toewijding en oplettendheid van zijn medewerkers en niet in de laatste plaats van Ehrlich zelf. Proefondervindelijk merkte zijn onderzoeksteam op dat arsenophenol-verbindingen die in vitro werkzaam waren, dat niet in vivo hoefden te zijn en omgekeerd door chemische reacties in het lichaam van proefdieren. Atoxyl was daar een mooi voorbeeld van. Alleen na omzetting in de lever was er sprake van antimicrobiële activiteit en omdat Ehrlich in eerste instantie zijn verbindingen alleen in vitro testte had hij de remmende werking van atoxyl op trypanosomen gemist en het nakijken gehad. Die les had hij gespiegeld. Ook was er door de jaren heen empirische ervaring opgedaan met het chemisch knutselen aan het benzeenbasismolecuul en met de verschillen in biologische activiteit tussen chemische verbindingen met verschillende zijketens. Ehrlich overlegde aan de hand van getekende structuurformules met zijn eigen chemici en de chemici bij Casalla over mogelijke aanpassingen aan het molecuul om de ratio parasitotropisme en organotropisme te optimaliseren. Daarmee werd in het George Speyer Haus de basis gelegd voor de latere ontwikkeling van het vakgebied van farmaceutische chemie.³¹

Toen Ehrlich in 1907 vernam dat de verwekker van syphilis een pathogeen was die hoogstwaarschijnlijk verwant was aan trypanosomen ging hij meteen op zoek naar een proefdiermodel om het effect van zijn organische arseenverbindingen op deze Spirochaeta Pallida te testen. In eerste instantie was hij daarbij afhankelijk van proefdieronderzoek elders. Pas begin 1909 lukte het Ehrlich, die een jaar eerder de nobelprijs had gekregen voor zijn immunologische werk, om een geschikt konijnenproefdier model te vinden en een onderzoeker met de expertise om dit model in zijn gerenommeerde instituut te implementeren: de door Shiga aanbevolen jonge Japanse medisch onderzoeker Sahachirō Hata (1873-1938). Hata ging meteen aan de slag om de meest veelbelovende van de honderden gesynthetiseerde arsenophenol verbindingen te testen. Na drie maanden intensief dierproef onderzoek bleek de verbinding met de laboratoriumcode 606, arsenophenylglycine (arsphenamine, het zou tot 2005 duren voordat consensus onder chemici werd bereikt over de structuurformule), de meeste activiteit tegen de verwekker van syphilis te vertonen. Ook in toxisch opzicht leek de verbinding 606 het minst belastend van alle beschikbare arsenophenol verbindingen.

³¹ Greiling W. Im Banne der Medizin; Paul Ehrlich, Leben und Werk (Econ-verlag, 1954), 141-145;

Terwijl de dierproeven nog in volle gang waren liet Ehrlich onmiddellijk Hoechst een patentaanvraag doen. Ook gaf hij zijn chemici opdracht om een opschaalbaar productieproces voor arsphenamine te ontwikkelen. Voor uitgebreide klinische testen waren aanzienlijke hoeveelheden arsphenamine van hoge zuiverheid nodig. Bij het organiseren van deze klinische experimenten maakte Ehrlich gebruik van zijn eigen netwerk van artsen en het uitgebreide netwerk van Hoechst. Duizenden gratis testmonsters 606 werden rondgestuurd in binnen- en buitenland met de verplichting om de klinische resultaten met het middel bij syfilis en verwante infectieziekten goed gedocumenteerd terug te sturen. Deze aanpak met het gratis uitzetten testmonsters zou school maken binnen de internationale farmaceutische industrie, die er alles aan deed om zich wetenschappelijk te profileren en om commitment te krijgen binnen de internationale medische gemeenschap.³²

Als de eerste beloftevolle resultaten in het voorjaar van 1910 door Ehrlich bekend gemaakt worden gaat het nieuws rondzingen dat er een nieuw wondermiddel –Zauberkuugel of miracle drug– tegen syfilis beschikbaar is.³³ Bij de lancering van het tot Salvarsan® (zie figuur 6) omgedoopte chemotherapeuticum tegen de veelvoorkomende geslachtsziekte syfilis liep het meteen storm. Hoechst moest de productie voortdurend opschalen om de vraag aan te kunnen, die niet leek te leiden onder de kritische geluiden over de effectiviteit en veiligheid van Salvarsan. Salvarsan en de wateroplosbare opvolger Neo-salvarsan® doorstonden de vergelijking met de bestaande kwikbehandelingen met vlag en wimpel.



Zie figuur 6. Italiaanse Salvarsan verpakking +/-

³² Ibid, 146-175; W. Sneader, *Drug discovery; A history*. (Wiley, 2005), 52-3; Roersch van der Hoogte A. Pieters T. (2010) Advertenties voor hypnotica en sedativa in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1900-1940: Historische veranderingen in de vorm en inhoud van een informatiebron voor artsen. *Studium* 4; 139-154.

³³ Schweitzer H. Ehrlich's chemotherapy—A new science (1910). *Science, New Series*, 32 (832): 809-823.

De ontwikkelingen bij Ehrlich en Hoechst werden op de voet gevolgd bij Bayer door Duisberg en zijn nieuwe hoofd van de onderzoekslaboratoria de jonge ambitieuze chemicus Heinrich Hörlein (1882-1954). Hörlein implementeert bij Bayer Ehrlich's organisatorische en inhoudelijke onderzoeksmodel waarbij op systematische wijze chemische verbindingen worden gesynthetiseerd en gescreend op farmacologische activiteit. Chemici en biomedische onderzoekers werken daarbij nauw samen in onderzoeks- en ontwikkelteams. Deze industriële innovatiestrategie blijft ook gehandhaafd na de fusie in 1925 van Bayer, Hoechst, Casella, Agfa en Kalle tot het beruchte Duitse industriële conglomeraat I.G. Farben. Dit zou in de jaren dertig onder de bezielende leiding van de patholoog en bacterioloog Gerhard Domagk (1895-1964) resulteren in de ontwikkeling van een nieuwe groep van chemotherapeutica, de sulfonamiden –met als eerste beroemde product Prontosil®. Hiermee kregen de serumproducten voor het eerste serieuze concurrentie en maakten geleidelijk plaats voor een nieuwe generatie synthetische antimicrobiële geneesmiddelen. Ook in dit geval ging het om een basis chemische verbinding die afgeleid was van een bepaald type kleurstoffen; de azobenzenen. Het p-aminobenzeensulfonamide of sulfanilamide vertegenwoordigde de actieve kern in alle sulfonamiden en diende als uitgangspunt voor de synthese en screening van derivaten met een grotere antimicrobiële werking en met een zo gunstig mogelijk bijwerkingenprofiel.³⁴

Na de Tweede Wereldoorlog vond het Duitse research & development model brede ingang in de internationale farmaceutische industrie. Dit leverde een hausse aan nieuwe grensverleggende geneesmiddelen op in de jaren vijftig en zestig; onder meer corticosteroïden, psychofarmaca, diuretica, bètablokkers en antibiotica. Tegelijkertijd verschoof het accent in het geneesmiddelonderzoek van een chemisch-fysiologische 'systeembenadering' naar een meer biochemisch georiënteerde moleculaire benadering. De uitdaging voor een nieuwe naoorlogse generatie van chemici en farmacologen vormde het verwerven van meer inzicht in de relatie tussen chemische structuur en werking van een geneesmiddel. Nederland en België speelden een prominente rol in de verdere ontwikkeling van het internationaal snel groeiende vakgebied van farmaceutische chemie. Ehrlich's wetenschappelijke

³⁴ Lesch JE. The first miracle drugs; How the sulfa drugs transformed medicine. (Oxford University Press, 2007), pp. 40-51

erfenis kwam heel toepasselijk in handen van wetenschappers met een hybride opleidingsachtergrond als chemicus, farmacoloog en medicus. Dit was zowel het geval bij de oprichter van Janssen Pharmaceutica, Paul Janssen (1926-2003) als bij de Nederlandse hoogleraar farmacologie Everardus Ariëns (1918-2005). Beiden jongleerden op hun eigen wijze met chemische structuren en dosiswerkingsrelaties.³⁵

³⁵ Ariëns EJ. (1956) Pharmacologie. Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de Pharmacologie aan de R.K. Universiteit te Nijmegen op donderdag 6 juli. p. 19; https://nl.wikipedia.org/wiki/Paul_Janssen_%28farmacoloog%29 (geraadpleegd 12-09-2015).