

Penicillin als Tablette. Erinnerungen an eine Weltensation

Okt 18, 2021

English

Anfang der 1950er Jahre lief die Kundler Produktion von injizierbarem Penicillin zunehmend stabil. Ein Problem aber blieb: Bakterielle Infektionen zerstörten immer wieder ganze Produktionschargen des wertvollen Arzneimittels. Auf der Suche nach einer Lösung schrieben zwei junge Forscher Medizingeschichte. Sie entdeckten das säurestabile Penicillin.

Nach Abschluss seines Doctorandums bewarb sich der 30-jährige Ernst Brandl im Sommer 1949 für einen Platz als Ferialpraktikant bei der Biochemie. Sein Monatslohn betrug 300 Schilling. „*Das freie Kantinenessen*“, so schreibt er später, „*erschien mir als ein zusätzliches Geschenk dafür, dass ich mit meinem neuen Fach Bekanntschaft schließen durfte: der angewandten Mikrobiologie.*“ (Quelle: Sandoz GmbH).



Ernst Brandl und Hans Margreiter im Labor – sie entdeckten das säurestabile Penicillin

So machte sich der junge Chemiker auf die Suche nach einem antibakteriellen Mittel, das dem Nährmedium des Penicillin-Pilzes zugefügt werden konnte, ohne diesen am Wachsen zu hindern. Phenoxyessigsäure bot sich an, zum Reinigen der Fässer auch in der Bierherstellung verwendet. Sie stört das Wachstum der Hefe nicht und schützt sie zugleich vor unerwünschter bakterieller Infektion. Ernst Brandl ersetzte also den üblichen Ausgangsstoff Phenylessigsäure durch Phenoxyessigsäure und überprüfte die Menge des gebildeten Penicillins im Vergleich zur normalen Fermentation.

Am 17. November 1951, dem Tag seiner Promotion zum Dr. phil. an der Universität Innsbruck, setzte er die entscheidende Versuchsreihe in Gang. Die Messungen in der darauffolgenden Woche ergaben eine verblüffend hohe biologische Aktivität, und bald stand fest: Ein neues Penicillin war gefunden. Für dessen

Isolierung und Charakterisierung bekam Ernst Brandl Unterstützung seines Studienfreundes und Kollegen Dr. Hans Margreiter.

Dr. ERNST BRANDL. Kundl, 7.1.1952.

Am die
DIREKTION DER BIOCHEMIE .

Bezugnehmend auf den Kollektivvertrag für Angestellte in der Industrie (§ 14) erlaube ich mir hiemit die Direktion von einer Erfindung in Kenntnis zu setzen, die ich in den letzten Wochen machte und in mehreren Versuchsreihen überprüfte und ausbaute. Ein in diese Richtung gehender Arbeitsauftrag lag nicht vor. Die Arbeiten wurden sowohl am 100cc - als auch am 2 Liter-Kolben unter normalen Laborbedingungen durchgeführt. Die Erfindung besteht darin, daß geringe Mengen von beta - Phenethylalkohol der Nährlösung zugesetzt werden, wodurch eine wesentliche Steigerung der Penicillinausbeutung erzielt wird.

Versuchsergebnisse :

	100 cc Kolben		
	ohne beta-Ph.	mit 0.1% beta - Ph.	
		Mittel	Maximum
R-Stamm	394 OE/cc	2152 OE/cc	2477 OE/cc
D-Stamm	966 OE/cc	2095 OE/cc	2759 OE/cc

2 Liter- Kolben

R-Stamm	286 OE/cc	1000 OE/cc	1415 OE/cc
---------	-----------	------------	------------

Ausführliche Versuchsprotokolle liegen vor. Die Festwerte wurden biologisch gewonnen. Jedometrische Kontrollbestimmungen bei dem 2 Liter-Kolben-Versuchen zeigten bei einem Penicillingehalt unter 1000 OE/cc befriedigende Übereinstimmung mit den biologisch gewonnenen Werten. Bei biologisch höheren Penicillintitern waren jedoch die jedometrischen Ergebnisse tiefer. (z.B. biologisch : 1670 OE/cc, jedomet.: 1067 OE/cc). Dies deutet auf die Bildung eines biol.aktiveren Penicillins hin. Die Entscheidung kann hier die Isolierung des Produktes bringen. Da im Kolbenversuch eine zur Fällung ausreichende Flüssigkeitsmenge nur schwer zu gewinnen ist, schlage ich vor, zum Tankversuch überzugehen.

Respektvoll
Brandl

Brandls Erfindermeldung vom 7.1.1952 – gekennzeichnet mit „V“ für „vertraulich“ – informierte die Biochemie-Direktion über diese bislang geheimen Ergebnisse.

Das Unterfangen war mühsam und zog sich oft bis in die Nachstunden hin. Eines Abends stellten die beiden die Versuchsröhrchen ungereinigt in den Eprovettenständer zurück. Am nächsten Morgen – es war der 10. Februar 1952 – bemerkte Margreiter einen weißen Niederschlag in der sauren wässrigen Phase einiger Röhrchen. Beim bislang bekannten Penicillin war das nicht vorgekommen. Es hielt der Säure nicht stand. Margreiter vermutete sofort, dass es sich um das neue Penicillin handeln musste. Und er behielt recht.

Die Überprüfung der biologischen Aktivität ergab: Dieses Penicillin auch unter dem Einfluss von Säure hochaktiv. Es musste also säurestabil sein – ein Sieg der Wissenschaft.

Das säurestabile Penicillin kam 1953 in den Handel. Es ist heute noch Teil des Sandoz Portfolios und hat Millionen von Menschen bei bakteriellen Infektionskrankheiten das Leben gerettet.

Penicillin in tablet form. Memories of a historical event

At the beginning of the 1950s, Kundl's production of injectable penicillin was increasingly stable. But one problem remained: bacterial infections repeatedly destroyed entire production batches of the valuable drug. In their pursuit of a solution, two young researchers made medical history. They discovered the acid-stable

penicillin.

After completing his doctorate, 30-year-old Ernst Brandl applied for a traineeship at Biochemie GmbH in the summer of 1949. His monthly wage was 300 Austrian Schillings. *"The free canteen food,"* he later wrote, *"seemed to me an additional gift for being allowed to make acquaintance with my new profession: applied microbiology."* (Source: Sandoz GmbH).



Ernst Brandl and Hans Margreiter in the laboratory - they discovered the acid-stable penicillin.

Thus, the young chemist set out to find an antibacterial agent that could be added to the culture medium of the penicillin fungus without preventing it from growing. Phenoxyacetic acid, also used in beer production to clean the barrels, was the obvious choice. It does not inhibit the growth of the yeast and simultaneously protects it from unwanted bacterial infection. Ernst Brandl therefore replaced the usual starter compound, phenylacetic acid, with phenoxyacetic acid and monitored the amount of penicillin formed in comparison to normal fermentation.

On November 17th 1951, the day he received his doctorate at the University of Innsbruck, he initiated the decisive trial series. The measurements in the following week showed an astonishingly high biological activity, and soon it was clear: a new penicillin had been found. For its isolation and characterisation, Ernst Brandl was supported by his student friend and colleague Dr. Hans Margreiter.

An die
DIREKTION DER BIOCHEMIE .

Bezugnehmend auf den Kollektivvertrag für Angestellte in der Industrie (9 14) erlaube ich mir hiemit die Direktion von einer Dienstleistung im Kenntnis zu setzen, die ich in dem letzten weichen machte und in mehreren Versuchsreihen überprüfte und ausbaute.

Ein in diese Richtung 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 - Phenethylalkohol der Nährlösung zugesetzt werden, wodurch eine wesentliche Steigerung der Penicillin-ausbeutung erzielt wird.

Versuchsergebnisse :

100 cc Kölbchen

	ohne beta-Ph.	mit 0.1% beta - Ph. Mittel	Maximum
R-Stamm	394 OE/cc	2152 OE/cc	2477 OE/cc
D- Stamm	966 OE/cc	2095 OE/cc	2759 OE/cc

2 Liter- Kelben

R-stamm	286 OE/cc	1000 OE/cc	1415 OE/cc
---------	-----------	------------	------------

ausführliche Versuchsprotokolle liegen vor. Die Festwerte wurden biologisch gewonnen. Jedemtrische Kontrollbestimmungen bei dem 2 Liter-Kelben- Versuchen zeigten bei einem Penicillingehalt unter 1000 OE/cc befriedigende Übereinstimmung mit dem biologisch gewonnenen Werten. Bei biologisch höheren Penicillintitern waren jedoch die jedemtrischen Ergebnisse tiefer. (z.B. biologisch : 1670 OE/cc, jedem.: 1067 OE/cc). Dies deutet auf die Bildung eines biol.aktiven Penicillins hin. Die Entscheidung kann hier die Isolierung des Produktes bringen. Da im Kelbenversuch eine zur Fällung ausreichende Flüssigkeitsmenge nur schwer zu gewinnen ist, schlage ich vor, zum Tankversuch überzugehen.

Hochachtungsvoll

Brandl

Brandl's inventor's report of 7.1.1952 – marked "V" for "confidential" - informed the Biochemistry Directorate about his findings, which had been confidential until then.

The undertaking was arduous and often dragged on into the night hours. One evening, the two put the test tubes back in the eprouvette rack, uncleaned. The next morning – it was February 10th, 1952 – Margreiter noticed a white precipitate in the acidic aqueous phase of some of the tubes. This had not happened with the well-known penicillin. It did not withstand the acid. Margreiter immediately suspected that this must be the new penicillin. And he was right.

The examination of the biological activity showed: this penicillin was also highly active under the influence of acid. It therefore had to be acid-stable - a victory for science.

The acid-stable Penicillin was launched in 1953. It is still part of the Sandoz portfolio today and has saved the lives of millions of people from bacterial infectious diseases.

Source URL: <https://prod1.novartis.com/at-de/stories/penicillin-als-tablette-erinnerungen-eine-weltsensation>

List of links present in page

1. <https://prod1.novartis.com/at-de/at-de/stories/penicillin-als-tablette-erinnerungen-eine-weltsensation>
2. <https://prod1.novartis.com/at-de/stories/75-jahre>
3. #english