

Zeitschrift für angewandte Chemie

35. Jahrgang S. 205–212

Inhaltsverzeichnis Anzeigenteil Seite VII.

2. Mai 1922, Nr. 35

Die experimentelle Chemotherapie und die zukünftige Stellung der Arzneimittel im Patentrecht¹⁾.

Von Dr. WILHELM EICHHOLZ, Darmstadt.

(Eingeg. 1.4. 1922.)

Das gegenwärtig geltende Patentgesetz schließt die Arzneimittel zusammen mit den Nahrungsmitteln und den auf chemischem Wege hergestellten Stoffen vom Patentschutz aus, sofern nicht ein bestimmtes Verfahren Gegenstand der Erfindung ist.

Als Gründung für diese Sonderstellung werden für die beiden ersten Stoffgruppen soziale angegeben (man dürfe der Bevölkerung weder Arzneimittel noch Nahrungsmittel durch Monopolrechte verteuern).

Von der Patentierung chemischer Stoffe befürchtete man zur Zeit der Schaffung des Patentgesetzes eine Lähmung der damals gerade sich zur Blüte entwickelnden synthetischen Chemie.

Diese Bedenken, die früher vielleicht ihre Berechtigung gehabt haben, sind heute nicht mehr aufrechtzuerhalten.

Die synthetische Chemie ist in den vergangenen Jahrzehnten derart vervollkommen worden, daß die Auffindung neuer synthetischer Methoden nur mehr selten gelingt. Der erfindende Chemiker arbeitet in der Regel nach altbekannten Methoden. Die jetzt zur Patentierung kommenden, chemischen Verfahren sind daher im strengsten Sinne äußerst selten neu. Um aber die Patentfähigkeit chemischer Erfindungen nicht bis zur Unerträglichkeit einzuschränken, hat man sich zu einem Kompromiß entschlossen:

Die Anwendung bekannter Verfahren auf andere Stoffe erklärt man als „Analogieverfahren“, die Aneinanderreibung mehrerer bekannter Verfahren als „Kombinationsverfahren“ für patentfähig; wenn bekannte Verfahren zu neuen Stoffen führen, betrachtet man den erreichten, neuen „technischen Effekt“ als ausschlaggebend für die Patentfähigkeit.

Es ist immer das sichere Kennzeichen beginnender Alterserscheinungen von Rechtssatzungen, wenn diese nur durch Kompromisse an die veränderten zeitlichen Verhältnisse aufrechterhalten werden können. Auch das jetzt geltende Patentgesetz erlitt das Schicksal jeglichen Rechtes, das Altern:

„Vernunft ward Unsinn, Wohltat Plage“.

Was vor 30 Jahren für die jugendliche, synthetische Chemie eine Wohltat war, ist für die gereifte eine Plage.

Das Patentrecht altert im industriellen Zeitalter schneller als anderes Recht. Die Industrie hat aber Anspruch auf das Recht, das „mit ihr geboren ist“.

Es ist daher zu fordern, daß nach dem neuen Patentgesetz chemische Stoff- und Verwendungspatente möglich werden.

Ganz besonders ist dies für chemische Arzneimittel erforderlich, denn die Methode, neue Arzneimittel herzustellen, hat sich in den letzten Jahren grundsätzlich geändert:

Während früher (noch vor etwa 10 Jahren) die induktive Methode ganz zurücktrat und die Bereicherung des Arzneimittelschatzes der Empirie und der Pharmakologie zu danken war, tritt heute in der experimentellen Chemotherapie die induktive Methode viel stärker hervor. Der Unterschied zwischen der experimentellen Therapie und der Pharmakologie besteht in folgendem:

Die Pharmakologie studiert auf experimentellem Wege die Eigenschaften der Pharmaka (Drogen und Chemikalien) an gesunden (normalen) Tieren. Sie steht in enger Beziehung zur Toxikologie, denn sie ist naturgemäß auf solche Stoffe beschränkt, die den gesunden Organismus irgendwie beeinflussen, d. h. die toxisch sind. Die Untersuchung der Wirkung subtoxischer Dosen auf Tiere führt zur Entdeckung der Heilwirkung von Giften in geringen Mengen.

Ein Beispiel möge dies erläutern: Die Toxikologie lehrt die starke Giftdigkeit des Strychnins (Erregung tetanischer Krämpfe). Die Pharmakologie macht aus dem furchtbaren Gift ein Heilmittel, indem sie die Dosen ermittelt, in denen die krampferzeugende Wirkung des Strychnins nur vorübergehend und so schwach ist, daß sie zur Paralyseierung von Lähmungen dienen kann. Ebenso verdanken wir die Anwendung des Morphiums als Heilmittel pharmakologischen Studien über die lähmende Wirkung nicht tödlicher, geringer Dosen.

Ausnahmsweise arbeitet wohl auch die Pharmakologie mit experimentell krank gemachten Tieren, wenn es sich um die Ermittlung antagonistischer Mittel (Strychnin-Morphin), den Schutz oder die Errettung vergifteter Tiere handelt (Antidot).

Die experimentelle Therapie dagegen studiert die Wirkung von Chemikalien auf experimentell krank gemachte Tiere²⁾. Praktisch beschränkt sie sich auf Infektions- und Intoxikationskrankheiten, soweit sie auf Versuchstiere übertragbar sind. Die experimentelle Chemotherapie ist ein Zweig der von Behring-Ehrlich gegründeten experimentellen Therapie.

Die Arbeitsmethodik der Pharmakologie ist empirisch, die der experimentellen Chemotherapie heuristisch. Jene führt zur Entdeckung von symptomatischen, diese zu spezifischen Heilmitteln. Es ist notwendig, sich diesen fundamentalen Unterschied klarzumachen, wenn man die Wirkung, welche die experimentelle Chemotherapie auf die Bereicherung des Arzneischatzes hat, würdigen will.

Wie kommt nun eine Erfindung auf dem Gebiete der experimentellen Chemotherapie zustande?

Sie zerfällt in zwei Teile:

1. Die chemotherapeutische Zielsetzung (konstruktiver Teil),
2. den synthetisch-präparativen Teil.

Gewöhnlich werden also zwei Urheber (praktisch sogar meist zwei Gruppen von Urhebern) in Tätigkeit treten müssen, um eine chemotherapeutische Erfindung zustandezubringen:

1. Der Chemotherapeut,
2. der synthetisch arbeitende Chemiker³⁾.

Dem Ersten fällt keineswegs bloß die wahllose Erprobung der vom Zweiten hergestellten Mittel im Tierversuch zu. Er muß vielmehr, sobald eine wirksame Körperklasse entdeckt ist, den Weg zeigen, der allmählich zum optimalen, d. h. dem in Wahrheit spezifischen Körper führt. Er muß dieses Radikal oder Element einführen, jenes ausmerzen, um die Giftigkeit zu vermindern, die Wirksamkeit zu erhöhen. Der Chemotherapeut wird also nicht nur Tierserien spritzen, sondern vor allem auf Grund seiner tierexperimentellen Erfahrungen den gesuchten Körper konstruieren müssen, ihn also in der Idee, d. h. in seiner Formel festlegen. Obgleich diese konstruktive Tätigkeit zweifellos Erfindungscharakter besitzt, versagt das geltende Recht ihr den Urheberschutz und gewährt ihn nur dem sekundären Teil der Erfindung, den präparativen Darstellung.

Ist der gefundene Körper nun schon früher einmal dargestellt worden (ich meine, ohne daß er als Heilmittel erkannt wurde, etwa in einer wissenschaftlichen Arbeit), so ist auch die Patentierung des Herstellungsverfahrens erschwert, zum mindesten nicht lückenlos erreichbar.

Es geht aber nicht an, einem so wichtigen und fruchtbaren Gebiete wie der experimentellen Chemotherapie den Urheberschutz zu versagen.

Daher ist zu fordern, daß neben den bisherigen Verfahrenspatenten auch Stoff- und Verwendungspatente für Arzneimittel gegeben werden, auch dann, wenn sie auf chemischem Wege hergestellt werden.

Die Ausnahmestellung der Arzneistoffe im Patentrecht ist in keiner Weise zu rechtfertigen.

Tierarzneimitteln billigt man den Stoffpatentschutz ohne weiteres zu, wenn sie nicht auf chemischem Wege hergestellt werden. Bei menschlichen Arzneimitteln läßt man sich von folgender seltsamen Überlegung leiten: Die Patentierung setzt die Möglichkeit „einer gewerblichen Verwertung“ voraus; da es aber unsittlich wäre, den Menschen zum Gegenstand gewerblicher Verwertung zu machen, ginge es nicht an, Arzneimittel, die für Menschen bestimmt sind, zu patentieren. Nun sprechen wir aber in der Gesetzgebung, Rechtsprechung und im Schrifttum ganz ungeniert vom ärztlichen Gewerbe, auch dann, wenn wir die Medizin in ihrer ethisch höchsten Form im Auge haben. Das Objekt des ärztlichen Handelns

²⁾ Die von M. Jakoby angegebene Definition der Chemotherapie als „die Lehre von der Heilung der infektiösen Krankheiten durch chemisch definierte Substanzen“, halte ich für falsch. Noch falscher ist es, „jede Anwendung von Chemikalien in der Heilkunde“ als Chemotherapie zu bezeichnen (Schwenk). Die ganze Verwirrung führt meines Erachtens davon her, daß man fälschlicherweise von Chemotherapie schlechtweg anstatt von experimenteller Chemotherapie spricht. Die experimentelle Chemotherapie ist genau wie die experimentelle Therapie eine Wissenschaft des Laboratoriums, nicht der Klinik. Läßt man das Adjektiv „experimentell“ weg, so verliert der Begriff jegliche feste Umgrenzung, und jeder Arzt, der eine Aspirintablette verordnet, wird dadurch zum Chemotherapeuten. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß eine solche Verwässerung des Begriffes historisch und praktisch sinnlos wäre.

³⁾ Selbstverständlich sind auch Fälle von Personalunion von 1 und 2 denkbar.

ist aber der menschliche Körper. Es läßt sich daher nicht aufrecht erhalten, daß der menschliche Körper nicht Gegenstand der gewerblichen Verwertung sein darf. Mithin muß auch die Herstellung und Erfindung von Arzneimitteln den vollen gewerblichen Rechtsschutz genießen, der therapeutische Effekt voll als technischer Effekt anerkannt werden.

Wie unhaltbar die heutige Stellung des Arzneimittels im Patentrecht ist, geht besonders auch daraus hervor, daß es unmöglich ist, eine genaue Begriffsbestimmung vom Arzneimittel zu geben. Man wird ein Verbrechen, das man nicht definieren kann, nicht bestrafen können. Ebenso wenig kann man einer Stoffgruppe, die man nicht scharf von anderen Stoffen abgrenzen kann, eine Sonderstellung vor anderen Stoffen im Patentrecht anweisen. Die Grenzen sind fließend: Ein als Prophylaktikum gebrauchter Impfstoff ist zweifellos kein Heilmittel. Er kann aber als Heilmittel benutzt werden; denn es gibt nur wenige Impfstoffe, die nicht gelegentlich auch als Heilmittel gebraucht werden. Ebenso steht es mit den Kosmetics, die gelegentlich auch zur Heilung von Hautkrankheiten dienen können.

Gewerbliches Urheberrecht muß lebendiges Recht sein, das sich den Forderungen des Tages anpaßt. Die Zukunft der Arzneimittelherstellung liegt aber bei der experimentellen Chemotherapie. Daher ist die Forderung zu erheben, die Erfinder dieses Gebiets in Zukunft wirksam zu schützen. [A. 92.]

Über die Destillation von wässriger Salpetersäure und von Salpetersäure-Schwefelsäure-gemischen.

Von E. BERL und O. SAMTLEBEN.

Mitteilung aus dem chemisch-technischen und elektro-chemischen Institut der
Technischen Hochschule Darmstadt.

(Schluß von Seite 202.)

II. Destillation von Salpetersäure-Schwefelsäure-Wassergemischen.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden die Verhältnisse untersucht, die sich bei der Destillation von Salpetersäure-Schwefelsäure-gemischen ergaben, und zwar wurden zur Destillation Säuren ohne oder mit nur geringen Gehalten an Stickstoffperoxyd verwendet. In einer weiteren Arbeit soll über die Destillation stärker nitrosehaltiger Säuren berichtet werden. Zur Destillation wurde dieselbe Apparatur, wie Seite 202 beschrieben, verwendet. Die einzelnen Säuren wurden nach der in den Chemisch-technischen Untersuchungsmethoden I, 878 [1921] und im Taschenbuch f. d. anorganisch-chemische Großindustrie S. 256 angegebenen Methode von Lunge und Berl unter Benutzung einer Berlschen Pipette²⁰⁾ analysiert. Im Verlauf der Destillation wurde aus dem Kolben mittels einer Lungeschen Säurepipette nachgebildeten Vorrichtung eine Säureprobe unter gleichzeitiger Um- schaltung des Dreiegehahns auf die zweite Vorlage entnommen. Es wurden stets zwei Destillationen hintereinander ausgeführt.

Zunächst wurde eine Reihe von Versuchen mit stark wasser- hältigen Säuren angestellt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3–10 und in Fig. 5 graphisch wiedergegeben.

Tabelle 3. Säuregemisch 1.

Ausgangssäure oder Rückstandssäure nach den einzelnen Destillationen in Prozenten:	H ₂ SO ₄	21,82	24,48	28,00	32,10	36,80	47,80	61,01
	HNO ₃	14,23	15,25	16,03	16,32	15,45	10,76	3,40
	H ₂ O	63,95	60,27	55,97	51,58	47,75	41,44	35,59
	N ₂ O ₃	—	—	—	—	—	—	—
Zusammensetzung der Destillate der aus den oben- stehenden Säuren gebildeten Einzelsfraktionen in Prozenten	HNO ₃	5,81	9,93	14,41	21,97	30,64	37,80	
	N ₂ O ₃	—	—	—	—	—	—	
	H ₂ SO ₄	—	—	—	—	—	—	
Anteil der ursprünglich vorhandenen Salpetersäure im Destillat in Prozenten		4,4	12,3	21,9	35,5	65,4	91,5	
Stärke des Gesamtdestillats in Prozenten Salpetersäure		5,8	7,8	9,75	12,9	17,1	20,2	
Siedepunkt des Säuregemisches °C		110–112	112–115	115–119	119–121	121–130	130–150	

Tabelle 4a. Säuregemisch 2a.

Ausgangssäure oder Rückstandssäure nach den einzelnen Destillationen in Prozenten	H ₂ SO ₄	12,50	14,16	16,51	20,66	26,50
	HNO ₃	16,31	18,03	20,30	22,85	23,75
	H ₂ O	71,19	67,81	63,19	56,49	49,75
	N ₂ O ₃	—	—	—	—	—
Zusammensetzung der Destillate der aus den oben- stehenden Säuren gebildeten Einzelsfraktionen in Prozenten	HNO ₃	3,31	4,52	9,52	19,95	
	N ₂ O ₃	—	—	—	—	
	H ₂ SO ₄	—	—	—	—	
Anteil der ursprünglich vorhandenen Salpetersäure im Destillat in Prozenten		2,3	5,8	15,3	31,3	
Stärke des Gesamtdestillats in Prozenten Sal- petersäure		3,9	3,9	6,3	9,65	
Siedepunkt des Säuregemisches °C		107–109	109–111	111–114	114–119	

Tabelle 4b. Säuregemisch 2b.

Ausgangssäure oder Rückstandssäure nach den einzelnen Destillationen in Prozenten	H ₂ SO ₄	27,00	29,92	34,47	40,87	49,09	60,72	71,07
	HNO ₃	22,97	22,65	21,07	17,60	12,14	4,35	0,43
	H ₂ O	50,03	47,43	44,46	41,53	38,77	34,93	28,50
	N ₂ O ₃	—	—	—	—	—	—	—
Zusammensetzung der Destillate der aus den oben- stehenden Säuren gebildeten Einzelsfraktionen in Prozenten	HNO ₃	25,84	32,91	40,05	44,81	45,23	30,55	
	N ₂ O ₃	—	—	—	—	—	0,05	
	H ₂ SO ₄	—	—	—	—	—	—	
Anteil der ursprünglich vorhandenen Salpetersäure im Destillat in Prozenten		10,97	28,2	49,5	71,0	91,6	99,4	
Stärke des Gesamtdestillats in Prozenten Salpetersäure		25,84	29,8	33,5	36,1	37,9	36,8	
Siedepunkt des Säuregemisches °C		119–121	121–122	122–126	126–133	133–147	147–172	

Tabelle 5. Säuregemisch 3.

Ausgangssäure oder Rückstandssäure nach den einzelnen Destillationen in Prozenten	H ₂ SO ₄	2,03	2,91	4,23
	HNO ₃	5,93	7,81	10,47
	H ₂ O	92,04	89,28	85,30
	N ₂ O ₃	—	—	—
Zusammensetzung der Destillate der aus den oben- stehenden Säuren gebildeten Einzelsfraktionen in Prozenten	HNO ₂	1,63	1,95	
	N ₂ O ₃	—	—	
	H ₂ SO ₄	—	—	
Anteil der ursprünglich vorhandenen Salpetersäure im Destillat in Prozenten		8,1	15,2	
Stärke des Gesamtdestillats in Prozenten Salpetersäure		1,63	1,73	
Siedepunkt des Säuregemisches °C		102	102–103	

²⁰⁾ S. ebenda S. 870 und S. 188.