

Voor de "jongere" medewerkers her-publiceren we een artikel over het begin van Philips/Byk Mallinckrodt geschreven door Jan Arlman, en destijds geplaatst in de Koeienletterseditie van december 2006.

ONNAUWKEURIGE HERINNERINGEN



Door Ir. J.J. Arlman

In den beginne lees rustig door, er volgt geen zwaarwichtige verhandeling, maar een schets hoe een kleine groep in meer dan 50 jaar kon uitgroeien tot een echte onderneming.

In de veertiger jaren hadden de professoren Heyn (Delft) en Bakker (A'dam) het plan opgevat om "de witte plekken op te vullen" die toen nog aanwezig waren in de nuclidenkaart. Zij wilden nog onbekende isotopen maken. Tijdens de oorlog '40-'45 hadden zij kans gezien om koper en andere zaken voor de bezetter verborgen te houden in de oude gasfabriek in de Watergraafsmeer. Na de oorlog kon daardoor snel aan de bouw van de deeltjesversneller (cyclotron) worden begonnen. Het cyclotron was nodig voor het maken van de isotopen en werd bemand door het Instituut voor Kernfysisch Onderzoek (IKO).

Het IKO, de groep van Prof. Aten met o.m. Dr. Lindner en Dr. Brinkman, maakte toen nieuwe isotopen. Daar was in de hele wereld veel belangstelling voor en leidde o.m. tot een bezoek van Prof. Aten aan Argentinië om zijn kennis over te dragen.

De buurtbewoners noemden de locatie dan ook spoedig de ATOOMFABRIEK.

Philips was hierbij betrokken omdat de geproduceerde radioactiviteit moest worden gemeten. Om meetinstrumenten (GM-tellers en scintillatietellers) te ontwikkelen werd een klein groepje fysici - medewerkers van Philips - bij het IKO ondergebracht.

Toen het tracer-onderzoek beloofde inzicht te verschaffen in een aantal biologische en medische problemen werd ook voor een aantal chemici - van Philips-Duphar - aan het IKO gastvrijheid gevraagd.

Aan de veiligheid van het werken met radioactiviteit werd vanaf het begin veel aandacht geschonken. De veiligheidsnormen ontstonden later, vanuit nationale en internationale conferenties en commissies. Aten had de eenvoudige benadering dat stralings- en contaminatielevels zo laag gehouden moesten worden dat je experimenten er niet door werden verstoord. De eisen aan contaminatielevels werden soms overdreven. Volgens Aten werden zij dan zo laag gesteld 'dat het verboden werd om een emmertje zeewater in zee terug te gooien!' Er groeide aandacht voor de opleiding van assistenten en er kwamen cursussen. Zo ook voor de veiligheid op industrieel gebied, zoals de cursus van de Bond voor Materiaalonderzoek, die het doel had om safe te werken, zonder onzinnige eisen te stellen die een toepassing onmogelijk zouden maken.



Het researchlaboratorium in de Watergraafsmeer in 1950/51: DE ATOOMFABRIEK

De interesse voor straling had plaats in een sfeer van de grote verwachting dat straling zou kunnen bijdragen aan de welvaart in de maatschappij. Een goedmaker voor de verschrikking van de atoombom. Er kwam in dit kader in 1955 zelfs een internationale tentoonstelling "Atoms for Peace" met de bedoeling een groot publiek de goede kant van de nucleaire ontwikkeling te laten zien.

Al gauw werd van het Duphargroepje verwacht dat het de weg zou wijzen naar waar voor Philips de interessante business lag. Dit moest passen in de toenmalige Duphar filosofie; "ten behoeve van de gezondheid van mens, dier en plant". Het leidde tot de nodige frustraties, omdat niemand wist wat hij daarmee aan moest.

De toepassing van de radioactiviteit bestreek een zeer breed gebied. Van tracerverbindingen ($\rightarrow$ Ci's) tot sterke bronnen(Ci's) voor industriële toepassingen bijv. voor onderzoek aan pijpleidingen e.d. Vanaf het begin bestond een bijzondere interesse voor de medische toepassingen. Isotopen werden gemaakt op basis van de specificaties die waren overeengekomen met de klant. De productie van de gevraagde preparaten vondt plaats op een manier die men zich nu niet meer kan voorstellen. Zo maakten we ^{113}I , ^{24}Na , ^{206}Bi , ^{32}P en ^{67}Ga in zuurkasten. Dat was 's winters een zeer koude bezigheid voor de medewerkers. Installatie van infraroodstralers in het 'hotlab' boden enig soulaas. Een directeur van Duphar heeft eens zijn wandelstok op mijn tafel kapotgeslagen toen hij vernam dat een idee van hem om het lab in de winter te verwarmen, in de praktijk onuitvoerbaar zou zijn.



Duphar fabrieken aan de Hemdijk in Amsterdam in de jaren '60. Nissen in de laagbouw.

Metingen van de hoeveelheid radioactiviteit ging toen op basis van vergelijking met standaarden afkomstig uit Harwell. Voor het testen op zuiverheid gebruikte men 13-tellers. Deze gang van zaken zou nu volledig ondermaats zijn. Ter benadering van de hoeveelheid straling waaraan het personeel werd blootgesteld, droeg men filmbadges.

Een punt dat altijd veel aandacht heeft gehad is de logistiek. Vanwege de dikwijls korte halfwaardetijd van de producten diende het transport zo snel mogelijk te gebeuren: Een goed product, maar niet op tijd is - letterlijk - nog niks!

De Philips verpakkingsafdeling bood hulp bij het ontwikkelen van de verpakking, die tevens als afscherming dienst deed. De verpakking varieerde van een kartonnen doos tot een zware verpakking met veel lood, bijv. voor de verzending van ^{24}Na naar Denemarken. De producten, - "pakjes" werden in Amsterdam door de medewerkers zelf bezorgd per fiets of per tram. Dat wil zeggen door iedereen die even tijd had. Zo kon het gebeuren dat iemand van de productie (Arends) met iemand van de analyse (Julsing) achterop, op een brommer tussen de trams doorsjeesde om iets op tijd te bezorgen.

Zelf bracht ik pakjes ^{113}I per tram naar het Wilhelmina Gasthuis.

Eind vijftiger jaren was de productie van radioactiviteit in de atoomfabriek zo toegenomen dat de medewerkers van het IKO last begonnen te krijgen van de verhoogde stralingsachtergrond. Het betekende dat we moesten omzien naar een ander onderkomen.

Duphar had een vestiging op een schiereilandje in het Noordzeekanaal, bij de Hembrug. Een gedeelte hiervan was vroeger in gebruik geweest als munitiedepot voor de aan de overzijde van het kanaal gevestigde artillerie afdeling. In de laagbouw waren een aantal nissen van elkaar gescheiden door zeer dikke muren; we konden die nissen gaan gebruiken voor diverse producties. Dit betekende wel dat we moesten overgaan van productie in zuurkasten naar productie in afgesloten cellen. Met bediening van de apparatuur op afstand met tangen en ander gereedschap, gemonteerd in een loden afscherming (zie de foto, waarop Arlman de burgemeester van Berlijn, Willy Brandt, laat zien hoe het werkt). We hebben toen veel geleerd dat later bij de overgang van de productie naar Petten van pas kwam.



'Atoms for Peace', 1955, demonstratie van het werken in een "hot cell"

De zestiger jaren waren van groot belang voor de nucleaire geneeskunde.

In de eerste plaats publiceerde Richards (Brookhaven National Laboratories, BNL) in 1961 het melken van Tc99m uit een Mo99-kolom. Het nu gemakkelijk te verkrijgen Tc99m gaf een enorme steun aan het onderzoek in de medische universitaire centra.

Omdat we ervan overtuigd waren dat de 'steriele koe' een grote toekomst zou hebben, vroegen we een octrooi aan. Dit had de concurrent, Squibb, ook gedaan, maar niet voor Europa. Er ontstond daardoor een onderhandelings situatie met als uitkomst dat we vrij de patenten van de ander konden gebruiken.

Ten tweede publiceerde Anger in 1962 de Anger-camera. Deze camera heeft de weg geopend naar heel veel onderzoek met het eenvoudig beschikbare Tc99m. Door Tc99m met verschillende stoffen te combineren, de zgn. Tc-kits, werd het mogelijk telkens andere delen van het menselijk lichaam zichtbaar te maken. Procter & Gamble kwam met een Tc99m kit voor botscanning op de markt. Die kit hebben we enkele jaren in Europa verkocht.

Philips was in die tijd bezig een prototype van een cyclotron te maken dat voor ons was bestemd. Zij verkochten dat echter aan Amersham, de concurrent. De twee jaar vertraging die resulteerde bleek uiteindelijk een zegen, omdat het ons de gelegenheid gaf nauwkeuriger specificaties op te stellen voor een productiecyclotron. Dit had tot gevolg dat ons Philips cyclotron nu nog werkzaam is en jarenlang meer dan 6000 uur "beam on target" heeft verdragen (De Haan, V.d. Bos, Reiff).

De ontwikkeling van de markt ging langzamer dan we hadden gehoopt en er was ook nog een lange weg af te leggen naar een bruikbare positroncamera. En positronen kon je nu juist met een cyclotron maken. Dat was een tegenvaller, waarover we ons wel zorgen maakten!

Omdat de Amsterdamse haven het kanaal voor de scheepvaart wilde verbreden moest het schiereiland worden afgegraven. In Den Haag was afgesproken dat alle radioactieve productie in Nederland geconcentreerd zou worden in Petten. We moesten dus verhuizen naar Petten. Het bracht het voordeel mee dat we van verschillende diensten van het Reactor Centrum Nederland (RCN) gebruik konden maken zoals de medische dienst, de veiligheidsdienst, reactorbestraling en afvalverwerking. We zouden echter wel een onderdeel van Philips-Duphar blijven.

In 1968 werd het Cyclotron in Petten geïnstalleerd. De naam van de nieuwe vestiging werd CYCLOTRON AND ISOTOPE LABORATORIES (CIL) en nu begon het zoeken naar werk voor de machine. In dit kader sponsorden we een groot onderzoek naar Ga67 in een aantal Duitse klinieken. Ga67 bleek voor vele aandoeningen een indicator te kunnen zijn: "Wenn man nicht weiss, wie, was, warum, dann gibt es noch immer Gallium".



Het CIL in Petten

En zo gingen we de zeventiger jaren in. We hadden onze weg gevonden en besloten ons op de medische toepassingen te richten. De firma kreeg toen zijn definitieve en professionele vorm. Dit was een gevolg van het stevig aanpakken van een aantal zaken: de R&D, de commercie, de logistiek en de kwaliteit - zowel van de processen als van de producten - en van het cyclotronproject.

Het cyclotron moest beter aan een aantal belangrijke, -in de praktijk gebleken-, eisen voor de productie voldoen. Er is toen een protocol ter verbetering van de productiemogelijkheden geschreven. Dit protocol werd in Den Haag beoordeeld en akkoord bevonden. Dat hield ook in dat het Ministerie ongeveer de helft van de kosten voor haar rekening nam. Voor de uitstekende rapportage naar het Ministerie toe tijdens de uitvoering van het project kregen we na afloop een compliment (Van der Baan).

De R&D afdeling werd uitgebreid en tal van mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe producten werden onderzocht. Er werd zelfs aan twee Amerikaanse researchers (Pinadjan en Hunter) tijdelijk onderdak verleend in de hoop dat zij een nieuw product konden lanceren.

De Tc- koe was nog niet echt uitontwikkeld: tal van kleine verbeteringen waren nodig om onze klanten tevreden te stellen. De koe werd hoofdzakelijk ontwikkeld door Dr. en Mevr. Panek en de productie is door Doornebos, Arends en de Technische Dienst met Hammacher, tot stand gekomen. Om de elutie beter te laten verlopen had R&D een trucje bedacht. Daarop werd patent verleend. Naderhand konden we aantonen dat Bayer inbreuk op het patent had gemaakt en dat heeft ze een lief sommetje gekost (Dr. Van Dulmen).

R&D was ook sterk betrokken bij het ontwikkelen van Tc-kits.

In '76 kwam Lebowitz met TI201 en werd een groot potentieel voor hartonderzoek zichtbaar. Dankzij de Paneks waren we binnen 6 maanden met TI201 op de markt. Hoewel de MIBI Tc-kit nu een deel van de TI201 markt heeft overgenomen is de re-distributie van TI201 zo van belang dat het nog steeds als 'gouden standaard' fungeert. Het is een voor de omzet belangrijk product gebleven.

De techniek diende natuurlijk uit te monden in een verkoopbaar product.

Aan een product diende dus bekendheid te worden gegeven. Al gauw bleek dat een folder, catalogus of prijslijst daartoe niet voldoende waren. Er moest een verkooporganisatie komen die in eerste instantie de Europese landen zou kunnen bewerken. Dus kwamen er marketingmanagers en productmanagers en een medisch adviseur (De Jong). Vanuit Petten zou de productkennis worden gebracht bij de (toekomstige) gebruiker. De beste manier om een toekomstige gebruiker te benaderen bleek een verkoper ter plaatse.

Dus werden in een aantal landen Groot-Brittannië, België, Nederland, Duitsland, Oostenrijk en Frankrijk verkoopkantoren ondergebracht bij een bevriende Philipsorganisatie. Vandaar uit kon de markt worden benaderd en bediend. In enkele landen werd via een agentschap gewerkt, zoals in Ierland, Spanje, Italië en Denemarken.

De grote congressen met onze tentoonstellingsstand waren steeds een goed middel om de totale verkooporganisatie bij elkaar te krijgen voor uitwisseling van ervaring en bespreking van nieuwe ideeën. Er werden ook speciale trainingsbijeenkomsten voor de verkopers georganiseerd.

Bij het lanceren van TI201 in Europa werd extra een medisch team ingeschakeld om de nucleair geneeskundige te helpen de mogelijkheden voor hartonderzoek bij zijn collega, de cardioloog, te presenteren. Gelukkig bleek TI201 zo'n groot product dat de hoge introductiekosten goed draagbaar waren.



Japanse bezoekers aan Cyclotron Amsterdam eind '50 / begin '60 jaren

Inmiddels was ook contact tot stand gekomen met de Japanse markt. Daiichi Radioisotope Laboratories (DRL) werd de eerste klant die Ga67 in bulk kocht. De logistiek naar Japan werd zo goed dat DRL naderhand ook Mo 99 bij ons ging kopen. Zij keken de kunst af en schaften toen zelf een cyclotron aan, zodat Petten geen TI en andere cyclotron producten meer leverde, maar Mo99 bleef.

Ook in de USA werden we bekend als een betrouwbare leverancier en dat vormde een goede basis voor de latere overnamegesprekken met Mallinckrodt.

Door de gestegen omzet begon er steeds meer nadruk te liggen op de logistieke operatie. Onze zendingen dienden adequaat verpakt te zijn om nog door de Velsertunnel te gaan en ook door de luchtvaartmaatschappijen werden steeds hogere eisen gesteld.

Onze logistiek is altijd een troetelkind geweest en heeft zelfs internationaal prijzen gehaald (Van der Grift). In de jaren 60 deden we reeds een poging om een soort "computerized" systeem in te voeren. De IBM die het project verzorgde, werkte toen nog met ponskaarten. IBM gaf het na een jaar op. Achteraf is het duidelijk dat de gewenste stroomlijning moest wachten op computers en programma's zoals we die nu kennen.

Een groot aantal producten werd afgestoten. "Istopen op maat" werden, met uitzondering van I131, niet meer gemaakt. De overblijvende producten werden opgewaardeerd en gestandaardiseerd.

Voor het bewaken van de kwaliteit van de producten werd een apotheker (Dr. Hoeke) aangetrokken. Dit was ten opzichte van de concurrenten een goede zet, radiofarmacie bestond nog niet, en wij waren de eerste met een dergelijk professionele benadering. Binnen het bedrijf ontstond echter de nodige commotie. Opeens was er sprake van ingangsccontrole, vrijgifte, procedures en protocollen (GMP was toen ook in de reguliere farmaceutische industrie nieuw), nauwkeurig omschreven analyses, steriliteitstesten en - ook nieuw - pyrogeentesten, die konden worden uitgevoerd als het te onderzoeken preparaat radioactief was. Het 'steriel werken' (kits) werd ingevoerd en het personeel kreeg cursussen daarvoor. Een speciaal probleem was het creëren van een steriele omgeving in de productiecellen. Die waren immers zo gemaakt dat er geen radioactiviteit naar buiten kon, terwijl bij steriel werken werd vereist dat er geen contaminatie naar binnen zou gaan.

Het is, met de gang van zaken in het bedrijf zoals die nu is, niet voor te stellen dat dat gehele farmaceutisch verantwoorde productieproces van het begin af aan moest worden opgebouwd.

Net als bij het maken van de eerste isotopen had deze nieuwe benadering van een radioactief product overal veel belangstelling. BNL vroeg dan ook aan onze apotheker om enkele maanden naar Brookhaven te komen om hen te leren op verantwoorde wijze radiofarmaca te maken.

Later ontstond vanuit het kwaliteitsbeheer de registratie, die uitgroeide tot een aparte afdeling. Al deze maatregelen brachten veel inspanning en hoge kosten met zich mee: uiteindelijk hebben zij geleid tot een solide bedrijf dat winst zou kunnen gaan maken. Een geheel andere situatie dan in het begin toen het avontuur prevaleerde.

De overname

In het begin van de zeventiger jaren bleek dat Philips geen mogelijkheid zag om van Philips-Duphar een grote farmaceutische company te maken. De financiële last van de opbouw van Philips in de USA en in Japan was groot en dus ontbraken de middelen om Duphar op eigen kracht groot te maken. Duphar stond in de etalage. Bij het contact met belangstellende firma's bleek bovendien dat de boekhoudprincipes van Philips nogal afwijkend waren. Philips ging uit van de vervangingswaarde en niet van de werkelijke waarde van de kapitaalgoederen. Uiteindelijk werd besloten om het CIL apart te verkopen omdat het was uitgegroeid tot een volwaardig bedrijf met activiteiten die geheel op zichzelf stonden en slecht aansloten bij die van een reguliere farmaceutische firma. Na een aantal pogingen tot verkoop kwamen we eind zeventiger jaren in contact met Mallinckrodt. Bij Mallinckrodt hadden ze zoveel aandacht besteed aan in vitro diagnostische kits dat de ontwikkeling van in vivo preparaten sterk was achtergebleven. Dat gat konden zij opvullen door het

CIL over te nemen. Mallinckrodt had echter een afspraak dat het in Europa alleen gezamenlijk met Byk Gulden zou optreden. En zo kregen we er ook collega's bij in Dietzenbach, die voorheen onze concurrenten waren. In twee jaar tijd werd onder het Mallinckrodt financiële systeem de hele koopsom terugverdiend (Van Outersterp).

De overname van het CIL is van groot belang geweest voor de medewerkers. Ten eerste bleven de verworven rechten in stand, zoals pensioenrechten, studiefinanciering enz.

Ten tweede kwamen we in intensief contact met andere groepen die ook in het vak zaten en konden we van elkaar veel opsteken.

Op de eerste dag dat we waren overgenomen (1979) kregen we bezoek van Dr. Giovannini van Byk Gulden. Ik had hem opgehaald en op weg naar Petten werden we door een zware sneeuwstorm overvallen. We moesten ons heil zoeken in Motel Alkmaar. Na verloop van tijd werd duidelijk dat we die dag niet meer weg zouden kunnen. Dr. G. werd zenuwachtig, belde zijn secretaresse om een helikopter, en stelde, tenslotte, ten einde raad, voor om te blijven slapen. Gelukkig had ik al bij binnenkomst kamers gereserveerd! Dr. G. 's beproevingen waren nog niet voorbij: iemand in het Motel bleek dringend een dokter nodig te hebben en Dr. G. werd ingeschakeld. Op zijn advies moest de patiënt onmiddellijk naar het ziekenhuis. Dat is met veel inspanning gelukt en bij navraag naderhand bleek de patiënt er goed vanaf gekomen te zijn. Na ongeveer 3 jaar besloten Mallinckrodt en Byk Gulden om ieder hun eigen weg te gaan en werden we voor 100% Mallinckrodt. Zo kwam de weg vrij voor een tweede cyclotron, dat uiteindelijk werd ondergebracht in de Bentele building.

Het belang van de Tc-koeien voor Petten werd hoe langer hoe groter. Ik stelde daarom in 1975 voor om te bestuderen of wij zelf Mo99 zouden kunnen maken, bijv. via bestraling van uraan in een swimming pool reactor. Enkele bezoeken aan reactorsites in de USA leverden niet veel op.

Merkwaardigerwijs stonden de meeste reactoren die werden bezocht op een breuklijn en dat was geen prettig vooruitzicht.

De kwaliteit van het Mo99 dat wij inkochten was niet constant, waardoor het functioneren van de koe soms twijfelachtig was. Dat leverde heel wat klachten op over het lage percentage elutie of het niet goed labelen van de Tc-kits.

In de zomer van 1984 brachten wij een bezoek aan Karlsruhe en we bezichtigden het lab van Dr. Sameh die een geheel eigen systeem had ontworpen voor de bestraling van uraan en voor het separeren van Mo99 uit

het mengsel van fission producten. Een heel mooi trekje van dit proces was dat dat Mo99 niet verontreinigd was door organische bestanddelen.

Na mijn pensionering heeft het management kans gezien zowel Dr. Sameh als het proces naar Petten te halen. Zodat de firma nu over de beste grondstof Mo99 ter wereld beschikt, gemaakt in een eigen, speciaal daartoe opgezet gebouw.

Eind jaren 70 was het duidelijk dat de zich verder ontwikkelende GMP-eisen in de toekomst tot een verandering in onze productiemethoden zouden moeten leiden. Op het gebied van regelgeving waren de Engelsen het lastigst. In een gesprek met de autoriteiten in Londen heb ik toen omstandig uitgelegd hoe wij onze productiemethoden wilden wijzigen ten einde aan alle eisen, die aan een farmaceutisch product zouden worden gesteld, te voldoen. Ik verzweg daarbij de kosten van deze operatie niet. Het maakte zo'n indruk dat werd opgemerkt "dat Amersham er niet zoveel voor over had". Ik ben blij dat de Arlmanhal op den duur zijn beslag kreeg, waardoor we nu zeer verantwoord radiofarmaca kunnen produceren.

Ik wil niet vergeten om de huishoudelijke afdeling te noemen. Op schoonmaken wordt vaak neergekeken als eenvoudig werk. Het vormt echter de basis om goed te kunnen werken en leven. Schoonmaken in Petten was verre van simpel. Steeds moest rekening worden gehouden met de kans op -radioactieve -besmetting. De medewerkers werden daarom speciaal opgeleid. Er is een nevenactiviteit die moet worden genoemd. De Ir-bronnen en -naalden. Dankzij laserlassen zijn we ook op dit gebied een betrouwbare producent gebleken. Een mooi stukje technologie ontwikkeling

Toen ik met pensioen ging kon ik mijn werk overdragen aan het duo Mercer, Vermeeren; ik was daar erg tevreden over.

De ontwikkeling van pioniersgroepje tot professioneel bedrijf is een interessant gebeuren gebleken. De instelling van de medewerkers moest regelmatig worden aangepast aan de nieuwe fase van ontwikkeling die zij doormaakten op hun werk. Hierdoor was het werk ook nooit saai. Er was altijd wel weer iets dat een inventieve aanpak nodig had. Ik heb er goede herinneringen aan, al zijn ze misschien hier en daar wel onnauwkeurig.



Overdracht CIL door Philips-Duphar aan Mallinckrodt Inc. en Byk Gulden. November 1978