Zur Entdeckungsgeschichte des Penicillin V in Kundl (Tirol)

Von Ernst Brandl

Am 17. November 1951 begann Ernst Brandl die Versuchsreihe, die nach wenigen Wochen zur unerwarteten Entdeckung des ersten oral anwendbaren Penicillin führte.

Erst spät in der Geschichte der Medizin hat man die Bakterien als Erreger von Infektionskrankheiten erkannt. Und lange schien es rätselhaft, weshalb nicht jeder befallene Wirtsorganismus auch krank wurde; denn über körpereigene Abwehrmechanismen und Immunreaktionen wußte man damals noch kaum etwas.

So war man in den frühen Stadien des Kampfes gegen Infektionskrankheiten angewiesen auf das Ausprobieren von Substanzen aller Art und auf unsystematisch erzielte Zufallserfolge. Man behandelte schon früh Malariakranke mit Chinarinden-Extrakten, man erreichte Teilerfolge gegen die Syphilis mit Quecksilberpräparaten und bekämpfte die Ruhr mit Ipecacuanha.

Die medizinische Bakteriologie wurde dann in den Jahren 1876/77 durch die Arbeiten von Robert Koch, Louis Pasteur und J. F. Joubert begründet. Doch erst im Jahre 1909 entdeckte Paul Ehrlich nach langen systematischen Versuchsreihen in Zusammenarbeit mit dem japanischen Wissenschaftler Hata das »Salvarsan«, eine synthetische Arsenverbindung. Es war das erste brauchbare Chemotherapeutikum.

Der nächste große Durchbruch im Kampf gegen die Infektionskrankheiten gelang mit der Entdeckung der antibakteriellen Wirkung von Sulfonamiden. Vor allem die Sepsis, hervorgerufen durch Streptokokken oder Staphylokokken, konnte jetzt durch das von Domagk 1935 entdeckte »Prontosil«, einen synthetischen Azofarbstoff, erfolgreich behandelt werden.

Als Alexander Fleming 1928 die Entdeckung machte, daß ein Schimmelpilz vom Stamm »Penicillium notatum« offensichtlich bakterizide Eigenschaften hatte, versuchte er, den Wirkstoff zu isolieren. Lange Versuchsreihen mit den verschiedensten Bakterienkulturen brachten die Gewißheit, daß es sich um eine hochwirksame Substanz mit hervorragenden antibakteriellen Eigenschaften handeln mußte.

Nur gelang es ihm nicht, diese Substanz zu isolieren, was erst klinische Experimente ermöglicht hätte. Auch die Forscher des Oxford-Kreises, unter ihnen Florey und Chain, brauchten zehn Jahre später noch viel Geduld, bis sie eine ausreichende Menge Penicillin für die erste klinische Erprobung in Händen hielten.

Es war daher wichtig, die Pilzkulturen in großem Umfang zu züchten. Deshalb griffen die beiden Forscher auf die Erfahrungen der allgemeinen Fermentationstechnologie in den USA zurück und konnten dadurch die Ausbeute an Penicillin bald erheblich steigern. Mit neuen, ertragreicheren Mutanten des »Penicillium chrysogenum« und neuen Aufarbeitungsverfahren konnte bis 1945 eine halbwegs zufriedenstellende Produktion erreicht werden.

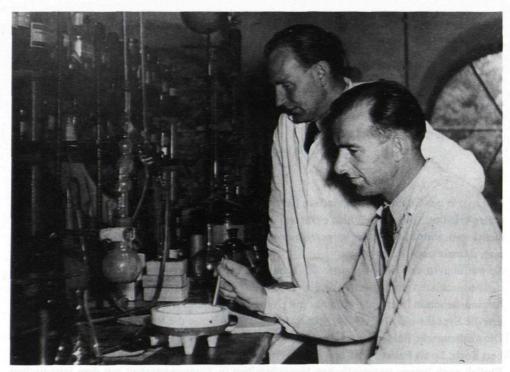


Abb. 1 Dr. Ernst Brandl (stehend), der Erfinder des Penicillin V und der an der Entwicklung des säurestabilen und damit auch oral anwendbaren Penicillin V maßgeblich beteiligte Dr. Hans Margreiter am Laborplatz

Die Entdeckung des Phenoxymethylpenicillins — des ersten oral anwendbaren Penicillins (Penicillin V) — ist ebenso wie sein Aufstieg zu einem auch heute noch weltweit eingesetzten Antibiotikum, ein für die Nachkriegsjahre charakteristisches Ereignis. Es brachte nicht nur die Rettung für unzählbare Kranke in aller Welt und für die vom Zusperren bedrohte kleine Firma »BIO-CHEMIE« im Unterinntaler Dorf Kundl, sondern öffnete der Chemotherapie auch das Tor in das weite fruchtbare Feld der Penicilline. Das Zusammentreffen von Personen, Hintergründen und Begleitumständen, die diesen Erfolg möglich machten, war wie bei vielen anderen bedeutenden Entdeckungen und Erfindungen viel mehr als ein Zufall, es war ein Geschenk des Himmels. Schauplatz der Ereignisse war der vom bayerischen Gutsherren Wolfgang von Hocholtingen 1495 in der Unterinntaler Gemeinde Kundl errichtete Alt-Haidische Ansitz Hocholtingen, der nach mehrmaligem Besitzerwechsel schließlich vom Adelsgeschlecht Plank erworben wurde. Bartlmä Plank eröffnete 1658 mit kaiserlichem Privileg in dem Schloß eine Brauerei. Zwischen 1831 und 1922 scheint als Besitzer die Familie Kirchler auf. Das in dieser Zeit hergestellte Bier hatte einen hervorragenden Ruf. 1927 gingen Schloß und Brauerei in das Eigentum der Österreichischen Brau AG Linz über. Mit Ende des 2. Weltkrieges mußte die Brauerei wegen Rohstoffmangels eingestellt werden. Die Erzeugung des Kundler Bieres erfolgte dann noch viele Jahre im Schwesterbetrieb in Innsbruck, dem ebenfalls zur Österr. Brau AG gehörenden Bürgerbräu. In Kundl verblieb noch weiterhin der Versand; den Mitarbeitern der Biochemie war mehrere Jahre der begünstigte Bezug von Kundler Bier möglich.

Die bei Kriegsende ursprünglich in Tirol einmarschierten Amerikaner wurden im Juli 1945 von französischen Truppen abgelöst. Beeindruckt von den vielen Bombenschäden und der wirtschaftlichen Not der Bevölkerung, bemühten sich die Besatzer unter General Béthouard um soziale und wirtschaftliche Verbesserungen. Zum französischen Offizierskorps gehörte auch Capt. Michel Rambaud, ein Chemiker, der sich während des Krieges mit der Möglichkeit der Herstellung von Penicillin befaßt hatte. Seine Idee war es, die leerstehenden Räume und Anlagen der Brauerei Kundl zu adaptieren mit dem Ziel, eine Penicillinproduktion aufzunehmen.

Penicillin war zu dieser Zeit ein sehr kostbares, schwer zugängliches Heilmittel, um das sich alle Welt bemühte. Know-how und Lizenzen befanden sich in anglo-amerikanischen Händen. Den Erwerb dieser Erzeugungsverfahren konnten sich nur begüterte Firmen bzw. Länder leisten. Dem kleinen, kapitalarmen Österreich mit seiner darniederliegenden Industrie war dieser Weg versperrt. So war es verständlich, daß sich das Vorstandsmitglied der Brau AG Dr. Hermann Auer in Innsbruck für die Idee des franz. Hauptmannes begeisterte, und es gelang ihm, das Entscheidungsgremium in Linz von der Sinnhaftigkeit der Errichtung einer Penicillinproduktion zur Versorgung der österr. Bevölkerung zu überzeugen. Im Mai 1946 wurde die »Biochemie Ges. m. b. H.« gegründet, mit dem Auftrag, Werksanlagen der ehemaligen Brauerei Kundl zur Entwicklung und Herstellung von Penicillin zu nutzen.

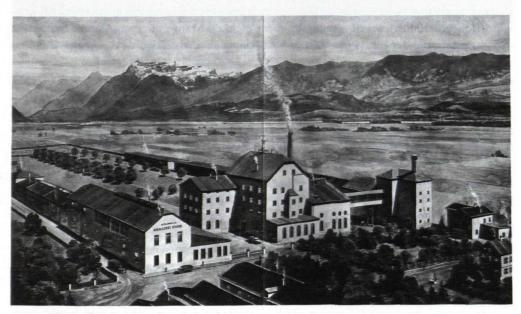


Abb. 2 Aus den historisch gewachsenen Anlagen der Brauerei Kundl (Gemälde aus dem Jahr 1940) entstand nach 1946 das pharmazeutische Industrieunternehmen BIOCHEMIE

Hauptmann Rambaud hatte inzwischen abgerüstet und in Paris die Firma S.A.P.P.P. (Societé Anonyme de Production Produits Pharmaceutique) ins Leben gerufen, mit der ein Übereinkommen geschlossen wurde, daß die französische Seite Know-how, Material und Einrichtungen zur Verfügung stellen sollte. Bedingung war, nicht nur den österreichischen, sondern auch den französischen Markt mit Penicillin zu versorgen.

Am 24. September 1946 wurde die Biochemie Ges. m. b. H. mit dem Sitz in Innsbruck ins Handelsregister eingetragen. Das Stammkapital betrug öS 500.000.—.

In einem behelfsmäßig eingerichteten Labor im Bürgerbräu Innsbruck wurde mit den ersten Versuchen begonnen. Noch bis 1955 existierte ein kaufmännisches Büro in Innsbruck und bereits ab 1949 ein solches in Wien.

Inzwischen wurden in den Räumen der Brauerei Kundl die notwendigen Adaptierungsarbeiten vorgenommen. Zum Glück ahnte niemand die enormen Schwierigkeiten dieses Unterfangens. Vielen Unternehmen in anderen Ländern gelang nicht, was die Biochemie schaffte: Den Einstieg aus eigener Kraft, ohne fremde Lizenzen, in die Penicillinproduktion. Maßgeblichen Anteil an dieser Pionierleistung hatten die Herren Stöger, Ahlgrimm, Bartenstein und König als Mitglieder der Geschäftsführung sowie Dr. Richard Brunner, Chemiker und Gärungsfachmann, für das chemische und Dr. Stefan Kropacsy für das biologische Arbeitsgebiet.

Da Fachkräfte kaum zu finden waren, mußten die meisten Mitarbeiter erst eingeschult werden. Geldmangel, Rohstoffmangel und Gerätemangel waren die ständigen Begleiter, die Organisationstalent, Kreativität und letzten Einsatz von jedem einzelnen verlangten.

Das üblicherweise als Stickstoffquelle für den Penicillin produzierenden Pilz verwendete Maisquellwasser war nicht vorhanden; so kam man auf die Idee, die beim Bierbrauen anfallende Hefe zu autolysieren (Autolyse = Selbstauflösung) und dieses Produkt dem Pilz anzubieten. Als Kohlenstoffquelle wurde Molke eingesetzt, die aber gleichfalls Mangelware war. Für die Extraktion des Penicillins, das der Pilz in die wäßrige Nährlösung abscheidet, wurde eigens eine Butanolgärung eingerichtet, um ein geeignetes organisches Lösungsmittel in die Hand zu bekommen. Zum besseren Verständnis nachfolgend eine kurze Beschreibung der Penicillinherstellung: Die Produktion des Penicillins erfolgt in zylindrischen Rührgefäßen aus Stahl (Fermenter), die mit Heizschlangen, Doppelmantel und einem Rührwerk ausgerüstet sind. Bei einem Volumen von z. B. 150 m³ benötigt der Rührmotor eine Leistung von ca. 1000 PS. (Von solch gewaltigen Anlagen wagte man damals nicht einmal zu träumen!)

Diese Fermenter werden mit einer für das Wachstum und die Produktivität des Pilzes geeigneten Nährlösung gefüllt, dann etwa eine Stunde lang bei 120 Grad Celsius unter Druck sterilisiert (keimfrei gemacht). Nach dem Abkühlen wird eine Suspension (Aufschwemmung) von Sporen (Fortpflanzungszellen) des Penicillin produzierenden Pilzes zugesetzt. Danach beginnt unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von 24 Grad C und unter ständigem Rühren und Einblasen von keimfrei filtrierter Luft die Fermentation: Die Sporen keimen aus und es entsteht ein Brei aus Pilzfäden (Mycel), die das Penicillin bilden und in die umgebende wässerige Nährlösung abscheiden. Nach ca. einer Woche wird geerntet, d. h. das Pilzmycel wird abfiltriert (gegebenenfalls zu einem Düngemittel verarbeitet) und aus dem Filtrat wird mit Hilfe von Extraktionsmaschinen unter Benutzung organischer Lösungsmittel, wie Butylacetat, das Penicillin extrahiert und dann wieder in eine wässerige Phase übergeführt. Dieser Vorgang wird unter ständiger

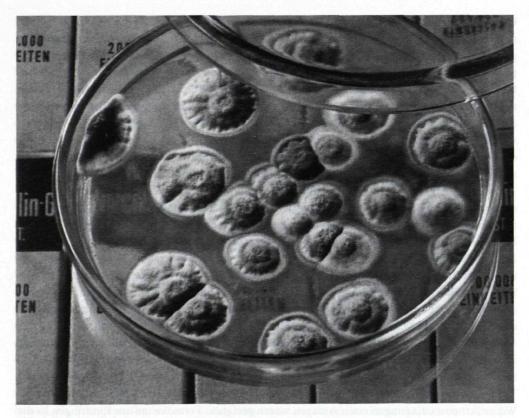


Abb. 3 Penicillin-Kultur

Volumsreduktion mehrmals wiederholt, bis das Penicillin in einer reinen, konzentrierten Lösung vorliegt, aus der dann das gewünschte Endprodukt in fester Form isoliert und schließlich — immer unter Einhaltung steriler Bedingungen — zum verkaufsfertigen Präparat verarbeitet wird.

Dank der Hilfe der französischen Besatzungsmacht hatte man Zugang zu verschiedenen notwendigen Behelfsmitteln. So dienten z. B. Behälter für die V-2-Raketen der deutschen Wehrmacht, die in einem Bergwerksstollen im nahe gelegenen Schwaz aufgefunden wurden, als Rührgefäße. Zur Belüftung der Versuchsgefäße wurden Maibach-Motoren aus Tigerpanzern nach entsprechendem Umbau als Luftkompressoren eingesetzt. Die Antriebe für die Berührung der Fermenter stammten aus ehemaligen deutschen U-Booten. Rohrleitungen kamen aus dem zerbombten Café München in Innsbruck. Natürlich wurden auch die von der Brauerei übriggebliebenen, vielfach veralteten Einrichtungen und Geräte für den neuen Zweck adaptiert.

Ermöglicht wurde der Umbau und der erfolgreiche Einsatz dieser Geräte durch das Engagement des Betriebswerkstätten-Personals unter der Leitung des Mehrfachmeisters Ernst Winkler. Es war freilich eine schwere Belastung für das Laborpersonal, wenn neben den Versuchsarbeiten etwa die Sudpfannen usw. entfernt und die Räume neu gestaltet wurden.

Um die Phase der Vorbereitung und Einarbeitung finanziell zu überleben, wurden unter anderem Kosmetika und Christbaumschmuck hergestellt und verkauft; auch in Aluminiumschalen gezüchtete lebende Pilzoberflächenkulturen wurden produziert und unter dem Namen Peniciplast vertrieben; daneben begann man schließlich auch noch mit der Gewinnung des einfacher herzustellenden Antibiotikums Tyrothricin. Die Leistungsverbesserung des Penicillin produzierenden Pilzstammes, den Monsieur Rambaud besorgt hatte, war ebenso wie die Entwicklung des Fermentationsverfahrens mangels genauer Kenntnis der einschlägigen Fachliteratur ein schwieriges, zeitraubendes Unterfangen. Neben der wenig erfolgreichen Clifton-Methode, bei der Nährlösung über den Pilz rieselt, versuchte man das Oberflächenverfahren; hiezu benutzte man Glasflaschen und Benzinkanister, die mit Nahrlösung gefüllt und mit dem Pilz beimpft wurden. Das Ergebnis war wenig erfreulich, so daß man sich schließlich auf das Submersverfahren konzentrierte, bei dem in zylindrischen Behältern die Nährlösung mit Hilfe von Rührvorrichtungen bewegt und die zum Atmen des Pilzes erforderliche Luft eingeblasen wird.

Endlich war es soweit: Im Jahre 1948 verließen die ersten Ampullen mit dem damals noch gelbgefärbten Penicillin das Werk. Die Ampullen wurden vom werkseigenen Glasbläser hergestellt, und die Abfüllung erfolgte in zeitaufwendiger Weise händisch mittels Pipetten und unter Mitwirkung des engagierten Teams, vom Direktor bis zum Praktikanten. Besonders spannend waren auch die täglichen mikroskopischen Kontrollen der Fermenterproben, die über Wachstum und eventuelle unerwünschte Infektionen der Nährlösung durch einen fremden Mikroorganismus Aufschluß geben sollten. Vor allem bei der abendlichen Prüfung, die gegen 20 Uhr stattfand, versammelte sich eine Schar von Beobachtern, die hoffend und bangend dem Ergebnis der Untersuchungen entgegenfieberte. Sehr häufig lautete das Resultat: Infektion! Die Vernichtung des Tankinhaltes — und damit der Verlust von Material und Zeit — waren dann die Konsequenz. Weder Arbeitsbedingungen noch Anlagen waren geeignet, Fremdkeime am Eindringen in die



Abb. 4 Kollektion von Penicillin-V-Präparaten

Fermenter zu hindern. Die schädlichen Bakterien konnten, dank ihres rascheren Wachstums im Vergleich zum Penicillin bildenden Pilz, diesen überwuchern und dann mit Hilfe des in ihnen vorkommenden Enzyms Penicillinase das gebildete Penicillin zerstören.

Diese Situation ließ den ebenfalls im Team mitarbeitenden Ferialpraktikanten Ernst Brandl nicht zur Ruhe kommen. Er hatte sein Chemiestudium in Innsbruck bis zum Doktorandum abgeschlossen und war im Sommer 1949 als Praktikant in die BIOCHEMIE gekommen. Wenige Wochen später konnte sein Chef, Dr. St. Kropacsy, mit dem am Botanischen Institut in Innsbruck als Gastdozent tätigen Dr. Zobl ein biochemisch-mikrobiologisch orientiertes Dissertationsthema für Brandl vereinbaren, das beide Seiten interessierte. Als diese Arbeit im Sommer 1951 dem Ende zuging, bemühte sich Brandl u. a. um die Leistungsverbesserung des Penicillin bildenden Penicilliumpilzes (wobei besonders später manchmal recht abenteuerliche Wege beschritten wurden) und um die Realisierung seiner Idee, einen chemischen Inhibitor zu finden, der in der Lage sein sollte, den Penicillin zerstörenden Mikroorganismus, der immer wieder in die Fermenter eindrang, im Wachstum zu hemmen, ohne den Penicilliumpilz zu beeinflussen. So wurde in Vorversuchen auf festen und flüssigen Nährböden eine Reihe von Substanzen auf ihre potentielle Hemmwirkung gegenüber dem isolierten Infektionserreger getestet und schließlich mit dem Beta-Phenoxyäthanol, das sein Freund und Kollege Walter Kleiber bereits 1948 bei Versuchen zur Ermittlung der Hemmwirkung gegenüber verschiedenen Bakterien überprüft hatte, eine geeignet erscheinende Verbindung gefunden. Der entsprechende Verträglichkeitsversuch gegenüber dem Penicilliumpilz wurde mit einer üblichen Penicillinkultur in 100-ml-Erlenmeyer-Kölbchen durchgeführt.

Am Samstag, dem 17. November 1951, dem Tag seiner Promotion zum Doktor phil. an der Universität Innsbruck, startete der für einen Monatslohn von öS 300.— arbeitende Dissertant Ernst Brandl die Versuchsreihe, die sehr rasch zum ersten säurestabilen Penicillin führen sollte. Im Laufe der darauffolgenden Woche begann die Testung, wobei die Menge des gebildeten Penicillins im Vergleich zu normalen Fermentationen überprüft wurde. Überraschenderweise zeigten sich bei den mit Beta-Phenoxyäthanol versetzten Kölbchen deutlich höhere Werte. Bei der Wiederholung der Versuche in Zweiliterkolben verwendete er zur Bestimmung der gebildeten Penicillinmenge neben der mikrobiologischen auch die chemisch-jodometrische Methode. Da die biologisch ermittelten Titer stets höher lagen als die jodometrischen Werte, nahm Brandl an, daß das zugefügte Beta-Phenoxyäthanol vom Pilz als Seitenkette in das Penicillin-Molekül eingebaut wurde, wodurch ein neues, biologisch aktiveres Penicillin entstand. Zur Bestätigung dieser Hypothese ließ er bei den nächsten Kolbenversuchen die zur Herstellung des bisher üblichen Benzylpenicillins (Penicillin G) zugesetzte Seitenkette (Phenylessigsäure) weg und fügte nur Beta-Phenoxyäthanol zu. Die Ergebnisse waren analog. Damit war bewiesen, daß tatsächlich ein neues Penicillin gebildet worden war. Der logische nächste Schritt war nun die Isolierung und Charakterisierung dieses Penicillins. Hiezu waren größere Gefäße und entsprechende Einrichtungen notwendig.

Brandl teilte in einer Erfindermeldung vom 7. Jänner 1952 seine bisher geheimgehaltenen Beobachtungen der Direktion mit und erbat von Zentraldirektor Dipl.-Ing. Dr. Karl Schröder für die Isolierungsversuche die Mitarbeit seines Freundes und Studienkollegen Dr. Hans Margreiter, der in der chemischen Abteilung mit Penicillin-Aufarbeitungs- und Reinigungsverfahren

BE. BRNST BRANDL.

H-otann

Kundl, 7.1.1952.

Am die

DIREKTION DER BIOCHEMIE .

Besugnehmend auf den Kellektivvertrag für Angestellte in der Industrie (9 14) erlaube ich mir hiemit die Direktion von einer Diensterfindung in kenntnis zu setzen, die ich in den letzten wechen machte und in mehreren versuchsreihen überprüfte und ausbaute.

Ein in diese michtung gehender arbeitsauftrag lag nicht vor.

Die Arbeiten wurden sowohl am 100cc - als auch am 2 Liter
Kelben unter normalen Laborbedingungen durchgeführt.

Die Erfindung besteht darin, daß geringe mengen von beta -Phenoxyäthylalkohol der Nährlösung zugesetzt werden, wodurch eine wesentliche Steigerung der renicillinausbeutung erzielt wird.

versuchsergebnisse :

286 UE/ce

1.0 ec Kölbchen

1000 OE/cc

ohne beta-rh.	mit 0.1% beta - Ph.	
	Mittel	Maximum
394 OE/co	2152 UE/cc	2477 UE/ce
966 UE/UC	2095 UE/cc	2759 UE/cc
Kari Wali Mak d	alles statement	in Research
	394 OE/co 966 UE/cc	Mittel 394 0E/cc 2152 ∪E/cc

wurden biologisch gewonnen. Jedometrische kontrollbestimmungen bei den 2 Liter-kolben- versuchen zeigten bei einem remicillingehalt unter 1000 0E/co befriedigende übereinstimmung mit den biologisch gewonnenen Werten. Bei biologisch höheren remicillintitern waren jedoch die jedometrischen Ergebnise tiefer. (z.B. biologisch: 1670 0E/co, jedom.: 1067 0E/co). Dies deutet auf die Bildung eines biol.aktiveren remicillins hin. Die Entscheidung kann hier die leolierung des rreduktes bringen. De in kelbenversuch eine zur Pällung ausreichende Flüßigkeitsnenge mur schwer zu gewinnen ist, schlage ich vor, zum Tankversuch überzugehen.

nechachtungsvell

Mand (

1415 UE/CC



Abb. 6 Ersttagskarte mit Sonderbriefmarke anläßlich des 13. Chemotherapie-Kongresses in Wien vom 26. August 1983

zu tun hatte. Dies war der Beginn einer erfolgreichen Zusammenarbeit, die sich oft bis in die Nachtstunden hinzog. Eines Abends stellten die beiden die Versuchsröhrchen ungereinigt in die Eprouvettenständer zurück und diskutierten im nahe gelegenen Gasthaus über die Ergebnisse. Am nächsten Morgen, es war der 10. Februar 1952, bemerkte Margreiter, als er die Röhrchen auswaschen wollte — zum Glück stand keine Reinigungskraft zur Verfügung — in einigen der Röhrchen in der sauren wässerigen Phase einen weißen Niederschlag, eine Erscheinung, die beim normalen Penicillin nicht zu beobachten war. Die Vermutung lag nahe, daß es sich dabei um das neue Penicillin handelte. Die Aufarbeitung weiterer Fermentationskolben zeigte das gleiche Resultat; das hieß, das neue Penicillin mußte säurestabil sein! In aller Eile wurden wieder Versuchsreihen angestellt und es gelang, das gesuchte Penicillin als weißes Pulver zu isolieren und den eindeutigen Nachweis seiner Säurestabilität zu erbringen.

Damit war die Sensation perfekt. Aus der einschlägigen Literatur wußte man, daß die auf diesem Gebiete arbeitenden Großkonzerne versucht hatten, das injektable Penicillin G (Benzylpenicillin) mit galenisch-pharmazeutischen Methoden zu stabilisieren, damit es bei der oralen Anwendung die Passage durch den sauren Magen unzerstört überstehen konnte. Diese Bemühungen führten aber nicht zu dem gewünschten Erfolg. Verständlich, daß die beiden Erfinder — und mit ihnen der Vorstand — den weiteren Ergebnissen entgegenfieberten. Es galt nun, im Tierver-

such die Verträglichkeit und das Resorptionsverhalten nach oraler Gabe unter Beweis zu stellen. Der zu dieser Zeit in Kundl beschäftigte Pharmakologe Dr. Marco Giovannini führte diese Testung am Kaninchen durch. Die Resultate waren vielversprechend. Anschließend stellten sich Brandl und Margreiter und danach noch weitere Mitarbeiter für die Prüfung der Resorption zur Verfügung. Die Daten zeigten, daß man mit dem neuen Penicillin ein auch vom Menschen nach oraler Applikation resorbierbares Produkt in Händen hatte. Substanz und Verfahren wurden bereits am 22. April 1952 in Österreich und später in 28 Ländern mit Brandl und Margreiter als Erfinder zum Patent angemeldet.

Inzwischen fand die Geschäftsleitung in dem in der Ersten Wiener Universitätsklinik tätigen Dr. Karl Hermann Spitzy den geeigneten Fachmann, der sich bereit erklärte, die notwendigen Untersuchungen am Patienten durchzuführen, um den tatsächlichen Wert des neuen Penicillins in der Praxis zu ermitteln. Der äußerst positive Verlauf der Erprobungen bewies die klinische Eignung dieses Antibiotikums nach oraler Gabe.

Brandl hatte auf den Mappen, in denen er seine Versuchsunterlagen aufbewahrte, stets V (für vertraulich) geschrieben. Für die Geschäftsführung bedeutete es allerdings »Victory«, und ein Sieg war es tatsächlich: Ein Sieg für die beiden Erfinder und für alle, die an der Realisierung mitgewirkt hatten, ein Sieg für die Firma, die gerade zu diesem Zeitpunkt von der Schließung bedroht war und nunmehr in den Mittelpunkt des fachlichen Weltinteresses gerückt war. So erhielt das neue Penicillin die Bezeichnung V.

Einer unbekannten kleinen Firma in einem unbekannten kleinen Dorf in Tirol war gelungen, worum sich Industriegiganten vergeblich bemüht hatten, nämlich Penicillin, das man bisher nur injizieren konnte, oral anwendbar zu machen.

Bis zum endgültigen Durchbruch war allerdings noch harte Arbeit zu leisten, vor allem als sich herausstellte, daß die amerikanische Firma Eli Lilly das dem V entsprechende Penicillin, neben vielen anderen, bereits fermentativ hergestellt und zum Patent angemeldet hatte, jedoch nicht als freie Säure und ohne seine Bedeutung erkannt zu haben. Schließlich war es aber möglich, aufbauend auf die überzeugenden klinischen Ergebnisse von K. H. Spitzy, durch den enormen Einsatz des Kundler Teams, allen voran Schröder und Brunner, sich bei den Lizenzverhandlungen mit den Amerikanern zu arrangieren.

Nach dem Bekanntwerden der Kundler Entdeckung war ein weltweiter Run zurück in das breite ad acta gelegte Gebiet der Penicillinforschung die Folge und Kundl wurde zum Ort der Begegnung für Abgesandte internationaler Antibiotika-Konzerne. Im Laufe der Jahre gelang es verschiedenen großen Firmen, durch einen enormen Einsatz Wege zur Herstellung vieler neuer semi-synthetischer Penicilline zu finden, wobei aus Penicillin G oder V zuerst mittels Enzymen (aus Bakterien bzw. Pilzen isolierte »Penicillinamidasen«), die für die charakteristischen Eigenschaften verantwortliche Seitenkette (Phenylessigsäure bzw. Phenoxyessigsäure) abgespalten und dem Restmolekül (der 6-APA) durch chemische Reaktionen eine neue Seitenkette angefügt wird. Da sich sehr viele Substanzen als Seitenkette eignen, wurde auf diesem Wege die schier unglaubliche Zahl von ca. 70.000 neuen Penicillinen gewonnen. Viele davon, vor allem solche mit einem spezifischen oder breiteren Wirkungsspektrum, sind mittlerweile aus der Antibiotikatherapie nicht mehr wegzudenken. Aber auch der erfolgreiche Einstieg in die den Penicillinen verwandte Gruppe der Cephalosporine sowie die vermehrte Suche nach neuen Derivaten (che-



Abb. 7 Demonstration des Impfvorganges bei der Penicillinerzeugung anhand der notwendigen Penicillium-Kulturen einschließlich des Impfgefäßes durch Dr. Brandl bei einem Werksbesuch des Bundespräsidenten Dr. Kirchschläger und seiner Gemahlin, des Landeshauptmanns von Tirol, Ök.-Rat Wallnöfer, des Landesrats und späteren Landeshauptmanns von Tirol, Dr. Partl, und des Bürgermeisters Doblander von Kundl

misch veränderte Grundmoleküle) anderer Antibiotika waren eine Folge der Penicillin-Renaissance.

Für die Biochemie begann mit der Entwicklung des Penicillin V (Ospen) und davon abgeleiteten Präparaten ein rapider Aufstieg und nach dem Anschluß an Sandoz AG Basel der Weg zu einem bekannten und bedeutenden, weltweit angesehenen Unternehmen, das bereits Ende der achtziger Jahre dank enormer Investitionen und der dadurch ermöglichten Ausweitung der Forschungs- und Produktionskapazitäten über 1700 Menschen Beschäftigung bieten konnte, bei einem Umsatz von mehreren Milliarden öS, dank des immer noch wichtigsten Produktes: Penicillin V.

Die Bedeutung dieses »Meilensteines« in der Antibiotikaforschung würdigte Prof. Dr. K. H. Spitzy bei dem in Berlin im September 1990 veranstalteten Symposium »50 Years of Penicillin Application«.

In seinem Referat »35 Years of Penicillin V-Application« führte Prof. Spitzy, dem ja der klinische Durchbruch des Penicillin V zu verdanken ist, folgendes aus: . . . the detection of the first acid-stable penicillin can be seen with Thomas S. Kuhn as a paradigmatic structural change in antibiotic research. As frequently with new developments in science, within these paradigmatic changes unforseeable abnormalities determined the development of the chemotherapeutic

experiments as well: Paul Ehrlich was looking for bacteriocidal colours and discovered the effect of arsenic-combinations, Gerhard Domagk tested the dye stuff prontosil and discovered sulfonamide action, Alexander Fleming was looking for compounds to select pathogens on cultures and discovered the penicillin effect but was not able to extract it and Ernst Brandl was looking for a penicillinase-blocker and found together with Hans Margreiter an acid stable penicillin.

Literatur

E. BRANDL, H. MARGREITER: Ein säurestabiles biosynthetisches Penicillin, Österr. Chem. Ztg. 55, 11 (1954)

E. BRANDL, M. GIOVANNINI, H. MARGREITER: Untersuchungen über das säurestabile, oral wirksame Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V), Wien. Med. Wschr. 103, 602 (1953)

E. BRANDL: Biochemie Ges. m. b. H. im Spiegel ihrer Forschung und Entwicklung, Subsidia medica, Jahrg. 27, Heft 1/2 1975, sowie zahlreiche weitere Publikationen, Vorträge, Interviews

E. BRANDL, K. H. SPITZY: Chemotherapie in Österreich, Wien. Med. Wschr. Sonderheft 1/Jahrg. 133, 1983

R. BRUNNER: Die säurestabilen Penicilline, eine österreichische Entdeckung, Öst. Apotheker Ztg., 420-425 (1960)

R. BRUNNER: Penicillin V, Band I., 1. Teil, DIE ANTIBIOTICA, Verlag Hans Carl, Nürnberg, 1962, p. 251—254

W. KÖNIG: Eine wahre »Industriegeschichte« aus Tirol, 1986

W. KÖNIG: Beitrag für einen Artikel in dem von der Industriellenvereinigung herauszugebenden Buch über die »Geschichte der Tiroler Industrie« betreffend die »Biochemie« in Kundl, 1990

H. KUNTSCHER: Aus der Geschichte der Biochemie Ges. m. b. H., 1986

K. H. SPITZY: Penicillin V, Wien. Med. Wschr. 105/23, 469, 1955

Bildmaterial aus den Archiven der Biochemie Ges. m. b. H. Kundl

Anschrift des Verfassers: Univ.-Prof. Dr. Ernst Brandl Adamgasse 9a A-6020 Innsbruck

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Veröffentlichungen des Tiroler Landesmuseums

<u>Ferdinandeum</u>

Jahr/Year: 1991

Band/Volume: 71

Autor(en)/Author(s): Brandl Ernst

Artikel/Article: Zur Entdeckungsgeschichte des Penicillin V in Kundl (Tirol). 5-16