

JAN ARLMAN, pionier, van isotoop tot radiofarmacon

Jan Arlman kreeg van Frits Philips het verzoek onderzoek te doen naar een vreedzame toepassing van isotopen. Met een klein groepje mensen werd het een lange zoektocht, met wisselende perspectieven, uitdagingen, aanpassingen en veel inventiviteit. Het resulteerde in een bedrijf dat een van de grootste producenten van radiofarmaca in de wereld werd.

Door Marja Hoeke en Peter Vermeeren

Nav ONNAUWKEURIGE HERINNERINGEN door Jan Arlman gepubliceerd in Koeienletters (2006), personeelsblad van Mallinckrodt Pharmaceuticals. Her-publicatie in Koeienletters, juni 2015.

Jan Arlman (1919-2014) was natuurkundig ingenieur (n.i.).

Na zijn afstuderen was hij nog enige tijd werkzaam aan de T.H. Delft.

In 1953 trad Ir. Jan Arlman in dienst bij Philips, dat was waar het begon.

PIONIERS, de atoomfabriek

Het was in de tijd na de atoombom, toen men de verwachting had dat radioactieve straling ook in positieve zin zou kunnen bijdragen aan de welvaart in de samenleving. Philips had interesse in straling omdat radioactiviteit moest worden gemeten (GM-tellers en scintillatietellers).

Ir. Arlman kreeg van de heer Frits Philips de opdracht zich bezig te houden met vreedzame toepassing van radioactiviteit. Dit bestreek een zeer breed gebied, van tracerverbindingen (lage radioactiviteit, μCi 's) tot sterke bronnen (hoge radioactiviteit, Ci 's). Arlman werd ondergebracht bij het Instituut voor Kernfysisch Onderzoek (IKO), in Amsterdam, waar een groepje fysici onder primitieve omstandigheden met behulp van een cyclotron (deeltjesversneller) trachtte tot dan toe onbekende isotopen (radioactieve verbindingen) te maken. In de volksmond: De atoomfabriek

Het werken met straling was relatief nieuw en vergde veel aandacht. De brede opdracht stelde Arlman in staat actief deel te nemen aan het denken over het werken met straling en de daaruit volgende ontwikkelingen. Hij legde wereldwijd contacten en droeg o.m. bij aan de zeer succesvolle tentoonstelling "Atoms for peace" (Schiphol, 1955), die bedoeld was om een breed publiek de goede kanten van nucleaire ontwikkeling te laten zien.

In dit vroege stadium werd veel aandacht besteed aan de *veiligheid* (In tegenstelling tot de chemie waarbij pas in een veel later stadium werd onderkend dat maatregelen nodig waren) Deze veiligheid betrof zowel het proces, als het personeel, als de verkregen (afval)producten. Arlman werkte (mee) aan het opstellen van veiligheidsnormen die tot stand kwamen door samenwerking van nationale en internationale commissies. Hij stelde ook cursussen samen voor het verantwoord werken met straling en droeg bij aan de opleiding van personeel.

Toen bleek dat *traceronderzoek* mogelijk inzicht kon verschaffen in medische en biologische vraagstukken werd de opdracht vernauwd naar het zoeken naar een toepassing van radioactiviteit die

zou passen binnen de toenmalige filosofie van Philips Duphar ;" tbv van de gezondheid van mens, dier en plant". Ten dien einde werd een groepje chemici toegevoegd. De opdracht was weinig concreet en men wist alleen dat met kortlevende isotopen moest worden gewerkt. Op grond van de stand van wetenschap werd uiteindelijk gekozen voor experimenteel onderzoek aan I131, Na24, Bi206, P32 en Ga67 in samenwerking met ziekenhuizen . De producten werden gefabriceerd op grond van specificaties van het ziekenhuisteam. De radioactiviteit werd gemeten mbv standaarden uit Harwell en de zuiverheid van de producten werd bepaald met beta tellers .Vanwege het vervoer naar ziekenhuizen werd de *verpakking*, die de veiligheid van de omgeving waarborgde, door loodafscherming belangrijk. Alsmede de *logistiek* omdat de mogelijkheid van meting aan tijd gebonden was.. Dit kwam omdat er altijd werd gestreefd naar een zo kort mogelijke halfwaardetijd in verband met de veiligheid van de patient , (de halfwaardetijd van een radioactief product is de tijd waarin de radioactiviteit met de helft afneemt). Omdat transport daardoor een essentieel onderdeel werd van het product waren alle medewerkers hierbij betrokken : Arlman nam dan ook deel aan het pakjes brengen naar diverse ziekenhuizen.

De experimenten met radioactieve producten van de groep van Arlman waren zeer vooruitstrevend en trokken wereldwijd aandacht in medische kringen, vooral in de USA.

ONTWIKKELING

Eind vijftiger jaren was de productie zo toegenomen dat de stralings achtergrond te hoog werd op de locatie in Amsterdam en werd verhuisd naar een vestiging van Philips Duphar op een schiereiland in het Noordzeekanaal. De productie kon nu plaats vinden in afgesloten cellen in plaats van in de tot nog toe gebruikte zuurkasten. Hier werd de basis gelegd voor de, in een later stadium toegepaste, geavanceerde productietechnieken.

In samenwerking met Philips werkte Arlman aan de specificaties voor een nieuw, op de productie van medische isotopen gericht , cyclotron.

Teleurstellingen waren er ook: Het cyclotron werd aan anderen verkocht en er waren nog geen bruikbare metingen mogelijk voor een aantal radioactieve producten die juist met een cyclotron konden worden gemaakt.

Begin 60-iger jaren kwam de grote doorbraak. Eerst werd het probleem van de zo kort mogelijke halfwaardetijd opgelost toen Richards, Brookhaven National Laboratories (BNL) in 1961 publiceerde dat het kortlevende $Tc\ 99m$ kon worden uitgewassen uit een kolom beladen met het langerlevende $Mo99$. De halfwaardetijd van $Mo99$ was zodanig lang dat dit product de hele week gebruikt kon worden in een ziekenhuislaboratorium. $Tc99m$ heeft een gunstige straling en een halfwaardetijd van 5 uur . Dit was uitstekend geschikt voor de patient. $Tc99m$ zou daarom toegepast worden gekoppeld aan kits : speciaal ontworpen niet-radioactieve verbindingen, die als transportmechanisme dienden (tracers)en een affiniteit hadden met de te onderzoeken organen of functies in het menselijk lichaam. Voorbeelden hiervan die nu worden toegepast zijn macroaggregaten voor longen, colloïden voor de lever , HDMP (osteoscan) voor botten en MIBI voor het hart.

Een tweede doorbraak kwam in die zelfde tijd toen in 1962 de *Angercamera* werd ontwikkeld die het mogelijk maakte om processen en afwijkingen in de verschillende organen dmv metingen van de radioactiviteit zichtbaar te maken.

Uiteindelijk kwam er een eigen cyclotron met, de door teleurstellende ervaring opgedane, heel goede specificaties : het werkt nog steeds . Omdat de politiek had besloten dat radioactieve producties in Petten geconcentreerd zouden worden werd het Cyclotron and Isotope Laboratories (CIL) daar geplaatst (1968) Dit had het grote voordeel dat Philips Duphar van de verschillende diensten van het Reactor Centrum Nederland (RCN) gebruik kon maken zoals: de medische dienst, veiligheid, reactorbestraling voor het benodigde Molybdeen en de afvalverwerking.

Arlman werd general manager onder de vleugels van Philips Duphar en onder zijn leiding werd gewerkt aan het *technisch gedeelte* zoals eisen voor de cyclotronproductie, het verder ontwikkelen van de Tc generator en verkrijgen van patenten. Alsmede aan het zoeken naar nieuwe producten , het ontwikkelen van kits, en het ontwikkelen van TI 201 tot een product voor hartonderzoek. Dit laatste is ook nu nog steeds de "gouden " standaard voor redistributie, essentieel voor het functioneren van het hart. Een ander deel van zijn aandacht ging uit naar *marketing en logistiek* zoals het uitbreiden van de verkooporganisaties met eigen kantoren in alle Europese landen , het bekend maken van de producten via tentoonstellingsstands op congressen en naar scholing van ziekenhuispersoneel en van verkopers. De aan de productie onlosmakelijk verbonden logistiek werd zodanig verbeterd, dat daarmee zelfs een prijs werd gewonnen.

VOOROPLOPEND

Door het besluit om zich volledig op de medische toepassing te richten en de snelle groei van de nucleaire geneeskunde kwamen er steeds meer eisen aan de (farmaceutische) *kwaliteit* van de producten. Dit was door de radioactiviteit extra ingewikkeld. Het werd een nieuwe uitdaging , speciaal ook voor de apotheker, dr. Hoeke, die voor kwaliteitsbeheer werd aangetrokken. Radiofarmacie bestond toen nog niet en het zou een hele omslag in de denkwijze van de groep vergen . Duphar was het eerste producent van isotopen met een medische toepassing ter wereld met een dergelijke professionele benadering.

Een aantal producten werden afgestoten, de overigen werden gestandaardiseerd.

Het gehele farmaceutisch verantwoorde productieproces moest van het begin af aan worden opgebouwd.

Een speciaal probleem was het creëren van een steriele omgeving in de productiecellen die gemaakt waren om geen radioactiviteit naar buiten te laten terwijl er bij steriele producties er voor moest worden gezorgd dat geen verontreiniging naar binnen kon.

Good Manufacturing Practices (GMP)- die in de reguliere farmaceutische industrie tot op dat moment nog nauwelijks gebruikelijk waren - werden ingevoerd . Er kwamen ingangscntroles, vrijgifte procedures, protocollen, nauwkeurig omschreven analyses , steriliteitstesten en -ook nieuw-pyroeentesten die konden worden uitgevoerd als het te onderzoeken preparaat radioactief was. Deze nieuwe, farmaceutische, benadering van een radioactief product zorgde voor veel commotie binnen het bedrijf en bij de concurrenten, maar had tevens wereldwijd veel belangstelling .

De strenge *eisen* die door de apotheker in Petten werden gesteld brachten veel inspanning en kosten met zich mee en werden aanvankelijk als nadeel ervaren. Arlman wist dit echter in een voordeel om te zetten en prees de, door dr. Hoeke gevolgde procedures, aan als bewijs van kwaliteit van de producten,

niet alleen in vergelijking met die van andere producenten, maar ook bij de autoriteiten. Dit had tot gevolg dat veel van die eisen, zowel voor de productie als voor het product zelf, door de verschillende, ook internationale, registratie autoriteiten werden overgenomen in de registratie dossiers die later nodig zouden zijn voor de vergunning om een product op de markt te brengen.

De professionele benadering bleek tevens het einde van de avontuurlijke fase en leidde, na gedane investeringen, uiteindelijk tot een solide bedrijf dat winst kon gaan maken.

PROFESSIONAL

Terzelfder tijd bereikte Philips het stadium waarin het de farmaceutische tak wilde afstoten. Het bedrijf in Petten werd daartoe gescheiden van de rest van Philips Duphar. Arlman was op dat moment 25 jaar in dienst bij Philips en kende door de voorgaande historie elk aspect van het bedrijf. Hij was dan ook intensief betrokken bij het vinden van een partner. Het bleek dat bij het Amerikaanse Mallinckrodt het accent in Europa lag op de ontwikkeling van in vitro diagnostic kits terwijl het in vivo gedeelte was achtergebleven. Dit gaf een mooie aansluiting. Het bedrijf in Petten werd begin 1979 overgedaan aan Mallinckrodt.

Ir. Arlman werd de eerste directeur van *Mallinckrodt Nuclear* in Europa. Hij gaf de aanzet voor de aanschaf van een tweede, groter cyclotron maar vooral ook tot de productie van Molybdeen in eigen beheer. Door het toepassen van geavanceerde techniek werd het mogelijk deze belangrijke grondstof voor de Tc generator, in constante, hoge kwaliteit te verkrijgen. Deze twee zaken betekenden opnieuw een enorme investering.

Door voorgaande ontwikkelingen en de visie van Ir. Jan Arlman kon het bedrijf uitgroeien tot een van de grootste leveranciers van radiofarmaca van de wereld.

EPILOOG

Na zijn pensionering eind 1984 bleef Jan Arlman als adviseur nog een aantal jaren actief betrokken bij "zijn bedrijf".

Hij keek met goede herinneringen terug op de lange avontuurlijke weg die gezamenlijk werd afgelegd van een vage opdracht naar een professioneel bedrijf, dat radiofarmaca van hoge kwaliteit levert over de gehele wereld.

Zijn werk was in zijn leven heel belangrijk voor hem: hij is tot het eind zeer betrokken geweest bij de ontwikkelingen in zijn vak. Hij was er van overtuigd dat biotechnologie en nanotechnologie daar een belangrijke, misschien zelfs hier en daar een vervangende rol in gaan spelen.