

# Insulin aus Frankfurt

**Dr. Michael Hampel,**  
**Mitglied der Thematische Philatelisten Hessen e.V.**

Neulich wurden in der Fernsehsendung „Das große Hessenquiz“ am Sonntagabend im Hessischen Fernsehen die Kandidaten gefragt, welches Medikament die in Frankfurt ansässige Firma Sanofi produziert. Unter den vier möglichen Antworten war auch die richtige: Insulin. Was hat Insulin mit Frankfurt zu tun? Das ist die Frage, die sich als roter Faden durch diesen Artikel zieht.

Unter dem Titel „Insulin und Diabetes“ lieferte Manfred Sander 2001 eine ausführliche philatelistische Bearbeitung [1] aus der Sicht eines Chemikers. Lothar Schmidt [2] und Fritz Baumgart [3] haben sich in Ausstellungsexponaten mit dem Thema „Diabetes mellitus“ beschäftigt. Dabei standen medizinische und labordiagnostische Aspekte der Krankheit im Vordergrund. Aus den Büchern [4, 5] des Wissenschaftsjournalisten und langjährigen Leiter der Öffentlichkeitsarbeit der Höchst AG Ernst Bäumlner kann man wesentliche Entwicklungen im Kampf gegen die Zuckerkrankheit mit dem Beitrag des Insulin-Produzenten Farbwerke Hoechst entnehmen. Neuere Informationen liefert eine Informationsbroschüre aus dem Hause Sanofi [6].

Schon im Ägypten der alten Pharaonen wurde eine Störung des Zuckerstoffwechsels beschrieben. Der Name „Diabetes mellitus“ (griechisch: „honigsüßer Durchfluss“) beschreibt den Laborbefund, dass sich Zucker in ausgeschiedenem Urin findet.



Die Erkrankung zeigt sich in unstillbarem Durst, Müdigkeit, Juckreiz, starker Abmagerung und kann zur Schädigung von Nieren, Augen und Nervensystem führen.

Im 19. Jahrhundert wurde die Ursache der Zuckerkrankheit in einer Fehlfunktion der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) lokalisiert. In der Bauchspeicheldrüse befinden sich die von Langerhans 1869 entdeckten Inselzellen, wovon sich der Name Insulin ableitet.

Nicht in Frankfurt, sondern in einem kleinen Labor im kanadischen Toronto machte sich der 31 Jahre junge Universitätsassistent Frederick Banting und sein 21 Jahre zählender Helfer Charles Best daran ein Mittel gegen die Zuckerkrankheit aus Bauchspeicheldrüsen zu isolieren. Banting und Best führten 1921 Experimente an Hunden durch. Einigen Hunden entnahmen sie die Bauchspeicheldrüse und bekämpften die Krankheitssymptome durch die Injektion von Extrakten, die sie aus der Bauchspeicheldrüse anderer Hunde isoliert hatten.

Bereits ein Jahr nach den ersten Versuchen erprobten sie die Extrakte an einem 13-jährigen Jungen, der dem Tode nahe war und durch Verabreichung von Bauchspeicheldrüsen-Extrakten wie durch ein Wunder genes.



Die Meldung von der Wirkung des Insulins in den Bauchspeicheldrüsen-Extrakte verbreitete sich wie ein Lauffeuer um die ganze Erde. Da das kleine kanadische Labor dem Ansturm der Zuckerkranken der Welt nicht gewachsen war, traten industrielle Schwergewichte auf den Plan. Die amerikanische Firma Ely Lilly, die deutschen Farbwerke Hoechst und die dänische Firma Nordisk erhielten die ersten Lizenzen Insulin zu produzieren und errichteten große Produktionsstätten. Viele Jahre lang wanderten Millionen Bauchspeicheldrüsen aus den Schlachthöfen Deutschlands tiefgefroren nach Hoechst um dort in aufwendigen Verarbeitungs- und Reinigungsvorgängen zum fertigen Medikament verarbeitet zu werden. Insulin war zeitweise so kostbar, dass es mit Gold aufgewogen wurde.



Brief der Deutschen Bank an die Farbwerke Höchst aus dem Jahr 1923 als Hoechst die Lizenz zur Insulinproduktion erwarb.

1926 gelang John Jacob Abel in Baltimore (USA) die Kristallisation von Insulin. Die Farbwerke Hoechst waren die erste Firma, die die Kristallisation in den industriellen Maßstab umsetzte. Damit konnte man das Medikament in hoher Reinheit darstellen und ungewünschte Nebenwirkungen wegen Verunreinigung mit anderen Eiweißen vermeiden.



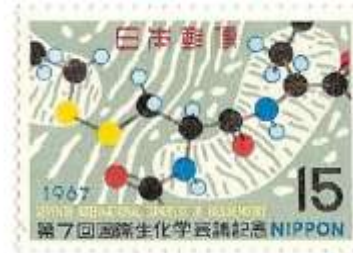
Im Vergleich mit anderen Medikamenten war Insulin ein großer Brocken, an dem sich viele Forscher jahrelang die Zähne ausbissen. Man kann Insulin als großes Polypeptid ansehen oder als kleines Protein. Es wurde ein Molekulargewicht von etwa 6000 bestimmt und erkannt, dass es aus 51 Aminosäuren zusammengesetzt ist. Doch in welcher Reihenfolge die Aminosäuren in der Perlenkette verknüpft waren, blieb lange unbekannt. Vincent de Vigneaud entdeckte 1936 dass die Aminosäure Cystin im Insulin Disulfidbrücken bildet. Mit diesen Schwefelbrücken wird der als Perlenketten dargestellte Polypeptidstrang zusammengehalten. Frederick Sanger [7] klärte 1955 nach zwölfjähriger Forschungsarbeit die komplette Sequenz der Aminosäuren im Insulin auf. Auf den untenstehenden Abbildungen entspricht das Insulin den schwarzen Perlengliedern; der weiße Perlenstrang wird bei der Biosynthese von Insulin herausgeschnitten.



Insulin und Zuckernachweis mit Benedict-Reagenz



Insulin und N. Paulescu, der bereits 1916 Insulin isolierte



Disulfidbrücke – Detail aus Insulinstruktur



Links

Vincent de Vigneaud



Rechts

Frederick Sanger

In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde in Hoechst das erste orale Antidiabetikum namens „Rastinon“ am Markt eingeführt. Die Substanz gehört chemisch gesehen zu den Sulfonylharnstoffen und fördert die Ausschüttung von Insulin aus den Bauchspeicheldrüsen. Das Medikament ist nur bei der Typ 2-Zuckerkrankheit, dem Altersdiabetes, wirksam, nicht jedoch beim Typ1-Diabetes, dem juvenilen Diabetes, der bereits bei Kindern und Jugendlichen ausbricht und mit der Unfähigkeit der Bauchspeicheldrüse Insulin herzustellen einhergeht.

Anfang der 60er Jahre gelang die erste Synthese von Insulin im Labormaßstab. Damit war man im Prinzip nicht mehr auf Schweine- oder Rinderinsulin angewiesen, das sich in einer bzw. drei Aminosäuren von menschlichem Insulin unterschied. Allerdings zeigte sich, dass eine Totalsynthese mit über 200 Syntheseschritten nicht wirtschaftlich ist. 1977 gelang es zwei Forschern der Firma Hoechst die „falsche“ Aminosäure aus Schweineinsulin auszutauschen und somit Humaninsulin aus tierischem Insulin herzustellen. Ab 1983 produzierte man bei Hoechst auf diese Weise Humaninsulin.



Allerdings währte auch diese Phase nicht lange. 1977 gelang es die Gene von Humaninsulin in das Bakterium E. Coli einzuschleusen und dieses zur Produktion von Humaninsulin anzuregen. Eli Lilly war die erste Firma, die ab 1982 auf diesem Wege Humaninsulin industriell herstellte. Der gentechnologische Weg über E. Coli-Bakterien wurde schließlich auch ab 1999 in Frankfurt eingeschlagen. Die Firma Novo Nordisk entschied sich dagegen für Hefen als Wirtsorganismus um Humaninsulin zu produzieren. Dabei sind die verwendeten Bakterienstämme und Mikroorganismen von Arzneimittelbehörden zugelassen und dürfen nicht mehr verändert werden.

Bisher war immer nur vom Insulinproduzenten Hoechst die Rede. Wie wurde daraus Sanofi? Mit der Zerschlagung der Hoechst AG Ende der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde Hoechst mit Rhone Poulenc 1999 zu Aventis fusioniert. 2004 fusionierte Aventis mit Sanofi-Synthelabo zunächst zu Sanofi-Aventis. 2011 benannte sich der Konzern Sanofi-Aventis in Sanofi um. Der deutsche Ableger trägt jedoch weiterhin den Namen Sanofi-Aventis Deutschland.



Das Kerngeschäft von Sanofi Deutschland ist die Insulinsparte. Rund 3000 der 6900 Mitarbeiter am Standort Höchst sind im Insulin-Portfolio tätig. Daneben sind Impfstoffe, innovative Medizin, seltene Erkrankungen, Erkrankungen in Schwellenländer und Tiergesundheit weitere Geschäftsfelder. Für jede dieser Geschäftsfelder tragen Tochterfirmen mit eigenen Namen Verantwortung.

Frankfurt ist der weltweit größte Produktionsstandort für Insulin. 2500 Tonnen Medikamente verlassen Frankfurt pro Jahr. Wenn wir heute von Insulin sprechen, reden wir nicht mehr von Humaninsulin. Man stellt mittlerweile modifizierte menschliche Insuline her, die als Insulinanaloga bezeichnet werden; ein langsam frei gesetztes Insulin von Sanofi ist Insulin glargin (Handelsname Lantus ©2003), ein anderes, das besonders schnell wirksame Insulin glulisin (Handelsname Apidra ©2004). Lantus ist das umsatzstärkste Insulin weltweit. Es hat den großen Vorteil, dass es nur einmal am Tage verabreicht werden muss. Der Kassenschlager Lantus trägt mit 5,7 Milliarden Euro zu einem Sechstel des Konzernumsatzes von Sanofi bei.

Die Behandlung von Diabetes und die Insulinherstellung sind eindeutig ein Wachstumsmarkt. Geht man heute von rund 370 Millionen Diabetikern weltweit aus, rechnet man, dass diese Zahl bis 2030 bereits auf 550 Millionen ansteigt. Die Anzahl der Bauchspeicheldrüsen aus Schlachthäusern hätte niemals genügt, um diesen Bedarf zu decken.

Sanofi ist nicht nur Insulinproduzent. Es ist heute besonders wichtig, dass Medikamente in leicht handhabbaren Anwendungsformen verabreicht werden können. Deswegen spielt das Thema Medizinprodukte bei Sanofi eine wichtige Rolle. Die Injektionsgeräte sind heute nicht mehr Spritzen, bei denen Insulin aufgezogen werden muss. Die heutigen Injektionsgeräte heißen Insulin-Pen und ähneln einem Patronenfüller oder Kugelschreiber. Bei Hoechst wurden die ersten Insulin-Pens ab 1987 hergestellt. Heute heißen die Applikationshilfen aus dem Hause Sanofi SoloSTAR® und ClickSTAR®. Darüber hinaus stellt Sanofi auch innovative Blutzuckermessgeräte her, mit denen sich der Langzeitblutzuckerwert bestimmen lässt. Diese Geräte ermöglichen über iPhone und iPad den Datenaustausch mit dem behandelnden Arzt.

### **Literatur:**

- [1] Insulin und Diabetes, Manfred Sander, Techno-Thema 34 (2001), S14-18
- [2] Die Bezeichnung Diabetes mellitus, Lothar Schrimpf, Philatelica Medica 167 (2012), S.18
- [3] Aus dem Exponat Labordiagnostik, Fritz Baumgart, Philatelia Medica 173 (2014), S.15-20
- [4] Auf der Suche nach der Zauberkugel, Ernst Bäumlner Econ-Verlag, Düsseldorf (1963)
- [5] Farben, Formeln, Forscher, Ernst Bäumlner, Piper, München (1989)
- [6] Insulin – eine biotechnologische Erfolgsgeschichte für dich und deine Gesundheit, Sanofi, 2012, [www.sanofi.de](http://www.sanofi.de)
- [7] Doppel-Nobel, Frederick Sanger, Michael Hampel, Thematik Kurier (2014)