

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

Bevor ich auf Hintergründe und Kontexte der kommerziellen Naturstoffchemie eingehe, möchte ich Überlegungen dazu anstellen, welche Begriffe und Metaphern geeignet sind, um die Entwicklungspfade der angebotenen Produkte wie auch die Spielräume der beteiligten Akteure – spezialisierte Anbieter und ihr Umfeld, einschließlich der Pharmaindustrie – zu beschreiben. Soziologische, anthropologische und historiografische Debatten zur zeitgenössischen Biomedizin nehmen häufig Bezug auf den rapide ansteigenden Gebrauch chemischer Substanzen zur Behandlung von Krankheiten und zur Verbesserung von Gesundheit und Wohlbefinden. Derzeit, so die Diagnose, befinden wir uns im „age of drugs“ (Cloatre und Pickersgill 2014: 434). Die Tendenz, Lebensfunktionen auf medikamentösen Interventionen zugängliche Zusammenhänge engzuführen, wird als Teil eines Prozesses der *pharmaceuticalization* gedeutet, eingebunden in eine „redefinition or reconfiguration of health ‚problems‘ as having a pharmaceutical solution“ (Williams u. a. 2011: 710). Wird dieser Prozess zugleich als „translation or transformation of human conditions, capabilities and capacities into opportunities for pharmaceutical intervention“ (ebd.: 711) verstanden, eröffnet er diversen Akteuren geschäftliche Gelegenheiten. Dies scheint kaum erklärungsbedürftig zu sein; Pharmafirmen haben selbstverständlich Interesse daran, bestimmte Lebensphänomene als Probleme zu markieren, für die sie – bis auf die molekulare Ebene passgenaue – Lösungen parat haben. Angesichts der Expansion pharmazeutischer Interventionen stellt sich indes umso dringender die Frage, wie die entsprechende Nachfrage geschaffen und gelenkt wird, wie Krankheitsbilder definiert und propagiert werden, für welche Indikationen sowie nicht-therapeutische Eingriffsmöglichkeiten geforscht wird und wie sich dies auf Vorstellungen von Gesundheit, Wohlbefinden oder Normalität auswirkt. Die Untertitel der Bücher von Greene und Dumit, die diesem Zusammenhang mit Blick auf die jüngere Vergangenheit und die Gegenwart nachspüren, sind vielsagend: *Drugs and the Definition of Disease* bzw. *How Pharmaceutical Companies Define Our Health* (Dumit 2012; Greene 2007). Dabei ist zu beachten, dass die konstatierte *pharmaceuticalization* nicht lediglich eine Reaktion auf eine präexistierende Nachfrage oder einen präzise umrissenen medizinischen Bedarf darstellt; sie geht ebenso auf Veränderungen im Konsumverhalten, auf pharmazeutisches Marketing und auf gewandelte

regulatorische Vorgaben im Gesundheitswesen zurück (vgl. Abraham 2010: 616f.).

Inwiefern ist dies für die Naturstoffchemie relevant? Richtet man – gewissermaßen umgekehrt herum dem Ansatz einer Biografie von Medikamenten folgend (vgl. Van der Geest u. a. 1996) – den Blick von Prozessen, welche das Marketing, den Konsum und die Verbreitung pharmazeutischer Produkte betreffen, zurück auf die Erforschung von Wirkstoffen, fällt auf, dass in dieser frühen Phase die Prägung durch Konsummuster und Krankheitsdefinitionen weniger greifbar ist. Schließlich handelt es sich um Produkte, die nicht auf einen Gebrauch durch Endnutzer abzielen, sondern auf Kunden innerhalb der Industrie, also um hochgradig spezialisierte Ressourcen zur weiteren Bearbeitung in der Forschung und Entwicklung. Insbesondere beim Verkauf nicht getesteter Naturstoffe ist deren etwaiger Nutzen keineswegs abzusehen. Es ist nicht nur weitgehend offen, für welche therapeutischen Indikationen eine Substanz vielleicht weiterentwickelt werden kann. Vielmehr sind die zum Verkauf stehenden Produkte nicht einmal für bestimmte Industriesektoren prädestiniert; sie können gleichermaßen von Pharmafirmen genutzt werden wie auch in der Lebensmittel- oder Kosmetikindustrie. Da die „pharmazeutische Wirkstoff-Forschung [...] im weitesten Sinne zur angewandten Chemie“ gehört (Schummer 2004: 629), überrascht es nicht, dass Naturstoffe in sämtlichen Branchen nachgefragt werden, die auf den Zugang zu neuen chemischen Verbindungen angewiesen sind. Dennoch geht es in diesem Kapitel in erster Linie um diejenigen Hintergründe des Felds, die für die Nutzung isolierter Substanzen in der Pharmaforschung ausschlaggebend sind, z. B. im Hinblick auf die Entwicklung und Zulassung von Arzneien. Naturstoffanbieter werden nämlich trotz des nivellierenden Moments, das aus der ergebnisoffenen Bereitstellung chemischer Diversität an Kunden in unterschiedlichen Branchen resultiert, stark durch strategische Ausrichtungen und Trends innerhalb der Pharmaindustrie geprägt, die weiterhin ihren Hauptkundenstamm stellt. Erfahrungswerte und Erwartungen bezüglich deren Nachfrage spiegeln sich u. a. in der Auswahl von Biomaterialien wider; gezielt werden solche Biomaterialien ausgesucht, die vermutlich bestimmte pharmazeutisch relevante Substanzklassen enthalten. Insofern Annahmen von Kunden hinsichtlich künftiger Konsummuster und Krankheitsbilder soweit wie möglich antizipiert werden, schlagen soziale Prozesse der *pharmaceuticalization* indirekt bis auf die Ebene der isolierten Verbindungen durch. Deutlich ausgeprägter ist dieser Zusammenhang freilich im Fall eigenständiger Forschungsprojekte zu Naturstoffen, die sich im

Unterschied zum Substanzverkauf klar an spezifischen Indikationen und Konsummustern ausrichten.

Angesichts der losen Koppelung zwischen Naturstoffen und deren späterer Nutzung erscheint es fraglich, ob die häufig verwendete Metapher einer Biografie von Arzneimitteln einen geeigneten Rahmen für meine Fallstudie bietet (vgl. Van der Geest u. a. 1996). Anthropologische Untersuchungen der *social lives of medicines* (vgl. Whyte u. a. 2002) bzw. der Biografien von Heilmitteln erlauben zwar, sich wandelnde Begrifflichkeiten, Nutzungsweisen oder Bedeutungszuschreibungen, die mit Medikamenten verbunden sind, aus einer Multi-Level-Perspektive zu erschließen (vgl. Van der Geest 2011). Doch werden dabei soziale, kulturelle oder symbolische Dimensionen gegenüber den – hier im Vordergrund stehenden – materiellen, ökonomischen und institutionellen Prozessen der Entwicklung pharmazeutischer Produkte und der Konstruktion ihrer Wirksamkeit übergewichtet (vgl. Pordié und Hardon 2015: 1; Pordié 2015: 36). Darüber hinaus läuft die Metapher der Biografie Gefahr, allzu lineare Narrative des Lebens von Arzneimitteln entlang mehr oder weniger fixer Zwischenschritte nahelegen. Wie zahlreiche Beispiele heute erfolgreicher Medikamente zeigen, deren Entwicklung von Sackgassen, umdefinierten Zielsetzungen, zwischenzeitlichem Scheitern und unverhofften, kaum erwarteten Durchbrüchen geprägt war, verläuft die Erforschung, Bearbeitung und Zulassung von Wirkstoffen jedoch meist alles andere als linear. Für Arzneimittel, die auf dem Markt sind, gilt dies nicht minder; ihre *social lives* sind u. a. davon abhängig, ob sie verschreibungspflichtig sind, für welche Indikationen sie zugelassen wurden, in welche Marketingstrategien sie eingebunden sind und wie sie von ÄrztInnen, Verbrauchern und PatientInnen genutzt werden.

Biografien von Medikamenten müssen daher auf eine Art und Weise erzählt werden, die ihre Geburt nicht auf die Geschichte der Entdeckung und Entwicklung eines Wirkstoffes verengt. Wie der Wissenschaftshistoriker Bruno Strasser warnt, wäre dies gleichbedeutend damit, sich in der Biografie einer Person nur mit den Umständen ihrer Geburt zu befassen (vgl. 2008: 304). Strasser verweist zu Recht auf ganze Schichten an materiellen Transformationen, kulturellen Bezugsräumen, rechtlichen Bedingungen und sozioökonomischen Beziehungen, durch die Medikamente zu komplexen Objekten werden, deren Geschichte sich mitnichten auf die der enthaltenen Wirkstoffe reduzieren lässt (vgl. ebd.). Darüber hinaus sind Meistererzählungen, die einen linearen, obgleich mühseligen Weg von der Entdeckung eines Moleküls oder Effekts bis zum Einsatz eines Me-

dikaments nachverfolgen,⁹ deshalb schon verkürzend, weil die chemischen Substanzen, mit denen solche Narrative meist beginnen, ihrerseits keineswegs eindimensionale Geschichten aufweisen. Doch ist es durchaus möglich, auf die Ebene der Wirkstoffentdeckung und -entwicklung zu fokussieren, ohne in lineare Narrative zurückzufallen. Dies belegen historiografische Arbeiten, welche die wechselvolle, in diverse Kontexte eingebettete Wissens- und Wissenschaftsgeschichte von Wirkstoffen in all ihren Verästelungen nachvollziehen; z. B. die Studien des Medizinhistorikers Heiko Stoff zu Enzymen, Hormonen und Vitaminen als Träger spezifischer, in ihrer biologischen Herkunft begründeter Wirkungsweisen im frühen 20. Jahrhundert (vgl. 2012). Die damalige Konstellation aus Lebensreformbewegung, Naturstoffchemie und Trends innerhalb der Pharmaindustrie führte im deutschen Sprachraum zur Ausprägung eines bis in die 1950er-Jahre auf Enzyme, Hormone und Vitamine beschränkten, normativ aufgeladenen Begriffes von Wirkstoffen (vgl. Stoff 2013: 89), der klar abwich vom heutigen Verständnis bioaktiver Moleküle *jeglicher* Herkunft als Wirkstoffe.

Meine auf die heutige Wirkstoffforschung bezogene Fallstudie erfordert ebenso die Berücksichtigung zahlreicher Aspekte, welche über die erwähnten verengten Standardnarrative hinausgehen – nicht nur in Bezug auf rechtliche Vorgaben oder ökonomische Konkurrenz, sondern auch hinsichtlich der unvermeidbaren Wechselfälle in der Nutzung von Substanzen. Schließlich führt zum Leidwesen von Firmen kein vorgezeichneter Weg von isolierten Naturstoffen direkt zu Medikamenten. Dies legen schon Ausdrücke wie „Leitstruktur“ oder „Wirkstoffkandidat“ nahe, die zur Bezeichnung neuer Moleküle verwendet werden: Begriffe, die notorisch auf sich verzweigende, nur undeutlich absehbare Möglichkeitsspielräume verweisen. Sie deuten an, dass es mehr Zwischenstufen und überraschende Wendungen zwischen völliger Unkenntnis der Wirkungsweise vager bestimmter Stoffe und vollständigem Verständnis beherrschbarer, wohl definierter Substanzen gibt, als man zunächst erwarten würde. Bezüglich des ontologischen Status derart schwer fassbarer, in ständigem Wandel begriffener Entitäten bleibt festzuhalten, dass „zwischen voller Kausalität

9 Strasser fasst dieses Narrativ wie folgt zusammen: „A (usually lonely male) laboratory scientist, in search of a molecule that could cure a (usually deadly) disease, stumbles (usually accidentally) on a specific substance that is effective against that specific disease. The long and complex path from the scientist’s test tube to the patient’s pillbox is conspicuously absent from the story“ (2008: 304).

und schierer Inexistenz viele metaphysische Schattierungen existieren“ (Latour 2007: 124).

Vor diesem Hintergrund muss meine Analyse der Naturstoffchemie und Wirkstoffentdeckung darauf bedacht sein, eine „teleologisch[e] Historisierung von Forschungsprozessen als Ergebnis einer logischen Folge von Entdeckungen“ (Balz u. a. 2008: 186) zu umgehen. Es gilt verkürzende Deutungsmuster zu vermeiden, die das Endergebnis von Prozessen retrospektiv schon in deren Anfangszuständen angelegt sehen und die Rolle von „Zufallsbeobachtungen, erfahrungsgesteuertem Handeln in der Medizin und von all jenen zwar unbeabsichtigten, aber nicht zufälligen Wendungen der Forschung, die gemeinhin als ‚serendipity‘ bezeichnet werden“ (ebd.), unterschätzen. Im Vergleich zur Metapher einer Biografie von Arzneimitteln, die leichtsam Gefahr läuft, die Vorstellung einer beinahe zwangsläufigen Abfolge von Entwicklungsstufen naheulegen, ist der von dem Medizinhistoriker Jean-Paul Gaudillière vorgeschlagene Begriff *drug trajectories* besser geeignet, um die komplexen ‚Flugbahnen‘ von Heilmitteln zwischen Wissenschaft, Industrie und Medizin nachzuverfolgen (vgl. 2005b: 605ff.). Solchermaßen konzipiert sind Laufbahnen von Medikamenten keineswegs von Anfang an absehbar. Ihr Entstehungskontext spielt eine Rolle, ohne den späteren Verlauf ihrer *trajectories* zu prädeterninieren; vielmehr können Momente der Stagnation sowie Verzweigungen, Verschiebungen und Neuanfänge auftreten. *Drug trajectories* dienen als heuristische Ansatzpunkte, um die komplexen Netzwerke, in die Entwicklung, Produktion und Gebrauch von Arzneien eingebettet sind, der Analyse zugänglich zu machen (vgl. ebd.: 603).

Was Gaudillière für Arzneimittel vorschlägt, lässt sich auf isolierte Reinstoffe und daraus gewonnene Wirkstoffe übertragen. Diesbezüglich könnte man von *drug lead trajectories* als Heuristiken zur Untersuchung von Wertschöpfungsprozessen in der Naturstoffchemie sprechen.¹⁰ Substanzen und Daten durchlaufen im Zuge ihrer Bearbeitung zwischen Lieferanten von Biomaterialien, Akademie und diversen Industriebranchen unterschiedlichste Bahnen – manche auf ein früh anvisiertes Ziel ausgerichtet, während andere umhermändern oder zu stagnieren scheinen, bis

10 Am Beispiel der Erforschung aus den Hautsekretionen südamerikanischer Pfeilgiftfrösche isolierter Alkaloide und daraus entwickelter Derivate habe ich solche *drug lead trajectories* an anderer Stelle rekonstruiert, einschließlich der politischen und rechtlichen Streitigkeiten, die in diesem Fall virulent wurden (vgl. Angerer 2013b).

sie letztlich ganz anders gebraucht werden als zu Beginn erwartet.¹¹ Vorübergehender Stillstand auf den *trajectories* von Biomaterialien, Naturstoffen und Derivaten schließt eine Nutzung Jahre oder Jahrzehnte später nicht aus, lassen sich derartige Materialien mithilfe moderner Konservierungstechnologien doch beinahe unbegrenzt lange in verwertbarem Zustand lagern. Die möglichen Laufbahnen isolierter Reinsubstanzen sind mindestens so vielfältig wie die von Arzneien, wenn nicht sogar noch offener.

Der schwer übersetzbare Begriff *trajectory* bedeutet auch „Geschossbahn“ (vgl. Balz u. a. 2008: 187). Auf metaphorischer Ebene verweist er auf das Idealbild von Arzneimitteln als Zauberkugeln oder *magic bullets*, das zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Paul Ehrlich geprägt wurde, um ein Medikament zu bezeichnen, „das treffsicher wirkt, ohne den übrigen Organismus zu schädigen“ (Winckelmann 2008: 122), indem es den pathogenen Erreger, nicht aber gesundes Gewebe betrifft (vgl. Greene 2007: 15).¹² So sehr der Begriff im Laufe der Zeit popularisiert und über Ehrlichs Kriterien hinaus ausgeweitet wurde, bis er um die Mitte des 20. Jahrhunderts zu einem Synonym für hochwirksame neue *wonder drugs* wie z. B. Antibiotika wurde (vgl. Chadarevian und Kamminga 1998: 14): Bis heute gilt die Entwicklung von „magic bullet“ therapies“ als eines der Hauptziele der Biomedizin (Mulinari 2014: 1). Ohne erkennbare historiografische Distanzierung wird es z. B. in einer Überblicksstudie als „Wunschtraum eines jeden Chemotherapeuten“ bezeichnet, „mit den chemischen ‚Waffen‘ zielen zu lernen“ (Winckelmann 2008: 122). So verkürzt ein solches Verständnis der Entwicklung von Arzneien sein mag: Dynamiken, die Strasser in den Rahmen einer „magic bullet ideology“ einordnet (2008: 304), wurden historisch wirkmächtig, indem sie die Pharmaforschung in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts auf das Labor als den Ort schlechthin der mithilfe von Experimenten bewerkstelligten Erzeugung medizinischen Wissens ausrich-

11 So wurden viele später erfolgreiche Wirkstoffe zunächst nicht als potenzielle Bestandteile von Arzneimitteln erforscht, sondern z. B. in der Farbstoffchemie wie das von Paul Ehrlich zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelte Salvarsan, eine gegen parasitäre Erkrankungen (u. a. Syphilis) angewandte Arsen-Farbstoff-Kombination (vgl. Balz u. a. 2008: 186; Winckelmann 2008: 122), die häufig „als Meilenstein der modernen Medizin gefeiert“ und „als Beginn der modernen Chemotherapie“ angesehen wird (Hüntelmann 2009: 17).

12 Greene stellt einem Verständnis von Arzneien als *magic bullets* deren Konzeption als *complex social objects* gegenüber, „as something neither Promethean nor poisonous but somewhere in between, a reflection of the ambivalent connection between science, health, and capital in the contemporary period“ (2007: 14).

teten. Zudem verträgt sich ein Verständnis von Wirkstoffen als *magic bullets* bestens mit dem molekularen Reduktionismus der modernen Biomedizin, d. h. mit einer Sichtweise auf Krankheitsprozesse, die diese und die hierfür entwickelten Arzneien auf molekularer Ebene verortet, beinahe im Sinne einer Beziehung von Schlüssel und Schloss.

Es bleibt die Frage, ob die Metapher der *magic bullets* für die Naturstoffchemie angemessen ist. Schließlich ist in der Anfangsphase der Wirkstoffentdeckung das Ziel, das mit ‚chemischen Waffen‘ anvisiert werden soll, nicht immer scharf umgrenzt oder ein molekularer Mechanismus als Ziel zwar bekannt, aber noch völlig offen, welche unter den unzähligen Substanzen, die auf ihre Bioaktivität getestet und anschließend modifiziert werden, Aussichten haben, jemals dieses Ziel zu treffen. Bezieht man die Rede von *magic bullets* und *trajectories* auf die Naturstoffforschung, lassen sich demnach Spannungen zwischen den semantischen Feldern beider Metaphern ausmachen: Es handelt sich, bildlich gesprochen, um Flugbahnen, die im Voraus nur begrenzt absehbar sind, deren Ziel mitunter lange nach dem Abschuss noch unbekannt ist und auf denen Kugeln ihr Ziel, wenn überhaupt, nicht direkt erreichen. Spätere Zauberkugeln können sozusagen krumme Bahnen fliegen, im Flug stoppen, umkehren, nach Verzögerungen auf einer ganz anderen Zielscheibe als anfangs intendiert ins Schwarze treffen oder aber, wenn sie tatsächlich treffen, nicht mehr dieselben sein wie zu Beginn. Denn trotz aller Bemühungen um eine gezielte medizinisch-chemische Bearbeitung von Wirkstoffen lässt sich eine weite Streuung der Resultate nicht vermeiden; das Bild des Abfeuerns einer Schrotflinte liegt näher als das einer Kugel, die präzise auf ein vorab definiertes Ziel zusteuert. Statt einer einzelnen Zauberkugel handelt es sich um eine ganze Wolke an mehr oder weniger ähnlichen Einzelgeschossen, abgefeuert von spezialisierten Anbietern als Mittel zum Zweck, in der Hoffnung, dass ein Kunde nach diversen unabsehbaren Wendungen einen Treffer erzielt. Nichtsdestotrotz prägt der Glaube an die Möglichkeit von *magic bullets* die Naturstoffchemie – im Sinne eines biomedizinischen Grundvertrauens darauf, dass mehr oder weniger klar abgrenzbare Krankheitsentitäten mit spezifischen Wirkstoffen behandelbar sind, selbst wenn diese erst später von Kunden entwickelt werden. Die Tätigkeiten des Unternehmens und anderer spezialisierter Anbieter entfalten sich somit in einem Ausschnitt in der Frühphase kaum vorhersehbarer, sich anschließend verzweigender und ausdifferenzierender *trajectories*, die erst von nachgelagerten Akteuren im Detail erkundet werden.

Im Folgenden möchte ich einige Prämissen, Kontexte und Hintergründe der Naturstoffchemie und der Arzneimittelforschung erläutern, welche

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

die Spielräume umreißen, die dem Unternehmen für die praktische Konstitution des in Kapitel 3 vorgestellten Ansatzes offenstehen. Ich greife dabei auch auf Einschätzungen von MitarbeiterInnen zurück, sofern sie sich in erster Linie auf die Rahmenbedingungen des Tätigkeitsfelds beziehen, den Blick also von außen auf die Nische richten, und weniger auf das Geschäftsmodell und dessen Umsetzung.

2.1 *Naturstoffe in der pharmazeutischen Forschung: Ugly ducklings und privilegierte Strukturen*

Das Unternehmen, mit dem ich mich in dieser Arbeit beschäftige, hat sich darauf spezialisiert, Naturstoffe zu isolieren und zu erforschen sowie Naturstoffderivate herzustellen. Was ist besonders an solcherlei aus Biomaterialien gewonnenen Substanzen? Wie unterscheidet sich die Arbeit mit Naturstoffen von der an synthetisierten Verbindungen und welche Rolle spielt dies in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung? Im Folgenden erläutere ich, welchen Trends das Interesse an Naturstoffen in den vergangenen Jahrzehnten gehorcht und auf welche Hintergründe dies zurückgeführt wird. Insbesondere möchte ich einige Argumente diskutieren, die in der Literatur wie auch in den Interviews für oder gegen die Nutzung von Naturstoffen in der Arzneimittelforschung angeführt werden.

In einigen Abteilungen des Unternehmens, z. B. bei der Produktion von Derivaten, wird vorwiegend mit Methoden der Synthesechemie gearbeitet. In Alltagsgesprächen klingt mitunter eine Zweiteilung an: Einerseits gibt es die Synthese, andererseits den Naturstoffbereich. Konkurrenz ist dafür ein zu starkes Wort; doch gehen die regelmäßig wiederkehrenden Scherze und Anspielungen über ein Maß hinaus, das lediglich aufgrund der Zugehörigkeit zu verschiedenen Abteilungen – die jährlich zum Fußballspiel gegeneinander antreten – zu erwarten wäre. Die Überzeugungen, welche Art von Substanzen überlegen ist, divergieren sogar innerhalb derselben Firma:

I: Gibt's dann bei Euch auch intern irgendwie so eine / nicht Konkurrenz, aber so ein bisschen, dass die einen sagen: „synthetisch ist besser“, die anderen: „Naturstoffe [sind besser]“, oder?

X1: Ja, natürlich (X1, 2.2.2012, P39)!

Was für besser gehalten wird, hat auch mit ästhetischen Präferenzen zu tun – damit, welche Art von Molekülstrukturen man schöner findet. So bevorzugte der Leiter der Forschungsabteilung komplex aufgebaute Natur-

stoffe gegenüber einfacher strukturierten synthetischen Verbindungen und begründete dies u. a. mit ihrer Schönheit. Zugleich war ihm bewusst, dass ästhetische Vorlieben sich nicht von den Anforderungen trennen lassen, die in einem Aufgabenbereich jeweils im Vordergrund stehen:

X1: (lacht) Naja, auch allein die Beurteilung, was (..) schöne Strukturen sind, ist natürlich sehr unterschiedlich. Das sieht ein Medizinalchemiker naturgemäß ganz anders als jemand, der Substanzen isoliert. Und ich finde normalerweise komplexe Moleküle mit vielen Ringen und vielen schönen Funktionen, die kompliziert aufgebaut sind, finde ich schön [...]. Aber wenn das jemand bearbeiten soll, synthetisch was gezielt dran ändern soll, der findet das überhaupt nicht schön!

I: Ach so, wie Taxol oder solche Monstermoleküle?

X1: Ja, Taxol finde ich sehr schön (lacht) (ebd.)!¹³

Bei der Isolierung von Naturstoffen ist es ausdrücklich erwünscht, ungewöhnliche oder überraschende Substanzen zu entdecken; für die synthetische Bearbeitung kann ein Übermaß an struktureller Komplexität hinderlich sein. Ein Chemiker aus der Syntheseabteilung bestätigte diese Einschätzung:

X3: Genau, das ist schon so, weil wir sehen das so aus einem doch anderen Blickwinkel als er. Also, was [Vorname X1] schön findet, finden wir (lacht) noch lange nicht schön! Weil wir immer dann doch wirklich im Hinterkopf haben, dass wir also in bestimmte Zwänge geraten, wenn wir das nicht erfüllen (X3, 10.2.2012, P3).

Im Alltag ist oft die Rede von schönen oder weniger schönen Verbindungen. Für die Verkaufsaussichten von Naturstoffen oder Derivaten ist es allerdings entscheidender, ob sie als strukturell interessant beurteilt werden. Dies wiederum lässt sich teils nach objektivierbaren Kriterien bewerten, u. a. danach, wie selten Strukturmerkmale sind, gehorcht teils aber auch persönlichen Vorlieben. Der oben zitierte Forscher erläuterte folgendermaßen, was für ihn interessante Naturstoffe ausmache:

X1: „Strukturell interessanter“ ist mein persönlicher Geschmack. Es gibt für mich ganz einfach „schöne“ und „nicht ganz so schöne“ Na-

13 Taxol ist der Handelsname eines Chemotherapeutikums für mehrere Krebsarten, insbesondere Brust- und Eierstockkrebs, das den ursprünglich aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnenen Wirkstoff Paclitaxel enthält. Es handelt sich um eine hochgradig komplexe chemische Verbindung, die „aus allen Parametern fällt“ (X3, 10.2.2012, P3).

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

turstoffe. Neben der Häufigkeit bestimmter Strukturtypen (selten finde ich „schön“) spielt da auch die Struktur selber eine Rolle. Ich finde z. B. Naturstoffe „schön“, die komplexe gesättigte Ringsysteme haben, andere schwärmen mehr für aromatische Heterocyclus – aber das ist nicht objektiv, sondern wirklich Geschmackssache. Interessant sind Naturstoffe natürlich auch, wenn sie eine besondere Wirkung haben (X1, 12.1.2014, P552).

Einige dieser Stichworte – wie Seltenheit, Komplexität und Wirksamkeit – werden in der Literatur ebenfalls genannt, wenn es darum geht, die Vor- und Nachteile von Naturstoffen zu diskutieren, wie ich im Folgenden erläutern möchte.

Das Zitat unterstreicht in einer weiteren Hinsicht, was dabei im Vordergrund steht und was nicht: Es geht um chemische Eigenschaften von Naturstoffen, geeignete Methoden, um diese zu nutzen, sowie industrieinterne Trends und Kontexte, die für oder gegen bestimmte Arten von Substanzen sprechen. Ich beschäftige mich also mit der Sicht von Akteuren in Forschung und Entwicklung – ob innerhalb des Unternehmens oder aus anderen Firmen bzw. der Akademie – auf Naturstoffe. Die besondere Attraktivität, die als natürlich kategorisierte Produkte für Konsumenten haben können, ist hier nebensächlich. Das Interesse der Pharmaindustrie hängt hauptsächlich von den Molekülstrukturen der angebotenen Verbindungen ab; ihre Herkunft ist irrelevant, solange sie sich nicht nachteilig z. B. auf Preis oder Verfügbarkeit auswirkt. Nur in Ausnahmefällen ist es zu Werbezwecken hilfreich, Arzneien als besonders natürlich darstellen zu können; dies betrifft fast ausschließlich nicht verschreibungspflichtige pflanzliche Präparate, bei denen eine direktere Ansprache von Verbrauchern erwünscht ist.

2.1.1 Eine kurze Geschichte der zeitgenössischen Naturstoffchemie: Warum hat sich die Pharmaindustrie von Naturstoffen abgewandt?

Eine wichtige Leistung des Unternehmens besteht darin, die Inhaltsstoffe von Biomaterialien so aufzubereiten, dass ihre Herkunft für nachgelagerte Akteure keine Rolle mehr spielt. Weshalb nutzen Pharmafirmen dann überhaupt Naturstoffe, obwohl synthetische Substanzen meist deutlich günstiger zu erwerben sind? Und wie bedeutsam sind Naturstoffe in der heutigen Arzneimittelforschung?

Seit Jahrzehnten werden Wirkstoffe u. a. dadurch identifiziert, dass in Sammlungen vorhandene Verbindungen – egal, ob natürlichen oder syn-

thetischen Ursprungs – einem zufallsbasierten *Screening* unterzogen werden: Sie durchlaufen automatisierte Massentestsysteme, die aus einer Vielzahl an Substanzen diejenigen mit erwünschten Charakteristika herausfiltern, z. B. solche, die *in vitro* bestimmte biochemische oder krankheitsrelevante Aktivitäten zeigen.¹⁴ Mitunter wird diese Vorgehensweise trotz ihrer weiterhin zentralen Bedeutung als veraltet betrachtet und erscheint im Gegensatz zu sogenannten rationalen Ansätzen als bloßer Empirismus, wie ich später betrachten werde (vgl. Adam 2008: 46). Ein verstaubtes Image haftet vor allem der Naturstoffchemie an, denn schon im 19. Jahrhundert war es üblich, aus Heilpflanzen Reinsubstanzen zu isolieren und diese für Arzneien zu nutzen (vgl. Friedrich 2010: 103ff.). Walsh geht in ihrem historiografischen Rückblick z. B. davon aus, dass solche Verfahren in erster Linie in der Anfangsphase der Pharmaindustrie im engeren Sinne, also bis Anfang des 20. Jahrhunderts, relevant waren, in der ihr zufolge ein Extraktionsparadigma vorherrschte:

[I]t might be argued that the 19th century was dominated by the paradigm of extractive chemistry, the paradigm of the 20th century was synthetic chemistry, and that of the 21st might be called ‚molecular design‘ (2004: 190).

Sie unterscheidet indes nicht klar zwischen Extrakten und Naturstoffen, obgleich ein deutlicher Gegensatz besteht: Extrakte und isolierte Naturstoffe sind andersartige Ressourcen, die auf unterschiedliche Art und Weise genutzt werden können. Dabei stellt eine Isolierung eigentlich nur den Spezialfall einer Extraktion dar, die wiederholt durchgeführt wird. Bei der Herstellung von Extrakten werden Biomaterialien nach einer mechanischen Vorbehandlung (bei Pflanzen z. B. durch Mahlen oder Zerdrücken) lediglich für gewisse Zeit in bestimmte Lösungsmittel gegeben, wenn auch unter spezifischen Bedingungen in Bezug auf die geeignete Temperatur, Durchmischung und andere Faktoren. Das Ziel ist, so gut wie alle Inhaltsstoffe aus dem Extraktionsgut zu lösen, diese also in ein Lösungsmittel zu

14 Mit Wirkungen oder biologischen Aktivitäten sind die Effekte einer Substanz auf Bestandteile von Organismen auf zellulärer oder subzellulärer Ebene gemeint. Zur Bestimmung derartiger Wirkungen werden die Reaktionen auf die Verabreichung einer Substanz in lebendem Gewebe *in vivo* oder *in vitro* ermittelt, also z. B. in Modellorganismen oder Zellkulturen. Zudem werden biochemische Testverfahren außerhalb von Zellen durchgeführt, z. B. an aus Zellen isolierten Enzymen, u. a. zu dem Zweck, den für eine Aktivität verantwortlichen Wirkmechanismus zu ermitteln. Derartige miniaturisierte Testverfahren für zelluläre und subzelluläre Reaktionen werden als *Assays* bezeichnet.

überführen, ohne eine Trennung in Einzelstoffe vorzunehmen. Von einer Isolierung spricht man hingegen, wenn ein Extrakt durch analytische Verfahren – z. B. die Flüssigchromatografie – solange weiter aufgetrennt wird, bis nur noch unvermischte chemische Verbindungen übrig bleiben. Ein Röhrchen mit isolierter Reinsubstanz enthält bei einer hypothetischen Reinheit von 100 % nur noch eine einzige Sorte von Molekülen in einem Lösungsmittel oder Trägermaterial.

Walshs Extraktionsparadigma umfasst mithin die Nutzung von Extrakten wie auch die von Naturstoffen; beide Vorgehensweisen führt sie auf Praktiken zurück, die sich im 19. Jahrhundert verbreitet hatten. Allerdings nimmt sie nicht an, dass ein älteres Paradigma vom darauffolgenden komplett verdrängt wird, vielmehr gebe es ein Nebeneinander und diverse Mischformen (vgl. ebd.: 194). Die Überzeugung, dass die Arbeit mit Verbindungen, die aus Biomaterialien isoliert wurden, einer im 19. Jahrhundert etablierten Vorgehensweise folgt, prägt gleichwohl heutige Sichtweisen auf Naturstoffe. Selbst der Geschäftsführer des Unternehmens räumt in einem veröffentlichten Interview ein, dass die Naturstoffchemie oft als veraltet gesehen werde (vgl. X8, 2014, P561). An anderer Stelle spricht er gar von ‚Neandertal-Chemie‘, wohl in bewusst übertriebener Bescheidenheit und im Wissen darum, dass Naturstoffe heute teils anders als früher genutzt werden – nicht zuletzt durch sein Unternehmen, wie er auf den restlichen Seiten seines Artikels darlegt (vgl. X8, 2007, P343).¹⁵ Der Topos der Antiquiertheit ist in der Fachliteratur ebenso verbreitet: „Natural product screening programs are perceived by some in the pharmaceutical industry as antiquated, inefficient or even unproductive, despite a steady flow of natural product derived New Chemical Entities (NCE’s) into the market“ (Baker u. a. 2000: 66).

Dieses Motiv allzu sehr zu betonen, verdeckt freilich, dass heutzutage andere Methoden, Technologien und Infrastrukturen als vor wenigen Jahrzehnten zur Verfügung stehen, um das Potenzial von Naturstoffen zu erschließen. Darüber hinaus läuft man Gefahr zu übersehen, dass Naturstoffe und deren Derivate nach wie vor zu den wichtigsten Quellen von Wirkstoffen gehören. Dies zeigt u. a. eine viel zitierte Untersuchung aller zwischen 1981 und 2014 in den USA neu zugelassenen Substanzen (vgl. Newman und Cragg 2016). Im Bereich der niedermolekularen Wirkstoffe, also der Arzneistoffe üblicher Masse, d. h. abgesehen von Impfstoffen und von

15 Aus Gründen der Anonymisierung kann ich nicht auf diese Veröffentlichung verweisen. Dies gilt für alle Artikel von MitarbeiterInnen bzw. veröffentlichten Interviews mit diesen (siehe Anhang).

biologicals wie z. B. Antikörpern oder größeren Peptiden, ermitteln die Autoren – renommierte Naturstoffforscher – einen Anteil von mehr als einem Drittel, der mehr oder weniger direkt auf Naturstoffe zurückgeht, sowie etwa ein weiteres Drittel, das Naturstoffe nachahmt oder abwandelt. In einer früheren Übersicht für die Jahre bis 2010 folgern sie daher: „In this review, as we stated in 2003 and 2007, we have *yet again* demonstrated that natural products play a dominant role in the discovery of leads for the development of drugs for the treatment of human diseases“ (Newman und Cragg 2012: 330).¹⁶

Doch wie ist das möglich, wenn – dies gestehen die Autoren ein (vgl. ebd.: 318) – kaum noch Pharmafirmen eigene Naturstoffabteilungen unterhalten? Inwiefern Naturstoffe der Forschung andersartige Spielräume als ohne natürliche Vorbilder synthetisierte Verbindungen eröffnen, werde ich anschließend betrachten; zunächst möchte ich zwei andere Aspekte hervorheben: Einerseits werden Naturstoffe sowie davon abgeleiteten Derivate schon sehr lange genutzt und sind in großer Zahl in den Sammlungen von Firmen enthalten. Um Wirkstoffe zu entwickeln, die in Studien wie der von Newman und Cragg auf Naturstoffe zurückgeführt werden, ist es daher nicht nötig, selbst Reinsubstanzen aus Biomaterialien zu isolieren, solche zu erwerben oder über ausdrücklich dafür zuständige Forschungseinheiten zu verfügen. Substanzbibliotheken – ein Akteursbegriff für Sammlungen chemischer Verbindungen für die Forschung – bestehen schließlich, wie ein leitender Mitarbeiter eines Pharmakonzerns im Gespräch betonte, auch aus Naturstoffen, die für frühere Projekte angeschafft und bearbeitet wurden (vgl. X10, 19.5.2011, P33). Etwa 90 % der 2,5 Millionen Verbindungen in der Sammlung seines Unternehmens seien syn-

16 Als weiteres Indiz für die Relevanz von Naturstoffen dient eine Studie, die auf *text mining* von Patenten aus dem Zeitraum von 1976 bis 2010 beruht (vgl. Oldham u. a. 2013). Die Autoren untersuchen darin die Verbreitung von Speziesbezeichnungen in Patenten oder, so der Titel ihres Aufsatzes, „Biological Diversity in the Patent System“. Die häufig vertretene These, dass Pharmafirmen nur noch wenig Interesse an Naturstoffen zeigten, spiegelte sich nicht in der Frequenz der Erwähnung von Spezies in Patenten wider. Ganz im Gegenteil: In den etwa 11 Millionen analysierten Patenten werden immerhin 76274 vollständige lateinische Namen von Spezies aus über 23000 Genera genannt. Allerdings konzentriert sich ein Großteil der Patente auf wenige weit verbreitete Spezies. Von Patenten kann man keinesfalls direkt auf die ökonomische Relevanz patentierter Erfindungen schließen, doch muss an den jeweiligen Biomaterialien oder Datensets zumindest Forschung stattgefunden haben, die Firmen für potenziell gewinnträchtig erachten; andernfalls hätten sie keine Patente eingereicht. Indirekt spricht dies dafür, dass Naturstoffe für Pharmafirmen weiterhin eine Rolle spielen.

thetischer Herkunft; dies bedeutet zugleich, dass die Bibliothek viele Naturstoffe enthält, obgleich nur ab und zu neue hinzukämen.

Andererseits wird Newman und Cragg teils vorgeworfen, dass sie durch die Verwendung weiter Kategorien einen übertrieben hohen Anteil von Substanzen auf Naturstoffe zurückführen. Ob ein Wirkstoff auf natürlichen Vorbildern beruht, ist nicht immer klar; bis zu welchem Punkt eine chemisch modifizierte Verbindung, die Grundmotive eines Naturstoffs nachahmt, noch als Derivat gilt, liegt nicht auf der Hand. Die Autoren unterteilen Substanzen in folgende Gruppen:

„B” Biological; usually a large (>45 residues) peptide or protein either isolated from an organism/cell line or produced by biotechnological means in a surrogate host.

„N” Natural product.

„NB” Natural product “Botanical” [...].

„ND” Derived from a natural product and is usually a semisynthetic modification.

„S” Totally synthetic drug, often found by random screening/modification of an existing agent.

„S*” Made by total synthesis, but the pharmacophore is/ was from a natural product.

„V” Vaccine.

Subcategory. „NM” Natural Product Mimic (Newman und Cragg 2012: 316)

Vor allem die Kategorien S* und NM werden mitunter als aufgebläht kritisiert. Es ist nicht auszuschließen, dass einige unter den – meinem Gesprächspartner zufolge – synthetischen Verbindungen, die 90 % der erwähnten Substanzbibliothek ausmachen, von den Autoren in eine der mit einem N versehenen Kategorien eingeordnet worden wären. Doch ist es immer relevant, ob die Verbindung, zu der ein Derivat strukturelle Ähnlichkeiten aufweist, ein Naturstoff ist? Und wenn ja, auf Dauer oder nur vorübergehend? Oder ist es in der Praxis lediglich ausschlaggebend, dass Grundstrukturen etablierter Wirkstoffe als Basis für synthetische Abwandlungen dienen können, unabhängig von ihrer Herkunft? Newman und Cragg verteidigen sich wie folgt gegen die genannten Vorwürfe:

[S]ome of our colleagues argued [...] that the introduction of categories such as „S/NM” and „S*/NM” is an overstatement of the role played by natural products in the drug discovery process. On the contrary, we would still argue that these further serve to illustrate the inspiration provided by Nature to receptive organic chemists in devising

ingenious syntheses of structural mimics to compete with Mother Nature's longstanding substrates (2012: 330)

Die Einschätzung, dass weite Kategorien die Inspiration durch natürliche Molekülstrukturen widerspiegeln, ist nicht von der Hand zu weisen. Doch bieten darauf basierende Zahlen nur bedingt eine aussagekräftige Grundlage, um beurteilen zu können, ob es sich lohnt, weiterhin in großem Maßstab an Naturstoffen zu forschen. Im Gespräch über die Einordnung von Derivaten in solcherlei Studien räumte ein Mitarbeiter z. B. ein, dass es nicht falsch, aber ein wenig verzerrend sei, alle Verbindungen, deren Grundstrukturen jemals aus Biomaterialien gewonnen worden sind, dauerhaft zu den Naturstoffderivaten zu zählen:

X1: [S]ie bleiben auf der Seite stehen, ist ja irgendwo auch richtig! Weil es ist ja *natural product*-inspiriert! [...] [T]rotzdem gebe ich [der Kritik; Anm. KA] da schon Recht, dass das natürlich das ist, was in dem Artikel rauskommen soll. Man will da einen großen Teil *natural products* drin haben [...]. [...] Und irgendwo ist es alles richtig, das sind alles Naturstoffe, aber es ist nicht das, was man [...] sonst unter Naturstoff versteht. Also diese klassischen Sekundärstoffe, die Antibiotika, ich weiß nicht, sowas wie Taxol [...], das macht nur einen kleinen Teil aus! [...] Es ist schon ein bisschen suggestiv, was da drinsteht (lacht) (X1, 11.1.2013, P43)!

Die erwähnten Studien verleiten insofern dazu, die Rolle zu überschätzen, die Naturstoffe heutzutage in der Pharmaindustrie spielen – vermutlich wäre das Unternehmen nicht ein kleiner Nischenanbieter, wenn ein dermaßen großer Anteil unter den in den letzten Jahren zugelassenen Wirkstoffen auf *neu isolierte* Verbindungen zurückginge. Entscheidend ist vielmehr, wie Pharmafirmen welche Substanzen konkret nutzen; die abstrakte Frage, wie viele Arzneistoffe direkt oder indirekt auf Grundmotiven basieren, die ursprünglich aus Naturstoffen stammen, ist für Anbieter nebensächlich, obgleich diesbezügliche Zahlen als Werbeargumente willkommen sind. Verkaufsaussichten bestehen vor allem dann, wenn Kunden Interesse an neuen oder ungewöhnlichen Verbindungen zeigen. Denn viele Naturstoffderivate, die etablierten Wirkstoffklassen angehören, sind bereits in den Bibliotheken großer Firmen vertreten; andernfalls können sie über bekannte Synthesewege rasch hergestellt oder relativ günstig in synthetischer Form von einem der zahlreichen Chemikalienlieferanten wie z. B. Sigma-Aldrich bezogen werden. Auf spezialisierte Naturstoffanbieter ist hierfür niemand angewiesen, wie mein Gesprächspartner einräumte (vgl. ebd.). Manche Verbindungen werden schon so lange und intensiv bearbei-

tet, dass die natürliche Herkunft ihrer Grundstrukturen kaum noch relevant sei:

X1: Also bei manchen Verbindungen sieht man's nicht mehr, wenn man ehrlich ist. Bei manchen Verbindungen weiß man es, aber zum Beispiel Statine, also die Cholesterinsenker /

I: Die sind ja auch aus Mikroorganismen eigentlich, oder?

X1: Die sind aus Mikroorganismen und die sind sehr, sehr stark synthetisch abgewandelt worden und eigentlich ist in denen bloß noch ein Fragment aus, glaube ich, vier, fünf Atomen, was immer gleich ist, was bei allen Statinen gleich ist, was auch aus dem Naturstoff kommt. Das ist da drin, und, äh, der ganze andere Rest, der ist synthetisch so modifiziert, dass man da nichts mehr sehen würde, wenn man das nicht weiß, dass das mal ein Naturstoff war. [...] Also, da musst du dir vielleicht mal die Strukturen ankucken, das fällt dir auch auf! Es fällt dir auf (lacht)!

I: Dass da was geblieben ist irgendwie?

X1: Ja, es ist eine Ecke geblieben, und wenn du da mal kuckst nach den unterschiedlichen Statinen, wirst du sehen, diese Ecke ist immer gleich und der Rest ist völlig unterschiedlich (ebd.)!

Naturstoffe sind gerade dafür gefragt, solche bleibenden ‚Ecken‘ bereitzustellen, also neuartige Grundstrukturen für die weitere Forschung. Dass dies nur in Ausnahmefällen direkt zu kommerziell erfolgreichen Wirkstoffen führt oder gar zu neuen Substanzklassen, die mit den Statinen vergleichbar wären, versteht sich von selbst.

Neu isolierte Naturstoffe spielen in Substanzbibliotheken insofern eine Nischenrolle; sie dienen in erster Linie zur Beimischung komplexer Strukturen. Auch auf Firmenebene hat sich die Arbeit mit Naturstoffen in Nischen verlagert. Viele Großunternehmen – fast alle mit Ausnahme von Novartis (vgl. X1, 16.1.2015, P563) – haben ihre dafür zuständigen Abteilungen seit den 1990-er Jahren, teils schon früher, geschlossen oder ihre Investitionen stark zurückgefahren (vgl. Li und Vederas 2009: 161). Ein Medizinalchemiker eines Pharmakonzerns berichtete so, dass „die explizite Suche nach Naturstoffen, Isolierung aus Pflanzen oder, sagen wir mal, aus Organismen“ an seinem Standort vor etwa 30 Jahren eingestellt wurde; die ehemals mit diesen Aufgaben befasste Einheit wurde unter anderem Namen ausgegründet (X10, 19.5.2011, P33). Wie dieses Beispiel zeigt, versuchen kleinere Anbieter und universitäre Forschungsgruppen, die Lücke zu füllen, die aus dem weitgehenden Rückzug von *Big Pharma* aus der Naturstoffforschung resultierte; doch konnte das Wachstum in solchen Nischen

diesen nicht vollständig kompensieren (vgl. Laird 2013: 7; Miller 2011: 396f.).

Die Gründe für diese Entwicklung blieben in Gesprächen mit diversen Akteuren indes eher vage. Ein früherer Mitarbeiter des Unternehmens, der nun in einer Industrieorganisation tätig war, sprach von einer „Wellenbewegung“; mal wurden verstärkt Naturstoffe genutzt, mal weniger, zumal es wiederholt Verschiebungen hinsichtlich der bevorzugten Biomaterialien gegeben habe:

X5: Naturstoffe haben immer mal wieder Renaissance erlebt, insbesondere dann, wenn gerade neue Organismengruppen gemacht wurden. Also, ganz ursprünglich war es Pflanzliches, dann waren es eigentlich fast alles die Streptomycceten, die halt wunderschöne Antibiotika produzieren, was dann halt irgendwann mal Fleming und alle [...] herausbekommen haben, und dann kamen immer mal wieder neue Sachen, die ganz spannend waren (X5, 3.8.2011, P7).

Die Hintergründe dieser Wellenbewegung – die rückblickend gesehen von Naturstoffen wegführte – blieben in dem Interview unklar, abgesehen von der allgemeinen Feststellung, dass wissenschaftliche Durchbrüche zu veränderten Schwerpunkten führen könnten. Ähnlich drückte sich mein wichtigster Gesprächspartner in dem Unternehmen aus: Großprojekte, die breit gefächert auf Substanzen aus diversen Biomaterialien zugreifen, seien eben in den letzten Jahren aus der Mode gekommen, teils auch die Naturstoffforschung als solche (vgl. X1, 2.2.2012, P37). Die Gesamtentwicklung schätzte er folgendermaßen ein:

X1: Das ist immer ein Auf und Ab! Also, da sind Naturstoffe mal wieder mehr in Mode und dann sind wieder synthetische Substanzen in Mode, und dann gibt's wieder andere Ideen wie in dem Fall jetzt mal *Fragment-based-Design*, was Anderes, was jetzt alle ganz toll finden. [...] Die [Pharmafirmen] setzen halt immer wieder andere Schwerpunkte, das ist ja auch okay (ebd.).

Dass wechselnde Trends in der Pharmaindustrie eine große Rolle spielen, steht außer Frage. Bemerkenswert waren freilich die Schlüsse, die mein Gesprächspartner aus diesem Auf und Ab zog. Auf die Frage, wie er die Aussichten der Naturstoffforschung bewerte und ob sich diese noch lohne, antwortete er:

X1: Pfff! Ob sich das rentiert, ich meine, da gehen die Meinungen sicherlich auch auseinander. Wenn es auf der einen Seite Publikationen gibt, 50 % oder 70 % der Pharmawirkstoffe haben Naturstoffe als Vor-

bild, dann muss sich Naturstoffforschung natürlich rentieren. Aber Pharmafirmen sagen natürlich immer: „Der Aufwand dafür ist so gigantisch, das lohnt sich nie.“ Ist, glaube ich, schwer zu beantworten, die Frage, ob sich's lohnt oder nicht (ebd.)!

Ich war verblüfft – vermutlich gestehen leitende MitarbeiterInnen von Firmen nur selten ein, dass sie nicht sicher sind, ob entscheidende Voraussetzungen ihres Geschäftsmodells tragfähig sind. Zugleich verweist die Aussage darauf, dass Substanzanbieter sich in einer frühen Phase der Wirkstoffentdeckung befinden, weit von dem Punkt entfernt, an dem versucht wird, Medikamente auf den Markt zu bringen. Erst zu diesem Zeitpunkt kann man rückblickend beurteilen, ob sich die gewählte Vorgehensweise rentiert hat. Auch deshalb ist es aus Anbietersicht schwer, die Relevanz von Naturstoffen einzuschätzen. Folglich stammen beinahe die einzigen verlässlichen Angaben aus Studien, die retrospektiv die Herkunft zugelassener Wirkstoffe auswerten. Naturstoffe zu verkaufen und zu erforschen, lohnt sich für das Unternehmen und andere Anbieter freilich zumindest insofern, als sie sich damit seit Jahren auf dem Markt halten können. Dass kaum noch Pharmakonzerne selbst in diesem Bereich forschen, darf nicht zu dem Schluss führen, dass die Naturstoffchemie insgesamt unbedeutend geworden wäre. Ihr Beitrag ist nicht leicht zu beurteilen, doch spielen Naturstoffe weiterhin eine große Rolle – ohne in dem Maße vorherrschend zu sein, wie man es im Anschluss an Newman und Cragg vermuten könnte.

Wenn aber Naturstoffe und Derivate stets einen nicht zu vernachlässigenden, obgleich nur bedingt präzise quantifizierbaren Anteil unter allen Wirkstoffen gestellt haben: Weshalb hat dann die Pharmaindustrie den Rückzug angetreten? Hierfür muss es Gründe geben, die über schwankende Trends hinaus enger mit Eigenschaften und Nutzungsmöglichkeiten von Substanzen zu tun haben. So können sich strategische Entscheidungen gegen die Arbeit an bestimmten Indikationen indirekt auf das Interesse an Naturstoffen auswirken. Zahlreiche aus Biomaterialien gewonnene Verbindungen werden z. B. als Antibiotika eingesetzt (vgl. X1, 13.1.2014, P554). Doch haben viele Firmen die Entwicklung neuer Antibiotika inzwischen aufgegeben, da diese in wissenschaftlicher Hinsicht eine enorme Herausforderung darstellt und kommerziell nicht sehr attraktiv ist (vgl. Bartfai und Lees 2006: 235; Silver 2011). Dies hatte zur Folge, dass die Naturstoffforschung insgesamt an Boden verlor. Der Arbeitgeber des oben zitierten Medizinalchemikers, ein großer Pharmakonzern, stellte nach Jahrzehnten die Arbeit an Naturstoffen u. a. deshalb ein:

X10: Es hängt auch mit den Indikationen zusammen, die man bearbeitet, und insbesondere im Bereich der Antiinfektiva, also, sagen wir mal, der Antibiotika, spielt das [d. h. Naturstoffe; Anm. KA] nach wie vor eine große Rolle. Aber dann gab es eine strategische Entscheidung, diesen Bereich zu verlassen, und damit war natürlich auch ein wesentliches Standbein für diese Art der Forschung nicht mehr vorhanden, und das hat dann auch dazu geführt, dass man gesagt hat: „Ne, das betreiben wir nicht weiter“ (X10, 19.5.2011, P33).

Eine veränderte Schwerpunktsetzung hat so dazu beigetragen, dass heutzutage weniger Firmen auf Naturstoffe setzen. Allerdings wird auch in der Forschung für Indikationen, für die lange hauptsächlich Arzneien zur Verfügung standen, die auf Naturstoffen basieren, zunehmend auf andersartige Substanzen gebaut; in der Chemotherapie werden z. B. monoklonale Antikörper mit zytostatischer Wirkung immer wichtiger (vgl. X5, 3.8.2011, P7). Dass viele erfolgreiche ältere Zytostatika Naturstoffderivate sind, ist insofern kein zwingender Grund, weiter auf Naturstoffe zu fokussieren. Strategische Neuausrichtungen zuungunsten bestimmter Indikationen können das Ausmaß dieser Entwicklung somit nicht vollständig erklären.

Hinweise auf weitere Gründe lassen sich Quellen entnehmen, die sich mit der näheren Vergangenheit und Gegenwart der Pharmaforschung beschäftigen und die Frage aufwerfen, welche Ansätze für die nähere Zukunft geeignet sein könnten. Oft wird dabei eine Innovationskrise diagnostiziert, die sich in den sprichwörtlichen *dry pipelines* der Pharmaindustrie manifestiert; also darin, dass wenige tatsächlich neuartige Wirkstoffkandidaten zur Verfügung stehen und viele davon in klinischen Studien scheitern (vgl. Pordié und Gaudillière 2014: 58). Die Zahlen hierzu sind nicht ganz eindeutig, sprechen aber für eine gesunkene Produktivität der pharmazeutischen Forschung – sofern man diese denn daran messen kann, wie viele neue Wirkstoffe jährlich zugelassen werden: In einigen der vergangenen Jahren, z. B. 2012 und 2014, hat es in den USA zwar etwas mehr Zulassungen gegeben, was in der Fachpresse entsprechend gefeiert wurde (vgl. Jarvis 2013, 2015); ob damit eine Trendwende eingeleitet ist, bleibt jedoch fraglich. Andere Quellen belegen nämlich mit weiter in die Vergangenheit reichenden Referenzwerten, dass trotz einiger guter Jahre ein langfristiger Abwärtstrend fortbesteht – und das, obwohl sich die Gesamtkosten für Forschung und Entwicklung in den zehn Jahren nach der Jahrtausendwende verdoppelt haben (vgl. Hay u. a. 2014: 40). Wenn trotz hoher Ausgaben die Anzahl der zugelassenen Wirkstoffe auf niedrigem Niveau verharrt, ist ein krisenhafter Zustand nicht von der Hand zu weisen. Ein

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

populärwissenschaftlicher Beitrag auf *BBC News* nimmt dies zum Anlass, unter der Überschrift „The end of drug discovery?“ zu fragen, ob die Arzneimittelforschung weiterhin wie bisher funktionieren könne:

But the old model of drug discovery is no longer working well. This so-called blockbuster method – which commits large sums of money to finding a drug that promises to treat a huge proportion of the population, and generate swathes of cash to cover other experimental losses – can no longer sustain the industry (Mundasad 2012).

In einem Artikel in *Science* weisen die Chemiker Jesse Li und John Vederas – im Ausdruck zurückhaltender, in der Sache ähnlich – ebenso darauf hin, dass die Zeit der *blockbuster drugs* mit mehr als 1 Milliarde USD Umsatz jährlich vorbei sein könnte, und warnen vor übertriebenen Erwartungen aufgrund der guten Verkaufszahlen bis Ende der 1990-er Jahre (vgl. 2009: 161). Die Soziologin Anne Pollock geht noch weiter: „The past few good decades for blockbusters may be the anomaly rather than the norm“ (2011: 110).¹⁷

Ob der gegenwärtige Zustand die Ausnahme oder Regel ist – gemeinhin wird er als Produktivitäts- und Innovationskrise wahrgenommen. Worauf kann diese zurückgeführt werden? Der Artikel in *BBC News* gibt eine klare Antwort:

Manufacturers face an uphill struggle with science too. Some argue that in its most successful years, the big pharmaceutical firms picked off the „low-hanging fruit“ – the compounds that were easiest to discover and turn into drugs (Mundasad 2012).

Die Metapher der bereits gepflückten *low-hanging fruit* findet sich ebenso in der Fachliteratur – im Hinblick auf diverse Gegenstandsbereiche (u. a. Erkrankungen mit definierten pathogenetischen Mechanismen, verlässliche klinische Endpunkte oder gut beeinflussbare Targets, d. h. krankheitsrelevante molekulare Angriffspunkte wie Enzyme, Gene oder Proteine) und stets gekoppelt mit der Vorhersage, dass nur noch Ziele blieben, die schwer zu erreichen seien (vgl. z. B. Nicolaou 2014a: 9129). Wird dieses Bild auf die verwendeten Wirkstoffe bezogen, ist es auch für die Aussichten der Naturstoffforschung relevant. Schließlich waren überproportional viele unter den vermeintlich leicht zu entdeckenden *blockbusters* Naturstoff-

17 Pollock betont zudem, dass das Bild der Wirkstoff-Pipeline vor allem die Wünsche von Investoren und Firmen widerspiegeln und die Dynamik von Forschungsprozessen verzerren (vgl. 2011: 109).

fe bzw. Derivate, z. B. einige Statine. Falls die Zeit der einfachen Treffer – „[t]he good old days of grind and find [...] when nearly every organism contained new and interesting molecules“, wie es an anderer Stelle etwas überzeichnet heißt (Middlesworth und Cannell 1998: 280) – vorüber ist, könnte dies insbesondere gegen Naturstoffe sprechen, wie eine andere Quelle nahelegt: „Most ‚easy-to-find‘ antibacterial, antifungal and antitumor NPs [have] been found“ (Strohl 2000: 40).

Eine andere Quelle, die den Rückgang der Produktivität der Arzneimittelforschung analysiert, unterscheidet das „low-hanging fruit“ problem vom „better than the Beatles“ problem, das stattdessen als Hauptursache angesehen wird:

Imagine how hard it would be to achieve commercial success with new pop songs if any new song had to be better than the Beatles, if the entire Beatles catalogue was available for free, and if people did not get bored with old Beatles records. We suggest something similar applies to the discovery and development of new drugs. Yesterday’s blockbuster is today’s generic. An ever-improving back catalogue of approved medicines increases the complexity of the development process for new drugs, and raises the evidential hurdles for approval, adoption and reimbursement (Scannell u. a. 2012: 193).

Angesichts der wachsenden Zahl zugelassener Wirkstoffe für viele Indikationen, von denen immer mehr günstig als Generika verfügbar seien, bleibe der Industrie nur, sich auf bislang wenig erforschte, schwer zu behandelnde Krankheiten zu konzentrieren – mit dem erwartbaren Resultat, dass schnelle Fortschritte ausblieben. Einen Großteil der zugelassenen Arzneimittel als *low-hanging fruit* zu bezeichnen, sei hingegen tautologisch: ‚Bereits entdeckt‘ sei mitnichten dasselbe wie ‚leicht zu entdecken‘. Zahlreiche als Durchbruch gefeierte Innovationen seien in ihrem zeitlichen Kontext betrachtet alles andere als naheliegend gewesen und hätten keineswegs in der Luft gelegen (vgl. ebd.). Doch überlagern sich beide Argumente tendenziell und weisen ähnliche Schwächen auf: Ebenso tautologisch kann es sein, ‚bereits entdeckt und zugelassen‘ mit ‚besonders gut‘ gleichzusetzen. Um im semantischen Feld der Popmusik zu bleiben: Nicht alle alten Songs müssen gut sein, manche sind lediglich alt. Statt *better than the Beatles* würde in diesem Fall *better than old songs* genügen. Insofern dürfte es für einige Indikationen weiterhin möglich sein, bessere Wirkstoffe zu entwickeln, ohne hierfür zwangsläufig in einen Wettbewerb mit inzwischen als Generika erhältlichen übermächtigen Vorläufern zu treten. Diskutiert wird all dies freilich losgelöst von der Frage, welcherlei Verbindun-

gen genutzt werden; im gesamten Artikel fällt das Wort *natural products* nicht ein einziges Mal. Abgesehen von den in Bibliotheken enthaltenen Substanzen sind mithin, dies sollte klar sein, viele weitere Faktoren für den Erfolg oder Misserfolg der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung verantwortlich. Die AutorInnen fokussieren u. a. auf den Übergang von „iterative low-throughput *in vivo* screening“ zu „target-based high-throughput screening (HTS) of large compound libraries“ in den 1990er-Jahren, den sie als eine Ursache der diagnostizierten Krisensituation ausmachen (ebd.: 196). Hochdurchsatzverfahren seien nicht *per se* ein Problem, hätten aber weniger produktive, auf Quantität statt auf Qualität ausgerichtete Forschungsprozesse gefördert; eine Entwicklung, von der auch das Interesse der Industrie an Naturstoffen betroffen ist.

Worauf die sinkenden Zulassungszahlen letztlich zurückzuführen sind, muss hier offenbleiben. Ob nun die niedrig hängenden Früchte unter den Krankheiten und Substanzen bereits abgeerntet sind oder die Konkurrenz mit älteren Wirkstoffen ins Gewicht fällt, maßgeblich ist Folgendes: Die Frage ist, ob die genannten Argumente bedingen, dass gerade das pharmazeutische Potenzial von Naturstoffen ausgereizt ist, oder ob sie lediglich nahelegen, dass es allgemein schwieriger geworden ist, neue Arzneien zu entwickeln. Einiges spricht für die zweitgenannte Option, zumal die Produktivitätskrise der Pharmaindustrie teils ganz im Gegenteil damit in Zusammenhang gebracht wird, dass viele Firmen die Forschung an Naturstoffen eingestellt haben (vgl. Skirycz u. a. 2016: 782). Der Artikel von Li und Vederas verweist gar auf eine Korrelation zwischen der Anzahl der zugelassenen Naturstoffe bzw. Derivate und derjenigen der gesamten jährlichen Zulassungen im Zeitraum von 1981 bis 2007 (vgl. 2009: 161). Insofern deutet einiges darauf hin, dass die Ansätze, auf die ab den 1990er Jahren anstelle der Naturstoffchemie zunehmend gesetzt wurde, auch nicht produktiver waren.

Indirekt hat die beklagte Produktivitätskrise der Pharmaindustrie dennoch zur Abwendung von Naturstoffen beigetragen. Besser gesagt: Durch die weit verbreitete Annahme, dass die gesunkenen Zulassungszahlen eine Krise darstellen, sahen sich Entscheidungsträger von Firmen – insbesondere diejenigen börsennotierter Konzerne – unter Druck gesetzt, etwas an den zuvor üblichen Methoden zu ändern. Diesen Eindruck erwecken viele der Artikel zum Thema: Fast ausnahmslos wird die Frage nach neuen Forschungsansätzen mit der Diagnose einer Innovationskrise verbunden. In dieser Situation waren insbesondere Verfahren gefragt, die sich gegenüber Aktionären und Öffentlichkeit als neuartig und effektiv anpreisen ließen und gute Chancen hatten, firmenintern vom Management befürwortet zu

werden. Dies hatte Konsequenzen für die Art und Weise, wie Forschung betrieben und organisiert wurde. Bevorzugt wurden Ansätze, die auf einen hohen Durchsatz abzielten und hoffen ließen, dass dabei zwangsläufig eine gewisse Anzahl an Treffern herauspringen musste. Naturstoffe waren in dieser Situation nicht willkommen:

Firms involved in drug discovery must hit the target not only accurately, but very quickly and very profitably. However, [...] natural product sources are currently not very amenable to rapid high-throughput screening (HTS) for desirable activity as drugs. [...] This slows the identification process and contributes to problems of supply and manufacture (Li und Vederas 2009: 161f.).

Die oftmals komplexen Strukturen von Naturstoffen wurden weniger als Inspiration betrachtet, die sich langfristig auszahlen könnte, sondern als Hindernis, welches das massenhafte *Screening* von Substanzbibliotheken und die Optimierung der daraus resultierenden *Hits* ausbremste. Der Rückzug vieler Firmen aus der Naturstoffchemie lag vor allem an einer Reorganisation von Forschungsprozessen, deren Stoßrichtung typische Eigenschaften von Naturstoffen zu Nachteilen werden ließ. Im Vordergrund standen Schnelligkeit, ein kalkulierbarer Output an getesteten Substanzen sowie eine frühzeitige und enge Fokussierung auf bestimmte Targets bzw. Indikationen.

Missst man aus Biomaterialien isolierte Verbindungen an diesen Kriterien, sind sie im Vergleich zu synthetischen Substanzen stets unterlegen, wie der Geschäftsführer des Unternehmens in einem Artikel betont: Bei Naturstoffen seien Ausnahmen beinahe die Regel und ihre Bearbeitung erfordere mehr Geduld und Beharrlichkeit (vgl. X8, 2007, P343). Ihre auf anderem Wege unerreichte strukturelle Komplexität könne durchaus, wie er unter Bezug auf retrospektive Studien ausführt, zu erfolgreichen Wirkstoffen führen. Doch in einem Umfeld, in dem ganze Testsysteme auf einen hohen Durchsatz ausgerichtet und sogar nach diesem benannt wurden, können potenzielle langfristige Vorzüge die im Alltag ersichtlichen kurzfristigen Nachteile nicht aufwiegen. In der, so der Geschäftsführer weiter, auf starren Regeln basierenden industriellen Forschung, in welcher die Fortschritte sämtlicher Entwicklungskandidaten penibel verfolgt und verglichen werden, seien Naturstoffe zunehmend unpassend geworden. Eines der größten Hindernisse sei, dass gerade dann, wenn Entscheidungen getroffen werden müssen, oft wenig für Naturstoffe spreche. Dies beginnt schon beim Einkauf: Naturstoffe sind meist teurer als synthetische Verbindungen. Höhere Kosten sind zu diesem Zeitpunkt, vor jeglicher Untersu-

chung, offenkundig ein Nachteil und nur in dem Maße zu rechtfertigen, in dem Kunden überzeugt sind, dass Naturstoffen ein besonderes Potenzial innewohnt. Bei der Auswahl, welche Treffer aus einer *Screening*-Kampagne weiterbearbeitet werden, fällt es firmenintern ebenfalls schwer, eine Entscheidung zugunsten eines Naturstoff-*Hits* durchzusetzen, da es nicht immer möglich ist, rasch größere Mengen nachgeliefert zu bekommen. In der Literatur werden weitere Faktoren genannt, die in diesem Zusammenhang gegen Naturstoffe sprachen (vgl. u. a. Kingston 2011: 498f.; Ortholand und Ganesan 2004: 271f.): Pflanzen und Mikroorganismen enthalten oft weit verbreitete, bereits beschriebene Verbindungen, während Firmen neue Substanzen bevorzugen, die ohne Weiteres patentierbar sind. Zudem kann das *Scale-up* von Proben, die in *Assays* interessante Aktivitäten zeigen, zu größeren Mengen, die für weitere Tests oder die medizinisch-chemische Optimierung erforderlich sind, aufgrund von Schwierigkeiten bei der Beschaffung oder erneuten Isolierung für zusätzliche Verzögerungen sorgen.

Besonders ins Gewicht fällt die „inherent slowness of working with natural products“ (Harvey 2008: 894) angesichts der eng getakteten Zeitplänen des Hochdurchsatz-*Screening*. Der Vorgang des *Screening* – zahlreiche Substanzen zu untersuchen, um diejenigen herauszufiltern, die in einem definierten Testsystem eine bestimmte Aktivität zeigen – ist *per se* nichts Neues. Als grundlegende Prämisse ist lediglich Folgendes erforderlich: „that biological assays can be performed in a manner that is relevant, reproducible, reliable, and robust“ (Janzen 2014: 1162). Gaudillière und der Medizinethnologe Laurent Pordié gehen insofern davon aus, dass die Konfiguration von Such-, Filter- und Testprozeduren, welche sie als „screening model“ bezeichnen, die Pharmaindustrie schon seit Mitte des 20. Jahrhunderts prägt (2014: 58). Innerhalb dieses Modells erfolgte um das Jahr 1990 ein Übergang zu Verfahren, die aus heutiger Sicht als *High-Throughput-Screening* gelten. Die Steigerung von Geschwindigkeit und Durchsatz war freilich kein nebensächlicher Umstand, sondern führte zu klaren prozeduralen Veränderungen. Automatisierte Hochdurchsatz-Systeme erlaubten es, Verbindungen in einer anderen Größenordnung als zuvor zu testen, und ermöglichen erst dadurch eine spezifische Organisationsform der Arzneimittelforschung. Dies gilt insbesondere für deren Frühphase, die Wirkstoffentdeckung: Im Unterschied zur anschließenden Wirkstoffentwicklung geht es hierbei zunächst darum, in wiederholten Testdurchgängen potenziell brauchbare Substanzen auszusieben. Wie und in welchem Ausmaß getestet werden konnte, war in der Pharmaforschung „stets ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt“ (Friedrich 2010: 113): Dass Hochdurchsatzverfahren, die in automatisierten Anlagen 10000 oder mehr Ver-

bindungen pro Tag verarbeiten (vgl. ebd.), als großer Fortschritt angesehen wurden, überrascht daher keineswegs.

Inzwischen ist bereits von *Ultra-High-Throughput-Screening* die Rede, durch das über 100000 Verbindungen pro Tag vollautomatisch getestet werden können (vgl. Reepmeyer 2008: 186); genaue Zahlen zum möglichen Durchsatz sind rasch veraltet, einschließlich der hier genannten. Mittlerweile ist das *High-Throughput-Screening* in der Industrie so üblich geworden, dass es oftmals mit *Screening* überhaupt gleichgesetzt wird. Ein eindeutiger Punkt, ab dem der Durchsatz eines Testverfahrens hoch ist, lässt sich nicht benennen; es handelt sich um ein Kontinuum möglicher Ausprägungen von Kriterien wie der Durchsatzrate, der erforderlichen Substanzmengen oder des Automatisierungsgrades (vgl. Janzen 2014: 1162). Um die Durchsatzraten steigern zu können, war entscheidend, dass statt sogenannten phänotypischen *Assays* – in deren Rahmen komplexe Auswirkungen, z. B. Blutdruckveränderungen oder antimikrobielle Effekte, in lebenden Tieren bzw. Zellen ermittelt wurden – vor allem Target-basierte Systeme zum Einsatz kamen (vgl. ebd.). Getestet wurde nunmehr an miniaturisierten Zielstrukturen, also „mithilfe molekularer Testmodelle wie Enzymen, Rezeptoren, Bakterien, Zellen oder Zellbestandteilen“ (Friedrich 2010: 113).

Als zufallsbasiertes Suchverfahren stellt das *High-Throughput-Screening* eine in epistemologischer Hinsicht anspruchslose Vorgehensweise dar, um aus Unmengen an Substanzen mögliche Wirkstoffkandidaten herauszufiltern; umfangreiche Vorkenntnisse in Bezug auf Mechanismen der Krankheitsentstehung sind nicht zwangsläufig erforderlich (siehe Abschnitt 2.4). Stattdessen, so die Hoffnung, soll der hohe Durchsatz zu Glückstreffern führen: „Success depends on having the right team and the right target and getting the right compound“ (Janzen 2014: 1162). Eine Voraussetzung ist freilich, dass aussagekräftige molekulare Angriffspunkte für das jeweilige Untersuchungsziel bekannt und geeignete automatisierte Testsysteme verfügbar sind. Die methodische Fokussierung auf Hochdurchsatzverfahren zu Beginn der 1990-er Jahre wird dementsprechend oft auf technologischen Fortschritt zurückgeführt: „This apparent relapse in research methodology was largely driven by dramatic improvements in the test technology. Test efficiency was highly increased and costs of testing accordingly reduced“ (Adam 2011: 73). Da das *Screening* nun billiger und schneller pro getestete Verbindung wurde, ergab sich eine neue Möglichkeit, das Potenzial der riesigen Substanzbibliotheken, über die viele Firmen verfügten, auszuschöpfen – oder wenigstens ein Anlass zur Hoffnung, dass dies gelingen könnte:

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

The need to find drugs with specific targets was combined with the fact that most pharmaceutical companies had accumulated relatively large compound collections that they wanted to leverage. The logical next step was to test the existing libraries, plus any new compounds that were available, against every target with the hypothesis that this would lead to new drug leads. In other words, begin running HTS (Janzen 2014: 1162).

Ein Ansatz, der darauf beruht, eine enorme Zahl von Verbindungen in kurzer Zeit durchzuprobieren, bedingt, dass jeglicher Faktor, der diesen Prozess ausbremst, zu einem Hindernis wird. In dem Maße, in dem sich Hochdurchsatzverfahren verbreiteten, wuchsen daher mit dem Zeitdruck auch die Anforderungen an Testobjekte, Instrumente und Hilfsmittel. Um möglichst viele Substanzen mit minimalen Mengen pro Testpunkt simultan untersuchen zu können, müssen jene z. B. in passenden Formaten bereitstehen; dies sicherzustellen, ist alles andere als trivial, wie ein Medizinalchemiker im Gespräch unterstrich (vgl. X10, 19.5.2011, P33). In Bezug auf die erforderliche Standardisierung von u. a. Lösungsmitteln, Trägerstoffen, Mikrotiterplatten und Automatisierungstechnologien war die Umstellung auf Hochdurchsatz-*Screening* keineswegs anspruchlos.

Neben möglichen Hindernissen auf der Verfahrensebene betrafen diese neuen Anforderungen ebenso die infrage kommenden Verbindungen: Massive Testreihen mit hohem Durchsatz ließen die Arbeit mit Objekten, die dafür bekannt sind, häufig zu falsch positiven *Hits* oder schwer interpretierbaren Resultaten zu führen, zu einem Nachteil werden. Extrakte enthalten z. B. oft Tannine, also pflanzliche Gerbstoffe, die als „promiscuous protein binders“ oft für missverständliche Ergebnisse sorgen. Mit Hochdurchsatz-Tests sind Extrakte folglich beinahe inkompatibel (Kingston 2011: 498). Manche Gruppen von isolierten wie auch synthetisierten Reinsubstanzen sind ebenfalls als „Chemical con artists“ berüchtigt (Baell und Walters 2014: 481), die im *Screening* Aktivitäten signalisieren, obwohl keine spezifische Reaktion zwischen der zu testenden Substanz und dem Targetmolekül stattgefunden hat:

[M]any hits are artefacts – their activity does not depend on a specific, drug-like interaction between molecule and protein. A true drug inhibits or activates a protein by fitting into a binding site on the protein. Artefacts have subversive reactivity that masquerades as drug-like binding and yields false signals across a variety of assays (ebd.).

Übliche *read-out*-Mechanismen von *Assays* können durch derartige ‚subversive Reaktivität‘ durcheinandergebracht werden, z. B. die automatisierte

Detektion von Fluoreszenz als Indikator von Bioaktivität (vgl. Bisson u. a. 2016: 1672). Zu einem Problem wird dies in erster Linie aufgrund der Vorherrschaft von *High-Throughput*-Verfahren – wie alle anderen Faktoren, die Testprozeduren verzögern. Betroffen sind davon nicht zuletzt Naturstoffe: Vor dem *Screening* müssen manche Naturstoffe nämlich noch zusätzlich bearbeitet werden. Selbst dann, wenn sie als Reinsubstanzen vorliegen, kann dies nötig sein, da typische Merkmale einiger Verbindungen die Aussagekraft von *Assay*-Resultaten beeinträchtigen. Wie ein Medizinalchemiker des Unternehmens einräumte, passen daher synthetische Substanzen besser zu Hochdurchsatztests; angesichts mancher ungewöhnlicher Naturstoffe gebe es bisweilen empörte Beschwerden seitens der Kunden: „Da hängt ja noch ein Zucker dran, das geht ja überhaupt nicht“ (X2, 21.3.2012, P228)!

Testkampagnen mit einzelnen *Assays* sind meist auf eine feste Zeitspanne von einigen Wochen angelegt: Sie für einzelne Substanzen, die weiterbearbeitet werden müssen, zu verlängern, kommt im Normalfall nicht infrage: „The time-consuming processes of dereplication and purification are not compatible with the present regime of ‚blitz‘ screening campaigns in which assay support is only available for a limited duration“ (Lam 2007: 280). Wird ein hoher Durchsatz gegenüber anderen Faktoren privilegiert, sind Naturstoffe daher im Nachteil. Die Vermutung des Geschäftsführers, dass einige erfolgreiche Wirkstoffe, die in der Zeit vor der Dominanz von Hochdurchsatztests auf der Grundlage von Naturstoffen entwickelt wurden, heutzutage noch vor dem *Screening* aussortiert würden, ist plausibel (vgl. X8, 2007, P343). Nicht umsonst wird das *High-Throughput-Screening* in den Rahmen von Fertigungsprozessen eingeordnet, deren Grundlagen Toyota für die *Just in time*-Produktion von Autos etabliert hat: „HTS is built on the same principles as in manufacturing in that both use similar workflow management techniques“ (Janzen 2014: 1164).

Steht in Firmen ein hoher Durchsatz im Vordergrund, wird dies vor allem dann relevant, wenn Priorisierungsentscheidungen bezüglich der Nutzung von Ressourcen getroffen werden, oft auf einer einzelnen Forschungsgruppen übergeordneten Hierarchieebene. Werden Test- oder Entwicklungsprozeduren umstrukturiert, kann es so zu einer verschärften Konkurrenz zwischen Abteilungen kommen; z. B. dann, wenn technologische Infrastrukturen, über die zuvor jede Gruppe separat verfügte, auf einmal geteilt werden müssen. Dies lässt sich am Beispiel des *Screening* auf antibakterielle Aktivitäten zeigen: Während im „so-called ‚Golden Age‘ of antibacterial discovery“ (Silver 2011: 72) bis Mitte der 1980-er Jahre die meisten Projektgruppen eigenständig den gesamten Prozess von der Fermenta-

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

tion mikrobieller Proben über *Assays* bis zur Bearbeitung von Wirkstoffen übernahmen, setzten viele Unternehmen anschließend auf eine modulare Organisationsform:

[C]hanges in the pharmaceutical industry led, in many cases, to a modularized system that is still more or less in effect. Drug discovery programs for different therapeutic areas [...] are generally organized such that biology and sometimes chemistry are committed to that area, but other functions (screening, animal testing, pharmacology, structural biology, etc.) may be shared. Since resources are always limiting, their allocation became a relatively high-level management decision (often at a remove from bench science), weighing the value to the company of a therapeutic area, the probability of success, the proximity to the „cutting edge“ of current technology, and the ability of the scientists and their managers to push specific programs. [...] [A]ntibacterial discovery groups had to compete with other therapeutic areas for the opportunity (a so-called „slot“) to screen natural products (ebd.: 73f.).

ForscherInnen, die Naturstoffe nutzen wollten, hatten in der Konkurrenz um *Screening*-Slots insofern einen schweren Stand. Die Verbreitung von Hochdurchsatzverfahren war Teil einer Umstrukturierung in der Pharmaindustrie, in deren Rahmen modulare Organisationsformen, wachsender Zeitdruck sowie eine frühe Fokussierung auf die Erfolgsaussichten und die kommerzielle Attraktivität von Forschungsprojekten einander bedingten – und all dies in einer Situation, die weithin als Produktivitätskrise wahrgenommen wurde. Vor diesem Hintergrund fielen die Vorzüge von Naturstoffen weniger ins Gewicht als ihre Nachteile.

Die Kompatibilität von Naturstoffen ist neben dem *Screening* auch in anderen Bearbeitungsschritten nicht immer gewährleistet bzw. muss mit zusätzlichem Aufwand sichergestellt werden. Bei der medizinisch-chemischen Optimierung gelten Naturstoffe z. B., so ein Autor aus der Pharmaindustrie, als „ugly ducklings“ aufgrund typischer „undesirable features such as structural complexity, multiple hydroxyl moieties, ketones and chiral centers“ (Strohl 2000: 40) – lauter Eigenschaften, die eine synthetische Modifizierung von Wirkstoffen erschweren. Eindeutige Struktur-Aktivitätsbeziehungen oder das für eine Wirkung verantwortliche molekulare Grundgerüst, das sogenannte Pharmakophor, zu ermitteln, kann ebenso Schwierigkeiten bereiten (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 271). Zudem gelingt es aufgrund der strukturellen Komplexität von Naturstoffen mitunter nicht oder nur mit unverhältnismäßigem Aufwand, sie synthetisch herzustellen, wenn mehr Bedarf besteht. Synthetische Verbindungen lassen sich hinge-

gen rasch in größerer Menge produzieren, sofern geeignete Synthesewege etabliert sind: „Even a natural product of low to medium complexity is likely to lose out to a similarly potent hit of synthetic origin, as the latter comes with a preparative route already in place“ (Ortholand und Ganesan 2004: 271). Darüber hinaus ist bei besonders aktiven zytostatischen Naturstoffen das Risiko, dass im Laufe der weiteren Entwicklung unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, tendenziell größer als bei Wirkstoffen anderer Herkunft. Der Leiter einer Industrieorganisation unterstrich dies, als er Naturstoffe und Antikörper hinsichtlich ihrer Eignung als Chemotherapeutika verglich:

X5: [Bei Antikörpern; Anm. KA] [ist] die Wahrscheinlichkeit im Moment statistisch größer [...], dass du das Ding auch durch die lange und zeitaufwendige Entwicklung durchkriegst. Und das Risiko gerade bei einem Naturstoff, dass irgendein unbekannter Begleiteffekt im Laufe dieser langen Entwicklung auftaucht, das ist relativ groß, und das ist für mich [...] wahrscheinlich im Moment das Hauptkriterium, warum ich sagen würde: „Muss nicht gerade ein Naturstoff sein“, gerade [...] ein hochaktiver [...]. Also, je höher die Reaktivität ist, [desto größer] ist die Gefahr, dass das [...] mit irgendeiner Toxizität dann auch korreliert (X5, 3.8.2011, P7).

Um ein Stichwort vom Beginn des Abschnitts aufzugreifen: Die Frage, welche Art von Substanzen ForscherInnen bevorzugen, hat auch damit zu tun, vor welchen Aufgaben sie stehen. Daher überrascht es keineswegs, dass Medizinalchemiker typische Eigenschaften von Naturstoffen oft nicht schätzen. Der Leiter der Forschungsabteilung, ein ausgewiesener Liebhaber komplexer Molekülstrukturen, konnte die abweichenden Präferenzen seiner Kollegen, die Wirkstoffe synthetisch bearbeiten, nachvollziehen:

X1: Ja, natürlich sind die ganz anderer Meinung (...), naja, [...] auch zu Recht. Also, gerade, wenn man bestimmte Eigenschaften da im Auge haben muss, wie stabil ist sowas zum Beispiel gegen enzymatischen Abbau, spielen natürlich ganz andere Überlegungen eine Rolle, und dann will man eben möglichst unnatürliche Gruppen im Molekül drin haben, die eben auch, naja, von Enzymen nicht irgendwie angegriffen werden können. Tja, und sowas finde ich dann halt immer nicht so schön, wenn da Halogene oder so ein Kram da (lacht) in dem Molekül drin sind, die eigentlich bei Naturstoffen nicht so üblich sind. Oder bestimmte Heterozyklen, also [...] aromatische Ringe mit vielen Stickstoff- und Sauerstoff- und Schwefel[atomen] drin, finde ich nor-

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

malerweise nicht so interessant. Und das ist eigentlich das, was der Medizinalchemiker liebt (X1, 2.2.2012, P39)!

Über individuelle Vorlieben hinaus ist es daher kein Zufall, dass Naturstoffe in der Pharmaindustrie zu dem Zeitpunkt aus der Mode gekommen sind, als sich im Zuge einer umfassenden Reorganisation von Forschungsprozessen die Anforderungen an Substanzbibliotheken merklich verschoben und die Möglichkeit, synthetische Verbindungen reibungslos weiterverarbeiten zu können, höher gewichtet wurde als zuvor.

In Fachartikeln, die für eine fortgesetzte Relevanz von Naturstoffen plädieren, wird angesichts dessen mitunter betont, dass sich die Industrie aufgrund kommerzieller Erwägungen von diesen abgewendet habe, nicht etwa, weil es keine brauchbaren Ansatzpunkte für die Forschung mehr gegeben hätte: „The underlying reasons for these industry trends are more commercial than scientific“ (Gray u. a. 2012: 517). Doch zählen die AutorInnen eine ganze Reihe von Gründen – größtenteils solche, die ich im vorliegenden Abschnitt nenne – auf, die sich einer eindeutigen Zuordnung in die Kategorien *commercial* bzw. *scientific* entziehen. So folgern sie im Anschluss an das obige Zitat: „As a result of these factors, today’s drug discovery environment calls for rapid screening, hit identification and hit-to-lead development“ (ebd.). Implizit gestehen sie also ein, dass sich seit den 1990er Jahren verschoben hat, was aus Sicht der industriellen Arzneimittelforschung interessant, machbar und lohnenswert scheint. Reorganisiert wurden dabei Forschungspraktiken mitsamt ihren Zielen wie auch geschäftsstrategische Weichenstellungen.

Ein weiterer Faktor, den die AutorInnen als nicht im engeren Sinne wissenschaftlich einschätzen, ist die Frage, wie leicht, verlässlich und günstig der Zugang zu Substanzen bzw. deren Ausgangsmaterialien ist (vgl. ebd.). Dass Verbindungen, die aus Organismen isoliert wurden, diesbezüglich im Nachteil sind, liegt auf der Hand. Vor allem dann, wenn ein Naturstoff Interesse weckt und entweder nachisoliert oder auf einem noch zu entwickelnden Weg synthetisiert werden muss, fallen derartige „resupply problems“ ins Gewicht (Kingston 2011: 499). Als Paradebeispiel für ein äußerst eingeschränkt verfügbares Biomaterial dient häufig die Rinde der langsam wachsenden und unter Naturschutz stehenden pazifischen Eibe *Taxus brevifolia*, aus der das bereits genannte Taxol gewonnen wurde. Die Entwicklung dieses – bis heute nicht auf rentable Art und Weise synthetisierbaren – Wirkstoffs wurde um 1990 erheblich gebremst, da aus dem erhältlichen Rindenmaterial nur geringe Mengen an Taxol isoliert werden konnten (vgl. ebd.). An sich handelt es sich um keine neue Herausforderung. Zusätzliche Chargen eines Naturstoffs stehen heute wie früher nur

dann zur Verfügung, wenn geeignete Biomaterialien vorhanden sind oder wenn es gelingt, passende Syntheseprotokolle zu entwerfen. Doch stellte sich dieses altbekannte Problem angesichts des Zeitdrucks, der durch den Takt des Hochdurchsatz-*Screening* vorgegeben wurde, mit zuvor nicht dagewesener Dringlichkeit. Aufeinander aufbauende, automatisierte Testprozeduren setzen voraus, dass die gefragten Substanzen stets vorhanden oder kurzfristig lieferbar sind, der *Just in time*-Produktion durchaus vergleichbar. In diesem veränderten Umfeld ließ das Risiko, dass Naturstoffe für Verzögerungen sorgen können, sie für die Pharmaindustrie noch weniger attraktiv werden.

Eine Frage drängt sich freilich auf: Wenn die Nutzung von Naturstoffen aus den genannten Gründen zurückging und zugleich die *Screening*-Kapazitäten dermaßen angewachsen waren, dass die Bibliotheken der meisten Firmen zunächst kaum Schritt halten konnten (vgl. Kingston 2011: 498) – was wurde dann überhaupt im Hochdurchsatzverfahren getestet? Aus Artikeln, die in den 1990-er Jahren über die Abwendung von der Naturstoffchemie berichten, spricht die Hoffnung auf „Synthetic alternatives“ zu isolierten Substanzen. Unter dieser Zwischenüberschrift verweist ein Artikel in *Science* auf die Möglichkeit, durch Verfahren der sogenannten kombinatorischen Chemie Verbindungen in großer Zahl auf einmal zu synthetisieren:

[I]ndustry is pursuing increasingly powerful techniques for developing drugs based on molecules that scientists can create for themselves in the laboratory, using new combinatorial chemistry techniques. [...] Today, [...] assays can be done 5,000 at a time in automated machines, and the sources of properly documented natural products can't keep up. Combinatorial chemists can use modern techniques to create arrays of thousands of slightly different molecules, ready to go into screening and, perhaps, feed the drug firms' insatiable appetite for a 'hit' (Macilwain 1998: 536).

Wenn man bedenkt, welche Schwierigkeiten Naturstoffe in einem Umfeld bereiten konnten, das auf die Beschleunigung sämtlicher Prozesse setzte, wird verständlich, wie verlockend die Vorstellung war, den angesprochenen unersättlichen Appetit des Hochdurchsatz-*Screening* durch die massenhafte Synthese vieler leicht variiertes Substanzen zu sättigen. Mitunter ist die Rede vom gierigen Schlund eines Monsters: „This naturally created a demand for compounds to satiate the maw of the screening monster, and combinatorial chemistry provided the perfect fit“ (Kingston 2011: 498).

Das Grundmotiv der kombinatorischen Chemie leuchtet ein: Statt Verbindungen wie zuvor üblich mit großem Zeitaufwand nacheinander zu synthetisieren, ist das Ziel, „Hundert[e] oder gar Tausend[e] Substanzen gleichzeitig“ zu erzeugen: „Zahlreiche lineare Synthesen oder Synthesen mit Verzweigungen laufen hierbei parallel ab und ermöglichen über die Kombination vieler verschiedener Gruppen in unterschiedlichen Positionen des Moleküls eine beeindruckende Vielfalt von Strukturen“ (Friedrich 2010: 110). Den Gegensatz zwischen herkömmlichen Verfahren der organischen Chemie und kombinatorischen Ansätzen erläutert der Wissenschaftssoziologe Andrew Barry wie folgt:

For the traditional organic chemist the problem was to find the most efficient way of synthesizing a given molecular compound (ABC) from a finite set of building blocks of existing compounds (A, B, C, D...) which were either readily available in the laboratory or could be purchased from chemical suppliers. [...] In the laboratory, organic chemists had to deal with all the difficulties of translating formal solutions to synthetic problems into practice. [...] By contrast, combinatorial chemistry performs synthesis through mass production. Through combinatorial chemistry a large number of different but chemically similar building blocks ($A_a, A_b \dots A_n$) can be reacted with sets of other building blocks ($B_a, B_b \dots B_n$) and ($C_a, C_b \dots C_n$) to produce huge numbers of synthetic compounds. In this way, molecules come to exist not as the product of individual synthetic pathways, as was previously the case, but in conjunction with a multitude of other molecules produced through combinatorial pathways (2005: 60).

Ermöglicht wurden beschleunigte Massensyntheseverfahren durch Computerunterstützung, die dabei half, alle machbaren Kombinationen vorab ausgewählter Reagenzien herzustellen. Sobald grundlegende Synthesewege etabliert waren, sollten Zufallsmomente und Fingerspitzengefühl weitgehend bedeutungslos werden (vgl. Bensaude-Vincent 2007: 299). Pharmafirmen hofften, durch die Verfügbarkeit unzähliger ohne größere Schwierigkeiten herstellbarer Verbindungen eine kalkulierbare Rate an *Hits* im *Screening* garantieren zu können. Der Gedanke, dass durch effektivere Synthese- und Testtechnologien Treffer erzwungen werden sollten, klingt in der Fachliteratur des Öfteren an – meist freilich bei AutorInnen, die sich rückblickend von der Euphorie distanzieren, mit der diese Verfahren einst begrüßt wurden; z. B. dann, wenn die Rede von „brute force, high throughput screening programs“ ist, welche durch die kombinatorische Chemie zu ihrer vollen Entfaltung kamen (Ramesha u. a. 2011: 1527).

Nicht nur aufgrund der Möglichkeit, die Anzahl verfügbarer Substanzen schnell und massiv zu erhöhen, passten kombinatorische Syntheseprozesse gut zu Hochdurchsatztests. Darüber hinaus seien die Treffermuster auf diese Weise hergestellter Verbindungen sauberer, wie ein etwas älterer Artikel hervorhebt: Die meisten zeigten im *Screening* keinerlei Wirkung, wodurch die wenigen *Hits* leichter zu identifizieren seien, im Gegensatz zu Naturstoffen, die oft ein breites Aktivitätsspektrum hätten. Dies könne bei der Auswertung Schwierigkeiten bereiten, da die eingesetzte Software „one-to-one, sample-to-structure“-Beziehungen bevorzuge (Baker u. a. 2000: 69). Grundsätzlich hat sich daran bis heute nichts geändert, trotz aller Verbesserungen von Soft- und Hardware: Mittlerweile steht fest, dass die *hit rate* synthetischer Substanzen meist weit unter der von Naturstoffen liegt; in einer Studie, die in einem Übersichtsartikel erwähnt wird, wurde eine Differenz von zwei Größenordnungen ermittelt. Ungeachtet dessen setze die Industrie, so die Autoren, weiter auf Hochdurchsatz-Tests riesiger synthetischer Bibliotheken, da auf diese Weise generierte *Hits* leicht zu bearbeiten seien. Kurzum: Kombinatorische Syntheseverfahren seien „screen friendly“ and accomodate the desire for short timelines in examination of a large number of molecules“ (Li und Vederas 2009: 162). In den 1990er-Jahren galten *Combichem* und HTS, um die gebräuchlichen Abkürzungen zu verwenden, daher als „the perfect fit“: „It was seemingly a marriage made in heaven“ (Kingston 2011: 498).

Wie die ironisch anmutende Formulierung erwarten lässt: Die Hoffnungen, welche die Pharmaindustrie auf die kombinatorische Chemie gesetzt hatte, haben sich keinesfalls erfüllt. Newman und Cragg betonen dies in ihrer Überblicksstudie zur Herkunft der zwischen 1981 und 2010 in den USA zugelassenen Wirkstoffe:

Although combinatorial chemistry in one or more of its manifestations has now been used as a discovery source for approximately 70 % of the time covered by this review, to date, we still can find only one de novo new chemical entity reported in the public domain as resulting from this method of chemical discovery and approved for drug use anywhere. This is the antitumor compound known as sorafenib (Nexavar) from Bayer, approved by the FDA in 2005 for treatment of renal cell carcinoma (2012: 312).

Andere Quellen unterstreichen ebenso, dass die Erwartungen, die mit *Combichem* verbunden waren, sich in Luft aufgelöst hätten, zumindest in Bezug auf „unfocused combinatorial chemistry libraries“ (Li und Vederas 2009: 162). Inzwischen wird nicht mehr im selben Maße auf die schiere

Größe von Bibliotheken geachtet; stattdessen wird versucht, die Kombinatorik möglicher Synthesewege nach bestimmten Kriterien einzuschränken oder für Testkampagnen nur die Untergruppen einer Sammlung zu nutzen, die in der virtuellen Modellierung eine erhöhte Bindungswahrscheinlichkeit zu relevanten Targets aufweisen (vgl. Janzen 2014: 1163). Die Bezeichnung *combinatorial chemistry* wird eher gemieden, obgleich die Vorherrschaft synthetischer Bibliotheken ungebrochen ist. Bisweilen hat man den Eindruck, dass ‚kombinatorische Chemie‘ beinahe zu einem Unwort geworden ist (vgl. Nature Chemistry Editorial 2014: 841).

Rückblickend wird scharf über den Misserfolg der kombinatorischen Chemie der 1990-er Jahre geurteilt. Oft wird auf eine Aussage des Medizinalchemikers Christopher Lipinski verwiesen: Die Forschung wäre zu jener Zeit produktiver gewesen, hätte man die frühen kombinatorischen Bibliotheken einfach entsorgt (vgl. Newman 2008: 2859). Mit anderen Worten: *Combichem* habe nicht nur keinen positiven Beitrag geleistet, sondern dem Ziel, neue Wirkstoffe zu entdecken, sogar geschadet; viel Zeit und Geld seien beansprucht worden, um Unmengen an ungeeigneten Verbindungen herzustellen und zu testen. Manche Einschätzungen muten indes zu harsch an. Sie verkennen, dass es im Nachhinein stets leichtfällt, frühere Entscheidungen zu kritisieren, die sich als wenig hilfreich erwiesen haben. Ortholand und Ganesan sprechen so von einem exzessiven Hype, der zu einer reflexartigen „knee-jerk reaction“ zugunsten unreifer Verfahren geführt habe, deren Nutzen nicht belegt gewesen sei (2004: 278).

An anderer Stelle lassen dieselben AutorInnen freilich erkennen, wie attraktiv die kombinatorische Chemie in einer Situation gewesen sein muss, die als Produktivitätskrise gesehen wurde und in der althergebrachte Ansätze an ihre Grenzen stießen: „Given these issues, the siren call of combinatorial chemistry proved too seductive. Although the technology was in its infancy and had no track record, its potential to rapidly deliver very large numbers of novel compounds was persuasive to management“ (ebd.: 272). Ausschlaggebend war wohl der letztgenannte Faktor – Effizienzsteigerungen passten ideal zu den Präferenzen und Erwartungen von Managern, Beratern und Investoren (vgl. Scannell u. a. 2012: 196). Nicht zuletzt lag dies daran, dass es sich um *messbare* Verbesserungen handelte:

[B]rute-force efficiency metrics are relatively easy to generate, to report up the chain of command, and to manage. [...] In the practical management of large organisations, what is measureable and concrete can often trump that which is opaque and qualitative, even if that which is opaque and qualitative is much more important in quantitative terms (Scannell und Bosley 2016: 14).

Der Logik verbesserter Zahlen war verlockend: Der Ökonom Gerrit Reepmeyer nennt so eine Studie aus dem Jahr 2002, die von „Effizienzsteigerungen von mehr als 2.500 Prozent“ mithilfe von Hochdurchsatz-*Screening* und kombinatorischer Synthese berichtet (2008: 186). Kaum zu widerstehen war dem nicht nur aufgrund des Ausmaßes, in dem seit jeher übliche Prozesse optimiert werden konnten. Zudem funktionieren ähnliche Vorgehensweisen in anderen Industriezweigen. Weshalb sollte die Arzneimittelforschung eine Ausnahme darstellen? Die Annahme liegt nahe, dass derartige Erwägungen die Entscheidungsträger vieler Firmen beeinflussen:

Automation, systematization and process measurement have worked in other industries. Why let a team of chemists and biologists go on a trial and error-based search of indeterminable duration, when one could quickly and efficiently screen millions of leads against a genomics-derived target, and then simply repeat the same industrial process for the next target, and the next? (Scannell u. a. 2012: 196)

Die Überzeugungskraft dieses Arguments ist nicht abzustreiten. In kürzerer Zeit mehr Verbindungen herstellen und testen zu können, und all dies mit kalkulierbarem Durchsatz und zu niedrigeren Kosten pro *Screening*-Kampagne klingt nach einer klaren, quantifizierbaren Verbesserung.¹⁸ Neue Technologien, die ausgeweitete Möglichkeiten bieten, gehen indes mit dem Imperativ einher, sie tatsächlich zu nutzen. Es galt, Verfahren und Substanzen an Hochdurchsatz-Tests anzupassen bzw. auf kombinatorische Syntheseverfahren umzusteigen, die ohnehin *screen friendly* waren. Die Testkapazitäten wollten mit passenden Objekten befüllt und ausgelastet werden. Über die prozessbezogene Hegemonie der neuen Technologieplattformen hinaus sprachen dafür auch pragmatische geschäftliche Überlegungen. Pro Testpunkt bzw. synthetisierte Substanz waren HTS und *Combinchem* konkurrenzlos günstig; ganze Anlagen anzuschaffen, einzurichten, zu bestücken und am Laufen zu halten, war jedoch alles andere als billig, zumal noch keine industrieweiten Standards etabliert waren.¹⁹ Reepmeyer zufolge war es daher „nicht verwunderlich“, dass Hochdurch-

18 Scannell u. a. verweisen auf eine Studie, laut der die Kosten für das *Screening* einer kompletten *library* seit Mitte der 1990-er Jahre bis 2008 um das Zehnfache gesunken waren (vgl. 2012: 191).

19 Zu den erforderlichen Standardisierungsprozessen siehe Janzen (2014). Dort werden u. a. die Standardisierung von Mikrotiterplatten und Reagenzröhrchen, neue öffentliche Datenbanken sowie die industrieweite Verbreitung von Protokollen für *Assays* hervorgehoben (vgl. ebd.: 1163). Ferner geht es um die Schwierigkeiten, die daraus resultierten, dass Proben zunächst oft in verschiedenen Formaten,

satz-*Screening* und kombinatorische Chemie zusammengerechnet im Jahr 2002 „etwa die Hälfte aller Ausgaben für neue Forschungstechnologien bei den Pharmaunternehmen ausmach[t]en“ (2008: 186).

Für die Nutzung von Naturstoffen war dies aus zweierlei Gründen ein Hindernis: Einerseits wurden Forschungsprozesse mehr und mehr auf Testprozeduren ausgerichtet, mit denen Naturstoffe nur bedingt kompatibel sind; andererseits wurden firmenintern Ressourcen umgeschichtet, um in Hochdurchsatz-*Screening* und kombinatorische Chemie zu investieren. Häufig wurden hierfür u. a. Mittel eingesetzt, die im Naturstoffbereich eingespart wurden, teils durch die Schließung ganzer Abteilungen (vgl. Kingston 2011: 498). Innerhalb von Firmen kam es zu einer scharfen Konkurrenz zwischen Vertretern verschiedener Ansätze. Dies verdeutlichen Interviewaussagen aus jener Zeit, die Astrid J. Scholz in ihrer wissenschaftssoziologischen Studie zitiert:

To compete with combinatorial chemistry libraries internally, natural-product proponents have to „constantly justify [their] existence,“ as one group leader in a large pharmaceutical company put it [...]. The drug discovery process is the battleground where proponents of natural products lock horns with proponents of chemical libraries (2003: 209).

Um das gewählte Bild aufzugreifen: Inzwischen ist diese Schlacht in der Großindustrie entschieden. An denselben Kriterien wie kombinatorische Verfahren gemessen konnten Naturstoffe nur verlieren. Insofern ist es folgerichtig, die Naturstoffchemie als eines der Hauptopfer von *Combichem* zu bezeichnen (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 278). Nicht umsonst fiel der Aufstieg der kombinatorischen Chemie in weiten Teilen der Pharmaindustrie mit dem Ausstieg aus der eigenständigen Naturstoffforschung zusammen (vgl. Barker u. a. 2013: 301). Wenn überhaupt, werden neue Naturstoffe heutzutage meist in isolierter Form von spezialisierten Anbietern erworben. Pharmafirmen beschränken sich in diesem Fall auf einen kleinen Teil der Bearbeitungsschritte, die sie früher in vollem Umfang hausintern durchführten: auf diejenigen Tätigkeiten, die Hochdurchsatzprozesse nicht zu sehr aufhalten.

Dass sich neue Ansätze schnell verbreiten, ist *per se* nicht außergewöhnlich und muss nicht das dauerhafte Ende älterer Vorgehensweisen bedeuten. In Bezug auf den Rückzug der Industrie aus der Naturstoffchemie ist

Lösungsmitteln und Trägerstoffen vorlagen; mal als Pulver, mal flüssig, mal als Feststoff (vgl. ebd.: 1164).

jedoch oft die Rede von irreversiblen Veränderungen (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 278) oder irreversiblen Verlust (vgl. Barker u. a. 2013: 301). Einen Wiedereinstieg von *Big Pharma* in die Naturstoffforschung im großen Maßstab halten viele Quellen für unwahrscheinlich – zu viel wurde in Technologieplattformen investiert, die anderweitige Prioritäten setzen, an denen sämtliche Ansätze gemessen werden. Scholz' Einschätzung der Lage trifft nach wie vor zu:

Although the pharmaceutical industry realizes the logical case for natural products and needs ever more compounds to feed the screens, the practical configuration of the drug discovery process is biased against natural products. [...] The use of natural products is now defined in terms of the capital costs that have already been sunk into high-throughput screening [...] (2003: 209 & 215).

Reinsubstanzen zu gewinnen und zu bearbeiten ist ferner, so wird in einer Marktstudie betont, nicht nur teuer und personalintensiv, sondern setzt Erfahrung und Fertigkeiten in mehreren Teilgebieten voraus: Geeignete Biomaterialien auszuwählen, erfordert botanische bzw. mikrobiologische sowie chemische Kenntnisse, die nicht zum Wissenskanon der Medizinalchemie gehören (vgl. Laird und Wynberg 2008: 13). Zudem müssen ansonsten kaum benötigte Laboratorien eingerichtet werden, um die Inhaltsstoffe von Biomaterialien extrahieren und trennen sowie ggf. Mikroorganismen fermentieren zu können. Nebenbei im kleinen Maßstab an Naturstoffen zu arbeiten, lohnt sich daher kaum. In den Worten eines für die genannte Studie befragten Wissenschaftlers aus der Industrie: „[N]atural products research is not an easy field to jump back into“ (ebd.). Um die in den 1990-er Jahren verlorenen Kompetenzen wiederaufzubauen, wären langfristige Investitionen nötig; bis sich derart anspruchsvolle Forschungsprogramme auszahlen können, sind Zeit und Geduld erforderlich (vgl. Nicolaou 2014b: 1043). In einer Zeit, in der Konzerne Sparmaßnahmen umsetzen, um ihre Aktienkurse zu stützen oder ihre Profitabilität zu steigern, und dafür teils ganze Standorte schließen, scheint dies utopisch: „These financial pressures make it very difficult for ‚Big Pharma‘ to invest the resources that would be needed to regain the effectiveness of their former natural product discovery programs“ (Kingston 2011: 499).

Obwohl die kombinatorische Chemie der 1990er-Jahre, die zur Abwendung der Pharmaindustrie von Naturstoffen beigetragen hatte, gescheitert ist und dies, wie es in einem Artikel heißt, weithin als Tatsache akzeptiert ist (vgl. Barker u. a. 2013: 300), kam es deshalb höchstens punktuell zu einer Rückkehr einst von *CombiChem* verdrängter Ansätze. Dem „long

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

term commitment“, das für einen Wiedereinstieg in die Naturstoffchemie erforderlich wäre, steht „the organic synthesis-driven ease of access to small molecules as lead compounds“ entgegen (Nicolaou 2014b: 1043). Folglich trifft es nicht zu, dass *Big Pharma* keinen Bedarf nach Naturstoffen mehr hatte, da mithilfe der kombinatorischen Chemie genügend brauchbare Wirkstoffkandidaten synthetisiert werden konnten (so z. B. Pauchard 2017: 9). In rein quantitativer Hinsicht ist diese Annahme korrekt; die Anzahl verfügbarer Verbindungen erhöhte sich in einem zuvor kaum denkbaren Maße. Bedenkt man aber, wie heftig alle Hoffnungen auf eine verbesserte Produktivität der Forschung durch das *Screening* riesiger synthetischer Bibliotheken enttäuscht wurden, wird klar, dass andere Faktoren ausschlaggebend waren.

Dass die Pharmaindustrie sich trotz des weitgehenden Scheiterns der frühen *brute force*-Methoden bis heute fast geschlossen von der Arbeit an neuen Naturstoffen fernhält und sich stattdessen darauf konzentriert, die Schwächen kombinatorischer Ansätze zu beheben, liegt vor allem an der mangelhaften Kompatibilität der Bestandteile von Lebewesen mit Hochdurchsatzprozessen, an den Kosten eines Wiedereinstiegs in die Naturstoffchemie und an der teils prekären Verfügbarkeit von Biomaterialien. Vor dem Hintergrund der Reorganisation industrieller Forschungsverfahren wogen typische Nachteile von Naturstoffen schwerer als ihre Vorzüge. Seit ein hoher Durchsatz im *Screening* gegenüber anderen Kriterien privilegiert wird, fällt es schwer, Prioritäten zu setzen, die für Naturstoffe sprächen. Systembedingte Anreize in der heutigen Wirkstoffentdeckung stehen dem entgegen; dies lässt sich konstatieren, ohne die Herkunft von Substanzen überhaupt zu berücksichtigen: „[I]t has proved to be difficult to design systems that reward people for producing ‚good‘ hits and leads rather than ‚more‘ hits and leads“ (Scannell u. a. 2012: 196).

2.1.2 Naturstoffe als privilegierte Strukturen und Chemiker als Astronauten

Was wird im Rückblick an der kombinatorischen Chemie kritisiert? Und weshalb gelang es nicht, die Zahl der zugelassenen Wirkstoffe zu erhöhen oder wenigstens stabil zu halten, obwohl die Anzahl der Moleküle mit für Arzneimittel passenden physikochemischen Merkmalen, die ein einzelner Chemiker jährlich synthetisieren konnte, im Laufe der 1980-er und 1990-er Jahre um den Faktor 800 angestiegen war (vgl. Scannell u. a. 2012: 191)? Die Antworten auf diese Fragen, die ich nun untersuchen möchte, sind

nicht zuletzt deshalb interessant, weil sie vor der Kontrastfolie kombinatorischer Syntheseverfahren darüber Aufschluss geben, wie und wozu Naturstoffe in der Pharmaforschung genutzt werden.

Die rapide angewachsene Anzahl verfügbarer Substanzen wird im Nachhinein oft als Teil des Problems gesehen. Die einseitige Ausrichtung auf die Größe ihrer Bibliotheken hatte, so die Kritik, Firmen dazu verleitet, sich in erster Linie am synthetisch Machbaren zu orientieren, also im Sinne einer vergleichsweise schlichten Kombinatorik auf große Zahlen zu setzen, „with emphasis placed on varying single scaffolds with large numbers of reagents“ (Barker u. a. 2013: 300). Ähnliches galt für die Fokussierung auf einen hohen Durchsatz im *Screening*. Es standen molekulare Angriffspunkte im Vordergrund, die gut zu den synthetisierbaren Verbindungen passten: „[T]argets were defined based on synthetic accessibility rather than more-formal considerations of bioactive space“ (ebd.). Auf den Punkt gebracht wird diese kritische Sicht durch den Wissenschaftsjournalisten Richard Conniff: *CombiChem* und HTS basierten darauf, das zu suchen, was sich schnell herstellen und herausfiltern lasse. Dies erinnere an einen Betrunkenen, der seinen heruntergefallenen Schlüssel unter einer Straßenterne suche – nicht, weil der Schlüssel an dieser Stelle heruntergefallen sei, sondern weil es dort mehr Licht gebe (vgl. 2012).

Häufig wird ein anderes Bild verwendet, um die Grenzen der kombinatorischen Chemie aufzuzeigen: Das von der Nadel im Heuhaufen. Wenn „die Suche nach neuen Arzneistoffen oft der nach der Nadel im Heuhaufen gleicht“, sei es offenkundig kaum sinnvoll, sich von einem größeren Heuhaufen bessere Erfolgsaussichten zu erhoffen (Friedrich 2010: 112). Da nur ein geringer Anteil aller synthetisierbaren Verbindung für eine Nutzung als Arzneistoff infrage komme (vgl. ebd.), werde dadurch die Entdeckung brauchbarer Substanzen sogar erschwert:

Barely two or three decades into this new found activity and hard labour, it was soon clear that by just creating compounds by their hundred thousands did not necessarily lead to success. Hard work or brute force alone is insufficient to cause success in drug discovery. Further, as someone put it rather uncharitably, synthetic and combinatorial chemistry only helped increase the size of the hay stack and made our search for the proverbial needle that much more difficult (Ramesha u. a. 2011: 1515f.).

Falls dies die Metapher nicht überstrapaziert: Die Vergrößerung der Heuhaufen führte zu einem überproportionalen Anstieg des Heuanteils; zuverlässige Verfahren, um die wenigen im Heu verborgenen Nadeln finden zu

können, fehlten indes. Das Bild ist nicht perfekt, zeichnet sich doch die Arzneimittelforschung dadurch aus, dass erst Jahre später absehbar ist, ob eine Substanz tatsächlich wie erhofft wirkt. Mit anderen Worten: Erst spät wird klar, ob das, was einst – meist nicht in der endgültigen Form – aus einem Heuhaufen gezogen wurde, Stroh oder eine Nadel war. Die Kritik an der Fokussierung auf die Größe des Heuhaufens bleibt davon unbenommen.

Andere Quellen bemühen das Bild eines Trichters: Durch die kombinatorische Chemie und die Identifizierung neuer Targets sei der Trichter verbreitert, durch Hochdurchsatzverfahren die Filterungseffizienz des Trichters erhöht worden (vgl. Scannell u. a. 2012: 194). Die kumulativen Auswirkungen dieser Verbesserungen in der Frühphase der Wirkstoffentdeckung bewerten die AutorInnen jedoch als enttäuschend. Sie stellen daher die folgende Frage: „So how can some parts of a process improve dramatically, yet important measures of overall performance remain flat or decline“ (ebd.)? Es müsse, so die Ökonomen Jack Scannell und Jim Bosley an anderer Stelle unter dem vielsagenden Titel „When quality beats quantity“, heftigen ‚Gegenwind‘ aus anderer Richtung gegeben haben, wenn trotz aller „huge gains in input efficiency and quality“ die erwünschten Resultate ausgeblieben sind, sofern die genannten *gains* nicht ohnehin illusorisch waren (2016: 2). Womöglich, so die Annahme von Scannell u. a., betrafen die Maßnahmen zur Effizienzsteigerung Tätigkeiten, denen dies insgesamt schadete bzw. nicht nutzte: „[I]t seems reasonable to wonder whether companies industrialized the wrong set of activities“ (2012: 194). Diese Hypothese bezieht sich vor allem auf das iterative Hochdurchsatz-*Screening* an einzelnen Targets, das voraussetzt, dass Substanzen über ihre spezifische Aktivität an einzelnen molekularen Zielpunkten wirken, nicht über komplexe Regelungskreisläufe innerhalb des Körpers. Ist die Kausalbeziehung zwischen Einzeltargets und Krankheitszuständen jedoch schwächer als angenommen, könne man nicht erwarten, dass Suchverfahren, die Verbindungen mit besonders hoher Affinität zu spezifischen Zielmolekülen herausfiltern, bei der Arzneimittelentwicklung allzu hilfreich seien, wie effizient auch immer der Filterungsvorgang ablaufe (vgl. ebd.: 195).

Mit der Frage, welcherlei Verbindungen überhaupt getestet werden und ob die üblichen *Screening*-Verfahren nicht die Chancen mancher Arten von Substanzen von vornherein einschränken, beschäftigen sich die AutorInnen nicht. Dabei drängt sich die Frage nach der Zusammensetzung der Bibliotheken von Pharmafirmen auf, wenn wie im folgenden Zitat geklagt wird: „Big Pharma chemical collections are generally aimed at size rather than designed for diversity or quality“ (Silver 2011: 95). Was ist mit Quali-

tät in diesem Kontext gemeint? Häufig werden als positive Merkmale Kriterien wie chemische Diversität, biologische Relevanz oder hohe Trefferwahrscheinlichkeiten hervorgehoben. So wird von einer *Screening*-Kampagne berichtet, in der Naturstoffe – mit nur 0,3 % – eine um mehr als zwei Größenordnungen höhere Trefferquote aufwiesen als durch kombinatorische Chemie synthetisierte Verbindungen, deren *hit rate* mit 0,001 % „abysmally low“ war (Ramesha u. a. 2011: 1520). Dass bis heute ein hoher Anteil aller Neuzulassungen auf Naturstoffen und Derivaten beruht, obwohl Substanzbibliotheken meist deutlich mehr synthetische Verbindungen enthalten, mag eine Folge dieser unterschiedlichen *hit rates* sein. Doch worauf lässt sich die höhere Trefferwahrscheinlichkeit von Naturstoffen bzw. Derivaten zurückführen?

Oft wird angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit von *hits* in einem *Assay* u. a. mit der Diversität von Bibliotheken zu tun hat. Mehr verschiedenartige Substanzen verheißen mehr Treffer; deshalb gibt es stets Bedarf nach neuen oder bisher nicht in einer Sammlung vorhandenen Verbindungen. Doch chemische Diversität impliziert mehr als lediglich eine hohe Anzahl neuer Substanzen in einer Bibliothek. Verbindungen können nicht nur neu im Sinne von ‚bislang in exakt dieser Form unbekannt‘ sein – manche weisen darüber hinaus völlig andersartige molekulare Grundstrukturen auf, die weiteren Entwicklungen als Ausgangspunkt dienen. Als eine Ursache der Produktivitätskrise der Pharmaindustrie gilt nicht umsonst, dass die Anzahl der *scaffolds* – wortwörtlich der Grundgerüste – von Arzneimitteln überraschend niedrig ist. Viele Wirkstoffe enthalten ähnliche grundlegende Strukturmerkmale und unterscheiden sich nur in Fragmenten bzw. Molekülgruppen:

If you ask pharmacists how many drugs there are, they'll probably guess about 10,000. There are actually well over 10,000 listed in the FDA's 1,000 plus page „orange book,“ which is the official source of available medicines. If you ask how many chemically fully different drug molecules there are, the most popular guess is usually around 2,000. If you examine it closely, however, there are only 433 distinct chemical entities on the market in 2002. Most of the remaining 1,500 drugs sold are different combinations of the 433 basic molecules. [...] Examining the chemistry even more closely, we see that these 433 entities are derived from very few basic structures, or so-called chemical scaffolds upon which classical pharmacology works. After 120 years of conscious, and perhaps cautious, medicinal chemistry and pharmacology, we have come up with very few new chemical scaffolds to interact with the biological targets. Most chemists and

pharmacologists find these data pretty shocking (Bartfai und Lees 2006: 14f.).

Viele weit verbreitete *scaffolds* wurden bereits vor Jahrzehnten beschrieben, teils zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Die meisten dieser – nach und nach synthesechemisch stark überformten – Grundstrukturen wurden erstmals in Substanzen entdeckt, die aus Biomaterialien isoliert worden waren (vgl. ebd.: 103). Demnach ist es keine Übertreibung, zu behaupten: „[N]early all the major areas of pharmacology, from cardiovascular to anti-depressants, trace their origins back to natural products“ (Brewer 2000: 59). Die Mehrheit aller Verbindungen in Firmenbibliotheken gehört somit Substanzklassen an, deren Grundgerüste auf Naturstoffe zurückgehen, selbst dann, wenn es sich nicht um direkt abgeleitete Derivate handelt.

Zudem verdeutlicht die beschränkte Anzahl an molekularen Grundgerüsten, dass es alles andere als einfach ist, geeignete neue *scaffolds* zu finden. Die Mehrzahl aller molekularen Grundgerüste ist keineswegs völlig neuartig; dies gilt auch dann, wenn eine Substanz neu ist. Die kombinatorische Chemie wiederum variiert bekannte Grundmotive mithilfe einer Vielzahl an Reagenzien; sie ist *per definitionem* nicht darauf ausgerichtet, radikal Neues zu entdecken. Kombinatorische Syntheseverfahren erlauben, unzählige Varianten von Wirkstoffen, die an bekannten Targets aktiv sind, herzustellen. Die Anzahl und Diversität an Grundstrukturen lassen sich dadurch nicht steigern. Auf die Zusammensetzung von Substanzbibliotheken hat dies folgende Auswirkungen:

The molecules that interact with these targets rely on a relatively small number of molecular scaffolds, which unsurprisingly form the basis of most major compound collections. Although such collections have been augmented by efforts from combinatorial chemistry, targeted libraries, privileged scaffolds, co-factor and secondary structure mimetics, and so on, it is clear that historical screening sets are not particularly diverse and have not provided the increase in hits that was anticipated (Barker u. a. 2013: 299).

Auf brauchbare neue Grundstrukturen stößt man nur im Ausnahmefall. Naturstoffe tragen dazu bei, die Wahrscheinlichkeit ein wenig zu erhöhen. Allgemeiner gesprochen: Sie helfen, die Vielfalt der Grundstrukturen und Einzelsubstanzen in Sammlungen zu steigern. Häufig wird darin sogar ihre Hauptrolle für die Wirkstoffentdeckung gesehen. Sichtbar wird dies *ex negativo*, wenn die mangelhaft chemische Diversität vieler Bibliotheken, die mithilfe kombinatorischer Verfahren synthetisiert wurden, beklagt wird (vgl. ebd.: 300). Gegenüber den eher einfach strukturierten Verbin-

dungen, die auf diesem Wege typischerweise hergestellt werden, werden Naturstoffe angepriesen als „a potentially infinite source of chemical diversity unmatched by any synthetic chemical collection or combinatorial chemistry approach“ (Strohl 2000: 40).

Was ist hier mit chemischer Diversität gemeint? Meist wird auf die Anzahl strukturell komplexer Einzelverbindungen und verschiedenartiger *scaffolds* innerhalb einer Sammlung Bezug genommen. Komplexität und Diversität hängen somit zusammen; Bibliotheken mit einem hohen Anteil komplexer Verbindungen sind tendenziell diverser als solche mit einem niedrigen Anteil. Chemische Diversität ist daher nicht gleichbedeutend mit der bloßen Zahl verschiedener Substanzen. Zugleich ist Diversität stets ein Merkmal einer *Menge* von Einzelobjekten. Eine Substanz allein ist nie diverser als eine andere, selbst dann nicht, wenn sie strukturell komplexer ist. Für die Diversität einer Menge von Gegenständen ist deren Anzahl ebenso relevant wie die Eigenschaften der Einzelobjekte und deren Anteil innerhalb der Gesamtmenge; streng genommen unterläuft der Begriff der Diversität so die Unterscheidung zwischen Qualität und Quantität. Bei der Einrichtung und Weiterentwicklung von Substanzbibliotheken lassen sich manchen Quellen zufolge dennoch gegensätzliche Schwerpunktsetzungen ausmachen – einerseits auf Qualität, andererseits auf Quantität (vgl. Piggott und Karuso 2004). Wenn im Vordergrund steht, eine Bibliothek qualitativ zu diversifizieren, sind Substanzen mit möglichst divergenten Strukturen gefragt, darunter auch komplex aufgebaute Naturstoffe, denn Komplexität schließt Homogenität und wiederholtes Auftreten allzu ähnlicher Strukturen beinahe *per definitionem* aus. Wenn hingegen die Größe einer Sammlung Priorität hat, sind synthesechemische und kombinatorische Ansätze im Vorteil.

Worin werden die Besonderheiten strukturell komplexer Naturstoffe gesehen und worauf werden sie zurückgeführt? Häufig wird angenommen, dass die Chemodiversität, die über Naturstoffe zu erschließen ist, auf anderem Wege nicht zugänglich ist: „Nature makes available a panoply of compounds with structures often too complicated to be readily envisaged“ (Baell 2016: 624). Ohne natürliche Vorbilder wäre die Arzneimittelforschung mutmaßlich nie auf die Molekülstrukturen einiger Wirkstoffe gekommen. Der fiktive Nullpunkt einer pharmazeutischen Forschung *ex nihilo*, ohne jegliche Nutzung der Bestandteile von Biomaterialien, muss Sache der Spekulation bleiben, doch die meisten Einschätzungen – ob in Fachartikeln oder den Interviews, die ich geführt habe – stimmen in dieser Hinsicht überein. Ein Paradebeispiel liefert einmal mehr Taxol; der renommierte Naturstoffchemiker David Kingston wird so mit der folgenden

Aussage zitiert: „No chemist could ever dream up the chemistry of Taxol“ (Karasov 2001: A587). Der Leiter des Forschungsbereichs des Unternehmens teilte diese Ansicht: Auf Taxol wäre man auf anderem Wege gewiss nicht gekommen; die Grundstrukturen manch anderer Naturstoffe seien aber nicht so komplex und „exotisch“ wie die von Taxol. Im Nachhinein sei immer schwer zu sagen, was ohne Naturstoffe als Inspiration der Forschung möglich gewesen wäre, vermutlich wäre man „eher nicht“ auf entsprechende Strukturen gekommen; außer Zweifel stehe nur: „Es ist halt so, dass es so entdeckt wurde“ (X1, 22.1.2013, P203). Vielleicht ist der letztgenannte Aspekt entscheidend: Wenn selbst vergleichsweise einfach aufgebaute Wirkstoffe durch Rückgriff auf natürliche Vorbilder entdeckt wurden, mag dies aussagekräftiger sein als einzelne Beispiele hochkomplexer Verbindungen, aus denen erfolgreiche Arzneimittel entwickelt wurden. Einschätzungen dazu, wie originell Strukturen sind und ob Naturstoffe für ihre Entdeckung unverzichtbar waren, beruhen zudem teils auf kaum objektivierbaren Vorlieben. So bekannte der eben genannte Mitarbeiter lachend: „Ich finde, die synthetischen Verbindungen sehen auch alle gleich aus“ (X1, 2.2.2012, P37). Unmittelbar darauf schränkte er seine Aussage indes ein:

X1: [O]bjektiv betrachtet ist es natürlich nicht so! [...] [S]o un kreativ sind Synthetiker auch nicht! Also die machen auch schon Substanzen, die sie bisher noch nicht gemacht haben, und da sind auch welche dabei, die völlig anders aussehen, obwohl ich natürlich auch eher ein Faible für Naturstoffe habe (ebd.).

Andere typische Merkmale von Naturstoffen, an denen sich ihre Komplexität zeigt, lassen sich eindeutig festhalten. Vor allem ihre Chiralität – ihr dreidimensionaler Aufbau um Stereozentren ohne Drehspiegelachse – unterscheidet viele Naturstoffe von meist „eher flachen“ synthetischen Substanzen, wie der Geschäftsführer in einem veröffentlichten Interview hervorhebt (X8, 2014, P561). Naturstoffe bieten einem Übersichtsartikel zufolge daher Auswege aus dem synthetischen ‚Flachland‘:

The scaffolds of natural products allow the generation of libraries that escape „flat land“ and retain the highly relevant three-dimensional aspects that are characteristic of natural products. Such three-dimensional attributes of unique natural scaffolds take the generation of chemical libraries into new territory (Harvey u. a. 2015: 125).

Diese strukturellen Eigenschaften werden darauf zurückgeführt, dass Naturstoffe in den Organismen, die sie produzieren, mit Zielmolekülen inter-

agieren, die ebenso dreidimensional und chiral aufgebaut sind; dies gilt auch für die Enzyme, mithilfe derer sie biosynthetisiert, d. h. im Inneren von Lebewesen hergestellt, werden (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 273). Auf diese Weise gelinge es der Natur, wie es in dem Artikel heißt, aus „a limited palette of building blocks at its disposal“ chemische Diversität zu generieren: „[B]y branching out common intermediates into diverse scaffolds“ (ebd.). Im Gegensatz hierzu erlaube sich die Chemie den Luxus, Diversität zu erzeugen, indem eine begrenzte Anzahl an Reaktionen mit verschiedenen Reagenzien wieder und wieder durchgeführt werde (vgl. ebd.). Angesichts dessen sind nicht nur einzelne Naturstoffe tendenziell komplexer aufgebaut. Von Enzymen hervorgebrachte Verbindungen weisen zudem eine größere Vielfalt an *scaffolds* auf und divergieren untereinander stärker als synthetische Substanzen. Der Biologe Richard Firn geht ebenso von der Prämisse einer „fundamental difference in the methods used to make the chemicals“ aus, doch wertet er den vermeintlichen Luxus, über zahlreiche Reagenzien zu verfügen, anders (2003: 211). Sofern es um chemische Komplexität gehe, seien Menschen Enzymen hoffnungslos unterlegen:

Humans [...] have tended to make huge numbers of chemicals that are relatively simple in structure. Most of the chemical diversity that has been made by humans [...] comes from making small alterations or additions to fairly simple chemical structures. Humans have only a limited number of chemical tricks (reacting chemical X with chemical Y). The ingenuity of the successful chemist is to combine the right tricks, in the right order, to generate the desired chemical from an available simple starting material. However, as the molecule built by the chemist becomes more complex, it becomes harder to find reagents that are sufficiently selective to bring about only the desired change (ebd.).

Enzyme hingegen seien in der Lage, direkt in Moleküle einzugreifen, auch in ihren dreidimensionalen Aufbau: „[O]rganisms use enzymes instead of chemical reagents to bring about chemical transformations. The crucial advantage of using enzymes in biosynthetic sequences is that enzymes can bring about specific structural changes to very specific sites in a complex molecule“ (ebd.). Gerade deshalb bewertet Firn freilich die Erfolgsaussichten der Forschung an Naturstoffen skeptisch: Aus der Leichtigkeit, mit der Lebewesen durch Enzyme unterschiedlichste Verbindungen hervorbringen, resultieren Nachteile für deren weitere Nutzung. Mit den Methoden der organischen Chemie seien Naturstoffe aufgrund ihrer Komplexität

mitunter nur mit größter Mühe herzustellen: „Thus, bioprospecting in plants or microbes tends to give lead chemicals that have been made using methodologies that are not easily duplicated by humans“ (ebd.: 212). Die strukturelle Komplexität von Naturstoffen macht chemische Diversität verfügbar, die ohne sie nicht generiert werden kann – „a diversity overwhelmingly greater than is possible in any HTS library of vendor-supplied synthetics“ (Baell 2016: 624) – und ist zugleich ein Hindernis für die weitere Bearbeitung.

Bei aller Aufmerksamkeit für Molekülstrukturen sollte man Folgendes nicht übersehen: In der Arzneimittelforschung geht es um die Wirkungen von Substanzen. Strukturen sind Mittel zum Zweck – nicht mehr und nicht weniger. Strukturelle Diversität verheißt eine größere Bandbreite an Eigenschaften und Wirkungen. Wichtiger als chemische Diversität *per se* ist aber die biologische Relevanz der Diversität, die in einer Substanzbibliothek repräsentiert ist. Es ist kein Zufall, dass dieses Stichwort oft fällt, wenn über die kombinatorische Chemie der 1990-er Jahre geklagt wird; neben der geringen Diversität der auf diese Weise synthetisierten Sammlungen sei auch ihre biologische Relevanz mangelhaft gewesen. Was mit biologischer Relevanz gemeint ist, wird klar, wenn man in demselben Zusammenhang gebrauchte Begriffe wie „bioactive chemical space“ oder „biologically useful space“ betrachtet (Barker u. a. 2013: 298; Triggler 2009: 217). Als chemischer Raum wird die Gesamtheit aller möglichen Moleküle bezeichnet: „The multidimensional space occupied by all chemical compounds“ (Harvey u. a. 2015: 111). Teils bezieht sich diese Definition auf sämtliche Verbindungen, die bislang hergestellt oder entdeckt worden sind, meist aber auf alle, die überhaupt existieren können oder zumindest denkbar sind. Räumliche Ausdrücke dienen häufig dazu, Spielräume und Beschränkungen im Umgang mit großen Mengen an Molekülen zu beschreiben; dies zeigen Aussagen, in denen u. a. von neuen Territorien, zu erstellenden Kartierungen oder der Weite des chemischen Raums die Rede ist. Mitunter wird von einer metaphorischen Verwendung des Raumbegriffs ausgegangen, z. B. bei Scholz (vgl. 2003: 202). Doch lassen die Ausführungen, mit denen Scholz erläutert, wie auf der Suche nach Wirkstoffen Räume aufgespannt und durchmessen werden, eine andere Deutung zu, die über einen metaphorischen Zugang hinausgeht:

The dimensions of molecular space represent characteristics, such as size, atomic composition, and valence, that give any compound its therapeutic properties. For any target, active compounds that match the target's molecular characteristics occupy only a small region of this molecular space. For example, many molecules within the molecular

space may have the appropriate size or shape yet may not be able to interact with the disease-related target (ebd.: 203).

Der chemische Raum kann demnach als mehrdimensionales und variables relationales Gefüge verstanden werden, nicht als Raum mit dauerhaft fixen Koordinaten:

It is not a Newtonian space, governed by particular coordinate axes which exist independently of the entities which exist within the space. Rather, chemical space is a relational space, the coordinates of which are governed by the particular medical chemical process under investigation. Two different molecules which exist in close proximity to each other in relation to one specific process, for example, may be distant from each other when viewed in relation to a different process (Barry 2005: 62).

Die biologische Relevanz einer Menge an Verbindungen wird somit durch Beziehungen zwischen Aktivitäten an spezifischen Targets und molekularen Charakteristika von Substanzen geprägt. Je nachdem, welche Effekte ausgelöst werden sollen, geht es um einen bestimmten therapeutisch relevanten biologischen Raum. Das Ziel der Wirkstoffentdeckung ist es, Zusammenhänge zwischen dem biologischen Raum, auf den sich das Interesse richtet, und dem verfügbaren chemischen Raum zu erkunden sowie nach Möglichkeit zu beeinflussen: „Uniting synthetically accessible chemical space with disease-relevant biological space is at the heart of all drug discovery efforts, and experience shows that this challenge is a significant one“ (Barker u. a. 2013: 298).

Weshalb wird darin eine dermaßen große Hürde gesehen? Ein Artikel benennt die Herausforderung, in der Weite des chemischen Raumes geeignete bioaktive Moleküle zu finden, gar wie folgt: „The chemist as astronaut: Searching for biologically useful space in the chemical universe“ (Triggle 2009). Die Rede vom chemischen Universum gilt es mithin ernst zu nehmen. Um dessen Größe zu umreißen, wird nicht an Superlativen gespart; eine unter vielen ähnlichen Aussagen lautet: „Chemical space may, in fact, be enormously larger than that already estimated for our universe“ (Triggle 2009: 217). Die Ausmaße des chemischen Raums werden in der chemischen Informatik untersucht; sie sind nur durch virtuelle Modellierung nachzuvollziehen, nicht durch die synthetische Herstellung von Verbindungen. In einem weithin beachteten Artikel berechnete z. B. eine Forschungsgruppe die Anzahl aller möglichen Moleküle, die aus bis zu 17 Atomen bestehen und „chemically meaningful“ sind (Ruddigkeit u. a. 2012: 2864). Hierfür wurden diverse Filter angewandt, um u. a. solche Ver-

bindungen auszusortieren, die aufgrund ihrer Strukturen erwarten ließen, dass sie instabil sind oder kaum synthetisiert werden können, einschließlich bereits bekannter Substanzen mit verschiedenen unerwünschten Merkmalen (vgl. ebd.: 2865f.). Mit anderen Worten: Alle errechneten Moleküle sollten als mögliche Wirkstoffe plausibel und potenziell synthetisierbar sein. Der virtuell erschlossene Raum als relationales Gefüge wurde also durch weit gefasste Kriterien umgrenzt: Chemische Plausibilität genügte. Nicht umsonst bezeichnen die AutorInnen ihre Datenbank als „Chemical Universe Database GDB-17“. Insgesamt enthält ihre Datenbank 166,4 Milliarden Moleküle – im Vergleich dazu erscheint die Zahl aller synthetisierten Verbindungen, die im *Chemical Abstracts Service* verzeichnet sind, mit etwa 60 Millionen lächerlich gering. Dasselbe gilt für die über 100 Millionen verschiedenen Moleküle, die in Substanzbibliotheken weltweit vermutet werden (vgl. ebd.: 2864). Die Schlussfolgerung der AutorInnen klingt untertrieben: „As to the size of GDB-17, working with 166.4 billion structures is challenging and currently not applicable to advanced virtual screening methods such as shape-based analyses or docking, which are computationally relatively intensive“ (ebd.: 2872). Die Ausmaße des chemischen Raumes überschreiten die Rechenkapazitäten, die für virtuelles *Screening* zur Verfügung stehen, derzeit bei Weitem, ganz zu schweigen von den Testkapazitäten *in vitro* und *in vivo*.

Allerdings sind die Kriterien, die für die Erstellung dieser Datenbank angewandt wurden, im Vergleich zu existierenden Sammlungen sogar sehr restriktiv. Schon die Beschränkung auf nur 17 Atome reduziert die Anzahl möglicher Moleküle stark und lässt zahlreiche Verbindungen mit einer für Wirkstoffe völlig typischen Masse um die 500 Dalton (abgekürzt Da) außen vor. Die übrigen Filter sortieren ebenso Substanzen aus, die in Bibliotheken durchaus zu finden sind. Dies unterstreicht der Medizinalchemiker Derek Lowe in einem Kommentar zu dem genannten Artikel auf einem Chemie-Portal. In Anspielung auf Douglas Adams' *The hitchhiker's guide to the galaxy* betont er unter der Überschrift „Chemical space is big. Really big“, dass die Anzahl plausibler Verbindungen geeigneter Größe noch viel höher liege. Um all diese Substanzen zu synthetisieren, reiche die Masse des gesamten Universums nicht aus:

What about larger compounds? The best guess for the number of plausible compounds up to molecular weight 500, letting many of those functional groups back in, is around 10^{60} . That is a number that the human mind is not well equipped to handle. That collection, assembled into compound vials at, say, 10mg per vial, would exceed the amount of ordinary matter in the entire universe. Actually, it might ex-

ceed the amount of ordinary matter in roughly 10,000 universes – depending on how big those vials are. I am leaving out such trivial details as the weight of the associated rack storage systems, the influences of dark matter and dark energy, and the likelihood of the compound collection itself undergoing gravitational collapse to form a black hole (Lowe 2014).

Das Pathos in Lowes anschließender Frage ist verständlich: „So against these terrifying numbers, what do we have to offer? Every compound collection that has ever been made by man is trivial against that background“ (ebd.). Zahlen zur typischen Größe von Bibliotheken bestätigen diese Einschätzung: „[A] typical corporate screening collection for HTS contains around 10^6 chemical entities and perhaps 10^3 chemotypes“ (Scannell u. a. 2012: 196). Angesichts dessen bleibt nur zu folgern: „[R]eal-world compound libraries for HTS cover infinitesimally small and somewhat redundant regions of chemical space, which is vast“ (ebd.). Das Pendant zur Metapher von Chemikern als Astronauten, die auf der Suche nach biologischer Relevanz rastlos umherirren, bilden Arzneistoffe, die weit über den dünn bevölkerten chemischen Raum verstreut sind: „[D]rugs as well as drug-like compounds are distributed extremely sparsely through chemical space“ (Muegge 2003: 303). In Anbetracht dessen ist es aussichtslos, darauf zu hoffen, allein durch das quantitative Wachstum von Sammlungen deren biologische Relevanz sicherstellen zu können: Die Vielfalt an chemischen Verbindungen ist durch mehr Substanzen und beschleunigte Testverfahren nicht auszureizen. Bibliotheken großer Firmen umfassen Millionen verschiedener Verbindungen – eine Größenordnung, die erhebliche Ausgaben und Mühen voraussetzt und im Vergleich zur Gesamtmenge möglicher Moleküle dennoch beinahe niedrig wirkt. Ein Professor für organische Chemie und chemische Biologie, mit dem ich über die synthetische Herstellung und Modifizierung von Naturstoffen gesprochen hatte, bestätigte dies und ergänzte, was seiner Meinung nach entscheidend sei: „Die Frage ist diesbezüglich ja, ob die Unzahl an Verbindungen wirklich den ‚richtigen‘ chemischen Raum abdeckt“ (X14, 2.12.2014, P562).

Doch wie kann man den richtigen, d. h. biologisch relevanten chemischen Raum finden und mit Molekülen besiedeln, um einen in der Literatur oft benutzten Ausdruck zu verwenden? Ein grundlegendes Hindernis besteht darin, dass der biologische und der chemische Raum nicht deckungsgleich sind. Der unvorstellbar großen Zahl denkbarer Moleküle mit passender Größe stehen nur wenige Tausende menschlicher Gene gegenüber, die sicher mit der Entstehung und dem Verlauf von Krankheiten assoziiert sind (vgl. Barker u. a. 2013: 298). Kurz gesagt: „Chemical space is

vast. [...] By contrast, biological space is understood to be relatively modest“ (ebd.). Das zeigt sich ebenso an der Zahl bekannter therapeutischer Angriffspunkte: Alle zugelassenen niedermolekularen Wirkstoffe interagieren mit insgesamt nur knapp über 200 Protein-Targets, von denen etwa die Hälfte einer von vier Proteinklassen angehört (vgl. ebd.: 299). Unter Berücksichtigung aller Arten von Targets ermittelt eine andere Studie 324 molekulare Zielstrukturen (vgl. Overington u. a. 2006). Hinsichtlich der exakten Zahlen besteht keine Einigkeit, auch deshalb, weil sich nur vage definieren lässt, was ein Target ausmacht, was also überhaupt zu zählen ist (vgl. Imming u. a. 2007: 821). Als grober Konsens wird für sämtliche bislang bekannten Targets eine Zahl im dreistelligen Bereich vorgeschlagen, während die Zahl aller potenziellen Zielpunkte eine Größenordnung höher liegen könnte (vgl. ebd.). Die genauen Ausmaße des „druggable genome“ – der Gene und anderweitigen molekularen Zielpunkte, die mit Krankheitszuständen zusammenhängen und an die Wirkstoffe mit ausreichender Affinität binden – mögen umstritten sein (vgl. Triggler 2009: 219); fest steht aber: „We can be reasonably sure that present-day drug therapy is indeed based on a very small number of molecular drug targets“ (Drews 2006: 975). Der biologische ist im Vergleich zum chemischen Raum winzig.

Lebewesen wird bezüglich der Substanzen, die sie produzieren, insofern eine besondere Sparsamkeit zugeschrieben. Der Pharmazeut David Triggler spricht z. B. von „Nature’s parsimony in the exploitation of available chemical space for biological ends“ (2009: 219). Zur Begründung verweist er darauf, dass die makromolekularen Bestandteile aller Zellen aus einer überschaubaren Anzahl an Einzelmolekülen aufgebaut sind. Dies setze voraus, so Triggler, dass ähnlich aufgebaute Verbindungen divergierende biologische Funktionen erfüllen können; als Beispiel nennt er den genetischen Code als eng begrenzten chemischen Raum, der einen überraschend weiten biologisch nützlichen Raum abdecke (vgl. ebd.). Der chemische Raum ist somit nicht nur größer als der biologische, sondern auch anders strukturiert. Es ist nicht zu erwarten, dass einzelne Wirkstoffe und therapeutisch relevante Aktivitäten an Targets einander stets passgenau entsprechen.²⁰

20 Angesichts dessen ist strittig, ob der oft postulierte Mangel an neuen Targets eine relevante Ursache für die gesunkene Produktivität der Pharmaforschung ist. Scannell u. a. weisen dies zurück. Wenn, wie sie betonen, viele Wirkstoffe mit mehreren Proteinen auf einmal interagieren, nicht nur mit je einem einzigen Target, sei die begrenzte Zahl molekularer Zielpunkte kein Grund zur Sorge (vgl.

Daraus folgt, dass es schwerfällt, den chemischen Raum auf einzelne verstreut liegende Abschnitte therapeutischer Relevanz einzuengen. Bisher seien lediglich Fragmente des gesamten chemischen Raumes erforscht, eine umfassende Kartierung biologisch relevanter Teilgebiete stehe noch aus (vgl. ebd.: 218). Eine offene Frage ist ferner, ob der synthesechemisch zugängliche Raum sich komplett mit den Regionen biologischer Relevanz überlagert (vgl. Barker u. a. 2013: 298). Wenn der chemische Raum deutlich größer ist, als in der Wirkstoffentdeckung jemals erkundet werden kann (vgl. Triggler 2009: 217) und die Grenzen des biologischen Raumes weit überschreitet – was bleibt dann übrig?

Die Lösungsansätze, die in der Literatur diskutiert werden, nehmen verschiedene Aspekte der geschilderten Problemlage in den Blick, die sich keineswegs ausschließen. Eine naheliegende Möglichkeit besteht darin, den biologischen Raum zu vergrößern oder besser zu vermessen, d. h. mehr aussagekräftige Targets zu identifizieren, die eng mit spezifischen Krankheitszuständen in Verbindung stehen. Hierdurch steigen die Chancen, den biologischen Raum mit Molekülen zu besiedeln, auch dann, wenn hauptsächlich schon bekannte Substanzen genutzt werden und sich an den Testverfahren wenig ändert. Verstärkt auf phänotypisches *Screening* in ganzen Zellen oder gar *in vivo* zu setzen, würde demgegenüber größere Umstellungen erfordern, ginge damit doch eine partielle Abkehr von Target-basierten Hochdurchsatztests einher (vgl. Barker u. a. 2013: 301). Im Sinne der Systembiologie wird zudem angeregt, Einzeltargets als Teil funktioneller Netzwerke zu betrachten, um die Zusammenhänge zwischen molekularen Angriffspunkten und Krankheiten besser verstehen zu können. Langfristig mag es so gelingen, neue „high throughput, high content cell-based screening paradigms“ zu entwickeln (ebd.). Noch weiter gehen Ansätze der *network pharmacology*, in deren Rahmen nach Wirkstoffen gesucht wird, die mit *multiple targets*, also mehreren Bestandteilen von Lebewesen auf einmal interagieren, nicht nur mit einzelnen Targets (vgl. ebd.: 302).

Von einer anderen Seite wird das Problem angegangen, wenn stattdessen versucht wird, die chemische Diversität und die biologische Relevanz

2012: 193). Die Fokussierung auf *single targets* könne sogar ein Teil des Problems, nicht der Lösung sein (vgl. ebd.: 195). Falls dies zutrifft und tatsächlich „magic shotguns“ rather than „magic bullets“ (ebd.: 193) gefragt sind, müsste die Forschung auf *target promiscuity* fokussieren, wie Triggler fordert (vgl. 2009: 222). ‚Promiskuitive‘ statt ‚monogame‘ Wirkstoffe zu entwickeln, sei aber eine Herausforderung, bei der man bisher auf Zufallstreffer angewiesen sei (vgl. ebd.).

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

synthetischer Bibliotheken zu erhöhen. In diesem Fall geht es nicht darum, den verfügbaren chemischen Raum in quantitativer Hinsicht zu erweitern; das Ziel ist, den Anteil bioaktiver Verbindungen und verschiedenartiger Grundstrukturen in einer Sammlung zu steigern. Als Inspiration dienen solchen Verfahren, die als *diversity-oriented synthesis* oder *biology-oriented synthesis* bekannt sind, oft Naturstoffe (vgl. Barker u. a. 2013: 300; Cordier u. a. 2008). Dem liegt die Annahme zugrunde, dass aus Biomaterialien gewonnene Substanzen und davon abgeleitete Derivate aufgrund ihrer oft ungewöhnlichen Strukturen prädestiniert sind, den zugänglichen chemischen Raum zu diversifizieren:

Natural products occupy different chemical space that is sometimes difficult to access compared with synthetic compounds. Not only do the natural product databases contain many more scaffolds but an important proportion of ring systems are not found at all in other drug databases (Lam 2007: 284).

Dies kann insbesondere für Targets in wenig erforschten Bereichen des chemischen Raums hilfreich sein, für die synthetische Bibliotheken bislang kaum geeignete Ansatzpunkte geliefert haben (vgl. Barker u. a. 2013: 299). Darüber hinaus wird unabhängig von den Targets, um die es jeweils geht, häufig geklagt, dass in den Sammlungen von Pharmafirmen eine überschaubare Zahl an *structural motifs* vorherrsche (vgl. Triggler 2009: 218). Die Zusammensetzung heutiger Substanzbibliotheken ist schließlich historisch bedingt: Sie ist eine Folge der Targets, die in den vergangenen Jahrzehnten im Vordergrund standen, und der chemischen Reaktionen, die möglich waren (vgl. Barker u. a. 2013: 303). Bezeichnenderweise trifft dies sogar dann zu, wenn man Sammlungen verschiedener Firmen miteinander vergleicht, wie sich im Anschluss an Fusionen regelmäßig gezeigt hat:

[M]ergers have revealed that different companies' compound libraries often substantially overlap. This is not surprising: companies generated their libraries in similar ways, as they used clustered sets of molecules from similar historical campaigns; there is a limited set of commercially available reagents; and a relatively small number of reactions are amenable to high-throughput automated synthesis (Scannell u. a. 2012: 196).

Zu einem Problem wird die geringe strukturelle Diversität von Substanzbibliotheken angesichts der Produktivitätskrise der Pharmaindustrie. Die Befürchtung ist, dass die verfügbare Vielfalt an Verbindungen kommen-

den pharmakologischen Herausforderungen nicht gewachsen sein könnte: „[T]here is a real risk that currently accessible chemical space might not address the areas of biological space the industry needs to focus on“ (Barker u. a. 2013: 303). Die gegenwärtigen Schwierigkeiten, den zugänglichen chemischen Raum mit relevanten Regionen biologischer Relevanz in Deckung zu bringen, werden in eine Zukunft projiziert, in der dies noch mühsamer zu werden droht.

Den Hintergrund dieser düsteren Prognose bildet folgende Situation: Es ist kaum möglich, die biologische Relevanz oder gar die Qualität einer Bibliothek zu formalisieren oder zu berechnen;²¹ daher werden indirekte Kriterien wie die strukturelle Diversität bemüht. Eine andere Möglichkeit ist, deskriptiv vorzugehen und physikochemische oder strukturelle Merkmale zugelassener Wirkstoffe als Vergleichsmaßstab zu nutzen. Derartige Gegenüberstellungen können zu Schlüssen wie dem folgenden kommen: „Natural products interrogate a different, wider and more drug-like chemical space than do synthetic derivatives“ (Harvey u. a. 2015: 113). Mit größerer Wahrscheinlichkeit *drug-like* zu sein, also bekannten Arzneien zu ähneln, ist also ein Vorzug von Naturstoffen. Dies bestätigen Studien, die Durchschnittswerte von Naturstoffen und synthetischen Verbindungen mit denjenigen zugelassener Wirkstoffe vergleichen; weshalb aus typischen strukturellen Eigenheiten von Naturstoffen offenbar eine erhöhte *drug-li-*

21 Die mathematische Informationstheorie Claude Shannons ist dafür bestenfalls bedingt geeignet. Wenn das „Maß für Information von Wiener und Shannon [...] ein rein stochastisches Phänomen [ist], das die statistische Seltenheit von Signalen betrifft“, und „Information in der mathematischen Kommunikationstheorie vollständig von Inhalt und Gegenstand abgetrennt zu verstehen“ ist (Kay 2001: 44), lässt sich der Informationsgehalt von Molekülstrukturen als solcher kaum von demjenigen biologisch relevanter Strukturen, d. h. von Molekülen *besonderer Qualität*, abgrenzen. Die statistische Seltenheit kann in beiden Fällen übereinstimmen, unabhängig von Eigenschaften oder Wirkungen. Ein Beispiel, das Shannons Zeitgenosse Warren Weaver bemühte, kann als Analogie dienen: Ein Sonett Shakespeares und eine Zufallsreihe von Buchstaben können in informationstheoretischer Sichtweise gleichwertig sein, denn die semantische Seite der Kommunikation sei irrelevant für ihren Informationsgehalt (vgl. ebd.) – „[w]as diese Signale bezeichnen oder bedeuten, oder worin ihr Wert oder ihre Wahrheit bestehen, läßt sich der Kommunikationstheorie nicht entnehmen“ (ebd.). Übertragen auf die Wirkstoffentdeckung: Angesichts der Rede von ungewöhnlichen Strukturen mag es naheliegen, mit Begriffen statistischer Seltenheit zu operieren; doch geht es um besondere Charakteristika – andersartige Grundgerüste, komplexe Molekülstrukturen oder interessante Fragmente – und nicht um Seltenheit *per se*. Nicht jede neue Struktur ist brauchbar, so ungewöhnlich sie auch ist; negative Entropie allein genügt nicht, um biologische Relevanz sicherzustellen.

keness resultiert, wird darin nicht erläutert (vgl. Ortholand und Ganesan 2004: 272f.). Die Ähnlichkeit von Substanzen zu Arzneistoffen ist indes ebenso ein behelfsmäßiges Charakteristikum, das nur indirekte Aussagen über deren biologische Relevanz zulässt. Dasselbe gilt für Bemühungen, aufgrund der *drug-likeness* von Naturstoffen Merkmale zu definieren, um die *Natural Product-likeness* synthetischer *libraries* berechnen zu können. Eine solche Skala hat z. B. Novartis entwickelt und in einem Artikel vorgestellt (vgl. Ertl u. a. 2008). Dies mag helfen, bei der Gestaltung synthetischer *libraries* Prioritäten zu setzen, die auf formalisierbaren Attributen beruhen und indirekt mit der biologischen Relevanz von Verbindungen zu tun haben; auf diese Funktion verweist der angesprochene Artikel schon im Titel („Natural Product-likeness Score and Its Application for Prioritization of Compound Libraries“).

Die Tatsache, dass *Natural Product-likeness Scores* für synthetische Bibliotheken ermittelt werden, legt nahe, dass Naturstoffe einige Vorzüge bieten, die sie trotz aller oben geschilderten Hürden zu interessanten Ressourcen für die Forschung machen. Für spezialisierte Anbieter ist es daher ein wichtiges Anliegen zu betonen, dass es sich lohnt, isolierte Substanzen als Ausgangspunkt der Forschung zu nutzen. So unterstreicht der Geschäftsführer des Unternehmens in einem Fachartikel, dass die durchschnittlichen Erlöse pro Naturstoff höher lägen als die für jede einzelne synthetisierte Verbindung (vgl. X8, 2007, P343). Ob es möglich ist, aussagekräftige Schlüsse aus einem Vergleich der Einkünfte zu ziehen, die einerseits auf etwa 170.000 bislang beschriebene Naturstoffe und andererseits auf ca. 22 Millionen synthetische Substanzen zurückgehen, mag an dieser Stelle offenbleiben. Interessant sind vielmehr die Gründe, die er anführt: Entscheidend sei, dass sich der chemische Raum, den Inhaltsstoffe von Lebewesen eröffnen, und der biologische Raum, innerhalb dessen die menschliche Physiologie Reaktionen zeigt, in einem größeren Ausmaß überlagerten, als meist angenommen werde. Die Ursachen für das postulierte Potenzial von Naturstoffen verortet er somit auf molekularer Ebene. Dabei handelt es sich um das wichtigste Argument zugunsten von Naturstoffen. Über die deskriptive Feststellung hinaus, dass sie in Tests höhere *hit rates* zeigen, kann auf Differenzen verwiesen werden, die in molekularen Mechanismen begründet liegen und sich – ungeachtet aller weiteren Einschätzungen zu Vor- und Nachteilen – kaum bestreiten lassen.

Kurz gefasst lautet dieses Argument wie folgt: Naturstoffe sind *a priori* und *per definitionem* biologisch kompatibel und relevant (vgl. Baker u. a. 2000: 68). Zur Begründung dient, dass sie von Enzymen produziert werden und zwangsläufig an bestimmte biologische Zielmoleküle binden

können: „Natural products necessarily reside in biologically relevant chemical space, since they bind both their biosynthetic enzymes and their target macromolecules“ (Cordier u. a. 2008: 721). Dies hat zur Folge, dass sämtliche Naturstoffe *irgendeine* Bioaktivität zeigen. Darin besteht ein entscheidender Unterschied zu synthetischen Verbindungen, unter denen viele *keinerlei* Wirkung aufweisen, weil sie z. B. in Zellen gar nicht verstoffwechselt werden; Naturstoffe sind dagegen grundsätzlich in der Lage, zumindest an irgendwelche Biomoleküle zu binden. Allein dadurch wird ein Naturstoff nicht schon zu einem Wirkstoffkandidat. Bedenkt man jedoch, dass die Anzahl der Verbindungen, die selbst durch forcierte synthesechemische Bemühungen hergestellt werden können, im Vergleich zu den schwindelerregenden Ausmaßen des chemischen Raumes verschwindend gering bleibt, besteht ein möglicher Ausweg darin, auf Substanzen zu setzen, die *a priori* an irgendeinem Zielmolekül aktiv sind.

Zur Veranschaulichung sei auf eine Grafik in einem Artikel verwiesen, der sich mit der möglichen Wiederkehr der pharmazeutischen Naturstoffchemie beschäftigt (vgl. Harvey u. a. 2015: 115). In dem Diagramm sind Kreise und Quadrate zu sehen, deren Flächen die dargestellten Größenverhältnisse repräsentieren. Auf der einen Seite sind die bei synthetischen Substanzen nötigen Auswahlvorgänge abgebildet: Hier muss in mehreren Schritten ausgefiltert werden, um zu einem geeigneten Set für eine *Screening*-Kampagne zu gelangen: Von etwa 22 Millionen kommerziell angebotenen Verbindungen über knapp 16 Millionen *drug-like compounds* und ca. 6,7 Millionen *lead-like compounds*, d. h. Wirkstoffkandidaten mit niedrigerer Masse und geringerer Lipophilie, zu einer vorab nicht quantifizierbaren, tendenziell aber relativ kleinen Zahl biologisch relevanter Substanzen. Auf der anderen Seite sieht der Auswahlprozess bei Naturstoffen viel einfacher aus: Eine weithin genutzte Datenbank enthält etwa 160.000 Verbindungen, die allesamt biologisch relevant sind; etwa 80 % davon, also ca. 130.000, sind *drug-like*, weshalb ein einziger Filterungsschritt vor dem *Screening* genüge. Die Sammlungen einzelner Firmen enthalten niemals alle verfügbaren synthetischen Verbindungen bzw. Naturstoffe; proportional betrachtet ändert sich an dem divergierenden Ausmaß der erforderlichen Selektionsvorgänge aber nichts Grundsätzliches. Wenn Naturstoffe *per definitionem* biologisch relevant sind, fällt die Auswahl leichter und die Chancen auf Treffer steigen.

Oft wird dies damit begründet, dass Naturstoffe aus Lebewesen gewonnen werden, die, so die Annahme, auf irgendeine Weise davon profitieren, sie zu produzieren, sei es als Lockstoffe oder zur Abschreckung von Parasiten oder Fressfeinden. Kurzum: Sie seien in der Feuerprobe der Evolution

geschmiedet worden (vgl. Triggler 2009: 221). Prägnant formulierte dies ein früherer Mitarbeiter des Unternehmens:

X5: Sekundärstoffe [d. h. Naturstoffe; Anm. KA] sind von der Natur gemacht worden, damit diese Substanzen irgendeinen Effekt haben. [...] [B]ei bestimmten Substanzen ist das ganz logisch, sagen wir mal, der Schwamm im Meer, der nicht weglaufen kann und sich mit Giftproduktion davor geschützt, gefressen zu werden, da ist das Ganze relativ einfach an der Stelle, da gibt's viele, viele Beispiele für. Also diese Substanzen sind von der Natur gemacht worden, um (...) Fressfeinde abzuwehren / äh, für Organismen, die kein echtes Immunsystem haben, um sich zu schützen vor Pilzen, vor Bakterien, und so weiter [...]. Also die Chance ist relativ hoch, dass dieser Sekundärstoff eine biologische Funktion einnimmt, das ist klar, das ist eine der Arbeitshypothesen (X5, 3.8.2011, P7).

Während in dieser Aussage der Natur beinahe Absichten zugeschrieben werden, verweisen andere Quellen auf evolutionäre Mechanismen, die zu einer Art Wettrüsten zwischen verschiedenen Spezies geführt haben:

[A] soil microbe making an antibiotic could have more exclusive access to resources for its growth if it could inhibit competing bacteria. Likewise, a plant making an insecticide could outperform its competitors if it was less susceptible to insect attack. The appealing concept of a ‚chemical arms race‘ between organisms became the dominant paradigm (Firn 2003: 210).

Implizit teleologisch sind beide Argumentationsweisen. Auch im Sinne eines evolutionären Wettrüstens ist die Funktionalität von Stoffwechselprodukten nur gewährleistet, wenn der phylogenetischen Entwicklung von Lebewesen chemisches Herumexperimentieren unterstellt wird und Adaptationsprozesse Selektionsvorteile mit sich bringen.

Eine unhintergehbare Voraussetzung für jegliche evolutionäre Entwicklung ist ein ausreichend langer zeitlicher Rahmen. Dieser wird oft als klarer Unterschied zur Chemie, wie sie von Menschen betrieben wird, bezeichnet – Natur und Wissenschaft arbeiten ähnlich, so wird angenommen, doch erstere habe nach Milliarden Jahren der Evolution des Lebens einen riesigen Vorsprung. Entsprechende Analogien finden sich in vielen Quellen; fast immer werden dabei die langen Zeitspannen betont, innerhalb derer sich evolutionäre Prozesse auswirken. Ein Chemieprofessor wird in einem populärwissenschaftlichen Überblick zur Vergangenheit und Zukunft der Naturstoffchemie wie folgt zitiert: „Nature has had more

than three billion years to create its library of chemicals” (Karasov 2001: A587). Im Vergleich dazu seien Menschen „late starters in the art of chemical synthesis“ (Firn 2003: 211). Ähnlich drückt sich Vladimir Prelog aus, ein Nobelpreisträger, dessen persönlicher Rückblick auf seine Laufbahn unter dem Titel „Gedanken nach 118 Semestern Chemiestudium“ ein emphatisches Bekenntnis zur Naturstoffchemie enthält:

In der erschreckenden Mannigfaltigkeit der organischen Chemie sind die Naturstoffe eine feste Burg, zu der man immer wieder zurückkehren kann, wenn die Forschung droht, steril zu werden. Sie sind das Ergebnis einer drei Milliarden Jahre dauernden Entwicklung der lebendigen Welt und haben während einer langen Zeit die Auslese der Evolution überstanden. Ich bin überzeugt, daß sie immer eine Botschaft enthalten, und daß es unsere Aufgabe ist, diese zu entziffern (Prelog 1985: 264).

Diese Zitate mögen genügen, um zu zeigen, wie weit derartige Argumente verbreitet sind und welche große Plausibilität sie in der Chemie genießen. Knapp zusammengefasst lautet der Kerngedanke stets: Ihre evolutionäre Herkunft aus Organismen prädestinierte Naturstoffe dazu, auf andere Lebewesen ebenfalls – vorerst unspezifizierte – Wirkungen auszuüben. Die Konsequenzen für darauf beruhende Forschungsstrategien sind klar: Auf der Suche nach biologisch relevanten Verbindungen sei es ‚die sicherste Wette‘, sich zunächst unter denjenigen Substanzen umzusehen, an deren Produktion sich Lebewesen im Laufe ihrer Evolution angepasst hätten (vgl. Ramesha u. a. 2011: 1516). Was dies für die Auswahl geeigneter Biomaterialien impliziert, liegt hingegen nicht auf der Hand. Manche Quellen plädieren dafür, die ökologischen Bedingungen, unter denen Organismen in ihrem natürlichen Habitat leben, im Detail zu berücksichtigen (vgl. z. B. Ramesha u. a. 2011), während das Unternehmen Substanzen isoliert, ohne sich allzu lange mit der Vorauswahl von Biomaterialien aufzuhalten (siehe Abschnitt 3.4). Die Prämisse, dass Naturstoffe aufgrund ihrer Entstehungsgeschichte besondere Charakteristika aufweisen, teilen indes auch Ansätze, die abgesehen davon divergieren. Vor diesem Hintergrund werden aus Biomaterialien gewonnene Substanzen als ‚privilegierte‘ und ‚prävalidierte‘ Ausgangspunkte für die medizinisch-chemische Forschung bezeichnet (vgl. Kumar und Waldmann 2009: 3224).

Wie der Leiter der Forschungsabteilung des Unternehmens unter Berufung auf den Chemiker Herbert Waldmann zu bedenken gab, ist es jedoch nicht nötig, einen evolutionär geprägten Nutzen für die Lebewesen, die solche Substanzen herstellen, zu postulieren:

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

X1: Eine etwas andere, ich finde, noch überzeugendere Erklärung für die größere Wahrscheinlichkeit, bei NPs [Naturstoffen] Bioaktivität zu finden, stammt [...] von Herbert Waldmann [...]. Naturstoffe wurden mithilfe von Enzymen synthetisiert, haben also offensichtlich die Fähigkeit, an Enzyme oder andere biologisch relevante Makromoleküle zu binden und mit ihnen zu interagieren. Wirkungen von Medikamenten beruhen immer [...] auf der Interaktion von Wirkstoffen mit biologisch relevanten Makromolekülen, in der Regel Proteinen. Synthetische Verbindungen werden nicht mithilfe von biologisch relevanten Makromolekülen produziert. Sie können an Proteine binden, müssen es aber im Gegensatz zu Naturstoffen nicht. Die Evolution und den potenziellen Nutzen für die Organismen muss man nicht bemühen (X1, 30.5.2015, P564).

Später erläuterte er mir dies genauer: Argumente, die sich auf nichts als die Biosynthese von Naturstoffen durch Enzyme beriefen, seien deshalb überzeugender, weil ein möglicher evolutionärer Nutzen meist spekulativ bleibe. In manchen Fällen sei es plausibel, Selektionsvorteile für Lebewesen anzunehmen, die Substanzen produzieren; eindeutig belegen lasse sich dies selten. Selbst bei Mikroorganismen, die Antibiotika herstellen, einem oft genannten Beispiel für chemisches Wettrüsten, sei kaum nachzuweisen, inwiefern diese hiervon profitieren. Zudem sei nicht immer klar, ob in der natürlichen Umgebung eines Bakteriums oder Pilzes überhaupt dieselben Verbindungen produziert werden wie bei der Kultivierung im Labor. Zu Werbezwecken sei es aber hilfreich, die evolutionär geprägte Entstehung von Metaboliten zu betonen, ob diese nun Vorteile für die jeweiligen Organismen mit sich bringen oder nicht (vgl. X1, 11.6.2015, P565).

Wie verlockend ein postulierter evolutionärer Nutzen als Marketingslogan auch klingt – was letztlich ausschlaggebend ist und sich durch noch so plausible Argumente nicht ersetzen lässt, war meinem Gesprächspartner klar: „Was am Ende zählt, sind die Aktivitäten, die wir finden und die der Kunde interessant finden kann“ (ebd.). Dass Naturstoffe diese Suche nach Aktivitäten erleichtern können, lässt sich mit der Biosynthese von Substanzen begründen: „The pronounced biological activity of natural products has been rationalized by the fact that during biosynthesis, and while participating in their biological role, they interact with multiple proteins as substrates and targets“ (Kumar und Waldmann 2009: 3224). Von Selektionsvorteilen für Lebewesen auszugehen, ist mithin nicht nur spekulativ, sondern auch unnötig. Die Annahme, dass Naturstoffe *per se* biologisch relevant sind, setzt keine evolutionären Zweckmäßigkeiten voraus. Es genügt, in für die Chemie typischer reduktionistischer Manier auf Mechanis-

men der Biosynthese von Verbindungen als Garanten für deren Bindungsfähigkeit zu verweisen. Alles Weitere kann dem Zufall überlassen werden, wie der Mitarbeiter ausdrücklich unterstrich: „Ich bin mir sicher, dass es ganz viele Naturstoffe gibt, die keinen Nutzen für die produzierenden Organismen haben, sondern nur Abfallprodukte nicht perfekt selektiver Reaktionen sind“ (X1, 30.5.2015, P564).²²

Wenn nicht jede Substanz Selektionsvorteile mit sich bringt, bedeutet dies aber nicht, dass die Evolution irrelevant für die Entstehung von Naturstoffen wäre. Modelle, die beanspruchen zu erklären, wie sich Biosynthesewege entwickelt haben, unterscheiden sich dabei u. a. im Hinblick auf das Ausmaß und die Richtung des evolutionär wirkmächtigen Selektionsdrucks sowie bezüglich des Stellenwerts, den sie Zufällen beimessen. Was daraus für die Wirkstoffentdeckung folgt, variiert ebenso. Der Biotechnologie-Berater Stephen Brewer betont z. B. das Zusammenwirken mehrerer phylogenetischer Faktoren, ohne die Mechanismen, die dafür verantwortlich sind, genauer zu erläutern; stattdessen bezieht er sich – auf, wie er eingesteht, spekulative Weise – auf die Funktionen, die Substanzen für Organismen erfüllen können, u. a. zu Verteidigungszwecken oder als interne Signalgeber. Ferner hebt er hervor, dass im Laufe der Zeit solche Naturstoffe selektiert worden seien, die im biologischen Milieu von Organismen fortbestehen konnten, worauf ihre Bioverfügbarkeit zurückgehe. Aufgrund dieser Kombination evolutionärer Prozesse sieht er Naturstoffe als „an especially rich source of functionally active leads“ (2000: 61). Firm hingegen postuliert ein elaboriertes Modell, um die Herausbildung einer Vielfalt an Naturstoffen zu erklären, und kommt zu anderen Schlüssen. Die Hypothese eines chemischen Wetttrüstens weist er zurück; der Selektionsdruck habe vielmehr Lebewesen begünstigt, die in der Lage waren, viele schwach wirksame Verbindungen zu produzieren, nicht solche, die einzelne potente Substanzen herstellen. Er führt dies darauf zurück, dass die Wahrscheinlichkeit präziser Bindungen zwischen Molekülen stets gering sei:

22 Eine Ausnahme stellen wohl Giftstoffe dar. In diesem Fall liegt nahe, dass sie Lebewesen zu Verteidigungs- oder Jagdzwecken direkt nutzen können. Zur Erforschung giftiger Substanzen als mögliche Wirkstoffe siehe u. a. Fox und Serrano (2007). Oft werden Gifte aus Tieren gewonnen; daher überrascht es nicht, dass der Mitarbeiter diesen Aspekt nicht berücksichtigte, schließlich arbeitet das Unternehmen nur mit pflanzlichen und mikrobiellen Materialien. Ein Fallbeispiel zur Untersuchung der Hautsekrete von Giftfröschen analysiere ich in Angerer (2013a).

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

The very low frequency (<1 in 1000) of any chemical possessing potent, specific biological activity is actually predicted by the current understanding of the way in which individual chemicals interact with individual proteins at a molecular level. In order for a chemical in solution at a very low concentration to interact with a protein there must be a very precise three-dimensional (3D) match between the charge distribution on the chemical and that on the surface of the protein [...]. The probability of any chemical having the appropriate structure to provide that precise match is very low (2003: 210).

In Firns Modell gilt die Fähigkeit zur Biosynthese *vieler* Verbindungen als wichtiger evolutionärer Faktor. Für Organismen sei es vorteilhaft, über Mechanismen zu verfügen, um chemische Diversität zu generieren und beizubehalten – selbst dann, wenn die meisten Substanzen keine unmittelbaren Vorzüge bieten:

Individuals that possessed an ability, after any mutational event, to generate the greatest sustainable chemical diversity would be favoured. It was also postulated that in order to retain a capacity to generate new chemical diversity, it would be necessary to tolerate the retention of chemicals that possess no current useful biological activity, chemicals that could not play an immediate role in increasing the fitness of the producer (ebd.: 210f.).

Wirke sich der evolutionäre Selektionsdruck wie postuliert aus, sei zu erwarten, dass Lebewesen eine Vielzahl an Verbindungen mit schwacher Bioaktivität produzieren: „The rich chemical diversity that resides in plants and microbes is not of chemicals selected for potent biological activity, but of chemicals being screened over evolutionary time for a value that very few will have“ (ebd.). Angesichts dessen beurteilt Firn den Nutzen von Naturstoffen für die Pharmaforschung skeptisch: Die meisten aus Biomaterialien isolierten Substanzen zeigten keine potenten Aktivitäten, und wenn doch, seien sie oft zu komplex, um rasch synthetisiert werden zu können (vgl. ebd.: 212f.). So durchdacht Firns Modell auch ist – seine Schlussfolgerungen erscheinen nicht zwingend. Zwar sind Naturstoffe häufig schwer zu bearbeiten; dafür weisen sie eine anderweitig nicht verfügbare strukturelle Diversität auf; und so selten potente und spezifische Aktivitäten unter Naturstoffen sein mögen, unter synthetischen Substanzen sind sie seltener.

Denkt man die Frage nach den Hintergründen der Biosynthese von Naturstoffen weiter, drängt sich eine andere Frage auf: Bedingt der Verweis auf enzymatische Synthesewege indirekt ebenfalls die Annahme von Zweckmäßigkeit und Funktionalität, unabhängig davon, ob der evolutio-

näre Selektionsdruck die Produktion vieler schwach aktiver Substanzen oder die einzelner spezifisch wirksamer Moleküle begünstigt? Denn zumindest gilt, dass sämtliche Verbindungen die Lebensvorgänge der Organismen, die sie herstellen, nicht entscheidend beeinträchtigen – also in ontogenetischer wie auch phylogenetischer Hinsicht keine übermäßigen Nachteile mit sich bringen – dürfen. Ist es angesichts dessen plausibel, dass viele Naturstoffe nichts als das Resultat nicht perfekt selektiver Reaktionen sind? Sind sie nur deshalb vorhanden, weil sie nicht schaden und weil die Evolution ausreichend Zeit bot, dass über spontane Mutationen im beinahe unbegrenzt großen chemischen Raum unzählige Varianten ‚durchprobiert‘ werden konnten? Oder gehen Naturstoffe stets mit Selektionsvorteilen einher, wie indirekt auch immer? Ist es sinnvoll, die Wirkungen von Sekundärmetaboliten als Funktionen zu bezeichnen? Und wie hängen etwaige Funktionen mit evolutionären Selektionsmechanismen zusammen? Um Überlegungen der Philosophin Nicole Karafyllis zur Bionik aufzugreifen: In welchem Maße können „Funktionen in der Natur in Analogie zu technischen Funktionen und deren Zweckerfüllung“ gesehen werden (2001: 108f.)? Abstrakter formuliert: „Resultiert aus der Beobachtung eines [...] Effekts [...] [in der Natur; Anm. KA] die Aussage, dass dieser Effekt auch eine bestimmte Funktion hat? Und wenn ja, für wen“ (ebd.: 109)? Auf Naturstoffe übertragen: Wenn Effekte einer Substanz nachweisbar sind, hat diese dann eine Funktion, und wenn ja, für wen? Für den Organismus, der sie produziert, für die gesamte Spezies oder für einen Gebrauch als Arzneimittel? Natürlichen Abläufen Funktionen zuzuschreiben, impliziere, dass die „Resultate der biologischen Evolution“ allein deshalb „als Garanten für Optimalität [gelten], weil sie überlebt haben“ (ebd.: 110). Argumente, die sich hierauf berufen, übersehen oftmals, so Karafyllis, dass Kriterien wie Effizienz und Funktionalität vor allem auf technische Vorgänge anwendbar seien, doch nur mit Abstrichen auf natürliche Prozesse, die nicht selten durch Redundanz und Verschwendung geprägt seien (vgl. ebd.).²³ Um diese „Verschwendung von Material und Energie“ (ebd.) mit

23 Besonders umstritten ist der Funktionsbegriff in der Genomforschung. Es geht u. a. darum, wie hoch der funktionelle Anteil des menschlichen Genoms ist, welche evolutionäre Bedeutung dies hat und welche Rolle *junk* bzw. *garbage DNA* für den Zusammenhang von Funktionalität, Redundanz, Kausalität und Evolution spielt. In einem Artikel, der die Hypothese, dass über 80 % des menschlichen Genoms funktionell sind, kritisiert und stattdessen einen Anteil von etwa 10 % postuliert, wird auf den sogenannten ‚Zwiebeltest‘ verwiesen: „The onion test is a simple reality check for anyone who thinks they can assign a function to every

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

einer Sichtweise vereinbaren zu können, welche die Evolution zu funktionaler Optimierung tendieren lässt, bleibe nur,

[...] dem Leben an sich den Zweck des Überlebens [zu] unterstellen. Jedoch ist nicht der Zweck des betrachteten Lebewesens entscheidend für die Aufrechterhaltung der Naturprozesse, sondern das bewährte Endergebnis, der Beweis, dass es funktioniert. ‚Funktionen haben‘ und ‚für den Lebenserhalt funktionieren‘ sind daher zwei unterschiedliche Topoi. Nicht der Zweck ist entscheidend für die Natur, sondern das bewährte Endergebnis (ebd.: 110f.).

Das evolutionäre Endergebnis ist auch in Firms Modell der entscheidende Faktor. In Bezug auf die meisten Substanzen weist Firm einen direkten Nutzen für die Lebewesen, die sie produzieren, zurück. Indirekt schreibt er der Fähigkeit, zahlreiche Verbindungen herzustellen, aber evolutionäre Relevanz zu – eine elegante Lösung, um die strukturelle Diversität von Naturstoffen auf einen plausiblen Mechanismus zurückzuführen, ohne direkte Vorteile für Individuen zu unterstellen. Etwaige Selektionsvorteile werden auf die Speziesebene verlagert und sind nur vermittelt über Wahrscheinlichkeiten bedeutsam, obgleich Firm dies in tendenziell teleologischen Begriffen ausdrückt. Sein Modell postuliert einen Mechanismus, mithilfe dessen Organismen chemische Diversität generieren und aufrechterhalten – und so die Chance erhöhen, dass einige der zufällig produzierten Varianten spezifische Funktionen erfüllen. Es ist kein Zufall, dass Firms Schilderung der evolutionären Entstehung von Naturstoffen an Verfahren der Wirkstoffentdeckung erinnert:

The developing understanding of secondary metabolite production suggests that combinatorial (bio)chemistry was evolved by organisms to enhance the chances of finding the rare, potent, biologically active molecule that enhanced the fitness of the producer (Firm 2003: 215).

nucleotide in the human genome. Whatever your proposed functions are, ask yourself this question: Why does an onion need a genome that is about five times larger than ours“ (Graur u. a. 2013: 578)? Einige Quellen nehmen an, dass viele Genomsequenzen allein deshalb erhalten werden, weil sie nicht schädlich sind; dies sei die Nullhypothese, die es zu widerlegen gelte: „[The] ‚pan-adaptationist‘ approach is a fallacy. The proper question is: how has this sequence evolved? And the proper null hypothesis posits that it is a result of neutral evolution: that is, it survives by sheer chance provided that it is not deleterious enough to be efficiently purged by purifying selection. To claim adaptation, the neutral null has to be falsified“ (Koonin 2016: 1).

Folgt man Firm, sind chemische Diversität und die Fähigkeit, viele Substanzen herstellen zu können, in der Evolution des Lebens Mittel zum Zweck – eine Einschätzung, die viele Medizinalchemiker in Bezug auf die Bibliotheken, mit denen sie arbeiten, vertreten. Allerdings trägt die Analogie nur bis zu einem gewissen Punkt. Eine Differenz, auf die Firm nicht eingeht, besteht darin, dass sämtliche Naturstoffe biologisch relevant und – seinem Modell gemäß – zumindest schwach aktiv sind, während dies nicht annähernd für alle synthetischen Verbindungen gilt. Chemische Diversität mag ein Mittel zum Zweck sein, doch nicht jegliche Quelle chemischer Diversität bietet dieselben Möglichkeiten.

Unabhängig davon, wie die biologische Relevanz von Naturstoffen begründet wird: Vielsagend ist, was in der Fachliteratur und in Aussagen der MitarbeiterInnen des Unternehmens keinerlei Rolle spielt – es geht nie um besondere Heilkräfte der Natur. Ob die evolutionäre Entstehung von Naturstoffen auf Selektionsvorteile und funktionelle Optimierung zurückgeführt wird oder auf die Biosynthese durch Enzyme und nicht immer selektive Reaktionen, ist insofern nebensächlich. Stets werden die Eigenschaften von Substanzen – z. B. ihre Komplexität, strukturelle Diversität oder biologische Relevanz – mit ihren molekularen Strukturen in Verbindung gebracht. Folglich werden Naturstoffe nicht *per se* als schonend oder sanft betrachtet, wie mitunter von Verbrauchern vorausgesetzt oder in der Werbung für pflanzliche Arzneien angedeutet wird. Ganz im Gegenteil beruht die Naturstoffchemie darauf, dass Organismen zahlreiche bioaktive Substanzen enthalten, die als Grundlage weiterer Forschung dienen können. Um zu erläutern, was Naturstoffe zu einer spezifischen Art von Ressourcen macht, ist es somit nicht nötig, die Frage zu beantworten, was natürlich und was künstlich ist. Natürliches und Künstliches lässt sich selbst in Anbetracht vergleichsweise schlichter menschlicher Tätigkeiten kaum trennscharf auseinanderhalten; letztlich bleibt nichts, das man als vollständig natürlich oder künstlich einordnen könnte (vgl. Bensaude-Vincent und Newman 2007: 2f.). Für Naturstoffe – ein Resultat aufwendiger chemischer Analyse- und Trennungverfahren – gilt dies erst recht. Hinter den Argumenten, mit denen die Besonderheit derartiger Substanzen begründet wird, oder gar im Naturstoffbegriff als solchem mag ein chemisch angehauchter Vitalismus verborgen liegen. Im Selbstverständnis meiner GesprächspartnerInnen, in Debatten in der Fachliteratur wie auch für die Nutzung von Naturstoffen in der pharmazeutischen Forschung spielt dies aber keine Rolle.

Die vorherigen Abschnitte mögen einen widersprüchlichen Eindruck hinterlassen haben: Die Pharmaindustrie hat sich weitgehend von der ei-

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

genständigen Arbeit an Naturstoffen zurückgezogen und stattdessen auf Hochdurchsatz-*Screening* und kombinatorische Syntheseverfahren gesetzt – Schritte, für die der komplexe Aufbau vieler Naturstoffe eher hinderlich ist. Gleichwohl stellen Naturstoffe nach wie vor eine unübertroffene und beinahe unerschöpfliche Quelle hochgradig diverser Molekülstrukturen dar. Dass von Lebewesen produzierte Verbindungen mit höherer Wahrscheinlichkeit als synthetische Substanzen biologisch relevant sind, ist ebenfalls allgemein bekannt, unter Gegnern wie Befürwortern der Naturstoffforschung. Doch heißt dies nicht, dass es in einer Situation, die als industrieweite Innovationskrise wahrgenommen wird, die einzig logische Reaktion wäre, verstärkt auf Biomaterialien und deren Inhaltsstoffen zurückzugreifen. Meine Annahme ist, dass es sich dabei nicht um einen Widerspruch handelt, sondern um eine Spannung zwischen unterschiedlichen Anforderungen, die aufzeigt, worin spezialisierte Anbieter ihre Rolle sehen können: Naturstoffe in einer Form bereitzustellen, die mit der anschließenden Forschung kompatibel ist und dazu beiträgt, Substanzbibliotheken chemische Diversität beizumischen. Unter dieser Voraussetzung, so lässt sich zusammenfassen, sind Bestandteile von Biomaterialien in der Pharmaindustrie als Nischenprodukte weiterhin gefragt.

2.2 Akteure und ihre Spielräume: Big Pharma und spezialisierte Nischenanbieter

Nur wenige Pharmaunternehmen unterhalten noch Naturstoffabteilungen. Der weitgehende Abschied von *Big Pharma* aus der eigenständigen Forschung an Naturstoffen hat eine Lücke eröffnet, in der diverse kleinere Firmen ihre Chance suchen. Dies unterstreicht ein Übersichtsartikel:

The major pharmaceutical companies have no, repeat NO, interest in screening higher plant (or marine or fungal) extracts for their biological potential. [...] There are some small biotech companies doing natural product drug discovery, and their hope is to bring potent, novel compounds to the larger pharmaceutical companies for further development (Cordell und Colvard 2005: 6).

Andere Quellen betonen ebenso, dass Pharmakonzerne regelmäßig Entwicklungspartnerschaften mit universitären Forschungsgruppen oder kleinen Unternehmen eingehen – darunter Anbieter, die Inhaltsstoffe von Biomaterialien bereitstellen – und Substanzen bzw. Wirkstoffkandidaten von derartigen Firmen erwerben (vgl. Laird 2013: 7). Für eine Marktstudie be-

fragt, bestätigt ein Wissenschaftler eines Großkonzerns diese Einschätzung: Ein industrieweiter Wiedereinstieg in die Arbeit an Naturstoffen sei unwahrscheinlich, doch bedeute das keinen Abschied von der Substanzkategorie als solcher. Die Aufgabenteilung zwischen *Big Pharma* und spezialisierten Nischenanbietern, die eine Vielzahl verschiedener Ansätze verfolgen, sah er als durchaus produktiv:

But on the flip side, many small companies do new, focused aspects of natural product research that were in their infancy even ten years ago and are now becoming productive [...]. These groups develop hits and leads, and form alliances with big pharma to do development. This is an efficient model, and the one likely to go forward (Laird und Wynberg 2008: 13).

Aufgrund der Ausdifferenzierung der Pharmaindustrie wie auch der Naturstoffchemie über diverse Akteure und Vorgehensweisen hinweg ist das Feld schwer zu überblicken; viele kleine Firmen und universitären Gruppen sind – wie das hier betrachtete Unternehmen – über Insiderkreise hinaus kaum bekannt.

In der Gegenwart ist die Pharmaindustrie mitsamt den ihr zuarbeitenden Anbietern und Dienstleistern, so Walsh, netzwerkartig aufgebaut und gekennzeichnet durch ein flexibles Nebeneinander zahlreicher großer und kleiner Firmen (vgl. 2004: 204ff.). Dabei haben sich heterogene Konstellationen etabliert, an denen diverse Akteure partizipieren, darunter viele kleine Firmen, manche erst kurz zuvor gegründete *Start-Ups*, wenige Großkonzerne und einige akademische Institutionen. Kooperiert wird häufig projektbezogen, über Ländergrenzen und Standorte hinweg sowie teils in rasch wechselnder Zusammensetzung. *Big Pharma* nutzt so die Gelegenheit, in einer Zeit technologischen Wandels neue Vorgehensweisen erlernen und ausprobieren zu können, ohne sich von vornherein festlegen zu müssen. Zudem bleibt finanzkräftigen Firmen stets die Möglichkeit, Unternehmen, deren Produkte oder Methoden vielversprechend erscheinen, komplett zu übernehmen (vgl. ebd.). Die netzwerkartige Organisation der Pharmaindustrie spiegelt sich in dem hohen Anteil der Substanzen und Leitstrukturen wider, die von anderen, oft kleineren Anbietern geliefert bzw. bis zu einem gewissen Punkt entwickelt werden. Dies zeigen aktuelle Studien zur Herkunft neu zugelassener Wirkstoffe. Unter den 2014 in den USA zugelassenen Wirkstoffen wurden insgesamt fast zwei Drittel zunächst von einem anderen Unternehmen erforscht als demjenigen, das letztlich eine Arznei auf den Markt brauchte; teils wurden dafür Entwicklungs- und Vermarktungslizenzen ausgehandelt, teils wurden kleinere Fir-

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

men aufgekauft (vgl. Jarvis 2015: 14f.). Bruce Booth, der für das Wirtschaftsmagazin *Forbes* Neuigkeiten aus der Biotechnologie- und Pharmabranche analysiert, kommt anlässlich der Zulassungen im Jahr 2013 zu ähnlichen Schlüssen:

By my quick review, it appears as though ~75+% of these drugs originated at firms different from the company that owns them today (or owns most of the asset today) – either via in-licensing deal or via corporate acquisitions. Savvy business and corporate development strategies drove the bulk of the list. [...] My quick review above is in line with a recent analysis from Deloitte showing that 2/3rds of the valuation of the industry's late stage pipeline is from externally-derived programs (2014).

Der allgemeine Trend, in den sich dies einordnen lässt, geht über die Arzneimittelbranche hinaus: In vielen forschungsintensiven Industrien vertrauen Großkonzerne mehr und mehr auf Dienstleistungen, die kleine Anbieter erbringen, oder nutzen Produkte, deren Entwicklung in der Frühphase extern begonnen wurde. Der Wissenschaftssoziologe Maximilian Fochler arbeitet heraus, in welchem Maße z. B. der österreichische Biotechnologiesektor von dieser Tendenz geprägt ist: „[L]arge companies in many sectors have significantly reduced in-house research capacities over the past 30 years, in favour of outsourcing the risk of early-stage commercial development to smaller units, such as small and medium-sized biotechnology companies“ (2016: 260). Entscheidend ist dabei weniger das *Outsourcing* als solches, sondern vielmehr, was ausgelagert wird und welche Vorteile sich Firmen davon versprechen. In der Pharmaindustrie liegt dies auf der Hand: „As they look outside for innovation, companies are showing a special interest in drug candidates in the late stages of development“ (Jarvis 2015: 15). Die präklinische Wirkstoffentdeckung, teils auch die anfängliche klinische Entwicklung, überlässt *Big Pharma* zunehmend anderen Anbietern, um zu einem späteren Zeitpunkt in weiter fortgeschrittene Vorhaben einzusteigen. Im Beziehungsgeflecht der beteiligten Akteure finden sich mithin viele kleine bis mittlere Firmen, die Substanzen sowie Wirkstoffe in unterschiedlichen Entwicklungsstadien anbieten, um vergleichsweise wenige große Knoten herum gruppiert. Nischenanbieter, die verschiedenste Ansätze verfolgen, wetteifern um das Interesse derselben Großkunden: Eine Konstellation, die es aus Sicht von *Big Pharma* erzwingt wie auch ermöglicht, dass ständig zwischen diversen Optionen – z. B. zum Erwerb von Substanzen, zur Investition in Nischenfirmen oder zu gemeinsamen Projekten – verglichen wird.

Das Interesse von *Big Pharma* an einer großen Bandbreite möglicher Wirkstoffe lässt sich angesichts dessen mit Hayden als Opportunismus beschreiben (vgl. 2003: 56). Die Bezeichnung ist wörtlich zu nehmen: Die Industrie greift zu Diversifizierungszwecken regelmäßig auf Substanzen und Forschungsergebnisse kleinerer Anbieter zurück. Aus Sicht der größeren Marktteilnehmer handelt es sich um Gelegenheiten, die genutzt werden können – ohne zwangsläufig Schwerpunkte in einem Bereich setzen oder in geeignete Ausrüstung und Personal mit den erforderlichen Spezialkenntnissen investieren zu müssen. Nachgelagerten Akteuren hilft dies, Risiken zu minimieren und Flexibilität hinsichtlich ihrer Forschungsschwerpunkte zu wahren, ohne von irgendeiner Quelle möglicher Wirkstoffe abgeschnitten zu sein oder in der Frühphase mehr als nötig zu riskieren. Gerade darin liegen für Pharmakonzerne die Vorzüge einer Verschlankung: Lieferanten oder Kooperationspartner zu wechseln, wenn eine andere Substanzklasse vielversprechender erscheint oder ein neues Target beschrieben wird, fällt leichter, als ganze Arbeitsgruppen oder Abteilungen aufzubauen bzw. abzuwickeln. Eine Anpassung an veränderte Trends, Rahmenbedingungen oder Geschäftsstrategien ist unter diesen Umständen rasch möglich.

Im Rahmen von „Distributed Innovation Processes“ sind Chancen und Risiken indes ungleich verteilt (Walsh 2004: 209). Aufgrund der Asymmetrie zwischen wenigen großen Käufern und zahlreichen kleinen Anbietern sind erstere nicht nur in der Lage, die Preise für Substanzen zu drücken, wie ein Mitarbeiter des Unternehmens im Gespräch klagte (vgl. X2, 21.3.2012, P225). Darüber hinaus können Nischenfirmen in ihrer Existenz gefährdet sein, falls sie Kunden verlieren, während große Konzerne ohnehin auf mehrere Anbieter zurückgreifen. Dies spiegelt Asymmetrien wider, welche der von *Big Pharma* erwünschten Vielfalt an Herangehensweisen auf Seiten kleiner Firmen in die Quere kommen können: Einerseits sollen diese eine Vielfalt an Produkten bereitstellen, andererseits stehen sie unter einem hohen Konformitätsdruck und in scharfer Konkurrenz zueinander. Alleinstellungsmerkmale sind dabei hilfreich; zugleich gehen ungewöhnliche Ideen und Methoden in der Forschung unweigerlich mit erhöhten Risiken einher. Die fast zwingend erforderliche Kompatibilität von Substanzen mit *Screening*-Verfahren kann ebenso zu einer Hürde werden: Kompatibilität als solche ist nicht hinreichend für einen Verkaufserfolg; mangelnde oder nur mit zusätzlichem Aufwand gewährleistete Kompatibilität ist jedoch ein ernstes Hindernis oder gar ein Ausschlusskriterium. Folgen hat dies u. a. für Firmen, deren Produkte wie z. B. Naturstoffe schlechter als andere zu automatisierten Testverfahren passen. Denn das Hochdurchsatz-

Screening steht im Gegensatz zu einzelnen Substanzen keineswegs zur Disposition. Welche Art von Wirkstoffen genutzt wird und woraus diese gewonnen werden, ist für sich genommen weniger entscheidend als Einschränkungen und Zwänge, die daraus resultieren, wie Forschungsprozesse netzwerkartig über diverse Akteure hinweg organisiert sind.

Es überrascht nicht, dass die Nachfrage nach Bestandteilen von Biomaterialien ebenso opportunistisch ist: Die Industrie könne es sich nicht leisten, Naturstoffe gänzlich zu ignorieren, so die Einschätzung eines Branchenanalysten aus den 1990-er Jahren, den Hayden zustimmend zitiert – nicht mehr und nicht weniger (vgl. 2003: 56). Vielsagend ist, anlässlich welcher Transaktion der Analyst zu diesem Urteil kommt, ein Punkt, auf Hayden nicht eingeht: Sein Artikel beschäftigt sich mit einer Beteiligung in Höhe von vier Mio. USD von Eli Lilly an Shaman Pharmaceuticals, einer kleinen Firma, die im Naturstoffsektor einen ungewöhnlichen Ansatz verfolgte.²⁴ Shaman räumte Eli Lilly im Gegenzug das Recht ein, sämtliche Extrakte und Verbindungen zu nutzen, die im Test antimykotische

24 Shaman Pharmaceuticals versuchte, das ethnobotanische Wissen indigener HeilerInnen als Ausgangspunkt der Wirkstoffentdeckung zu nutzen. 1989 gegründet und ab 1993 zunächst mit Erfolg an der Börse gehandelt, ging Shaman 2001 bankrott; zur Kritik von Umwelt-NGOs an Shaman u. a. aufgrund des intransparenten und willkürlichen Umgang mit Vorgaben zum *Benefit-sharing* im Sinne der *Convention on Biological Diversity* siehe z. B. Acción Ecológica (1999) und Dorsey (vgl. 2006: 32). Die Extraktsammlungen, die Shaman aus diversen Ländern zusammengetragen hatte, konnten nach dem Bankrott aber weiterverwendet werden. Den Firmengründern war es nach dem Konkurs gelungen, ihr Unternehmen als Napo Pharmaceuticals wiederaufzubauen, mit frischen Geldern privater Investoren versorgt, die es ermöglichten, die Shaman gewährten Patente nach der Insolvenz zu ersteigern (vgl. Dorsey 2006: 33; Parry 2004a: 34). Das vorläufige Scheitern von Shaman untersuchen die Geografinnen Roger Clapp und Carolyn Crook (2002) unter Betonung des „elusive value of traditional knowledge“ – so der Untertitel ihres Artikels. Wie ihre Analyse zeigt, dürfte der Bankrott von Shaman weniger mit der Nutzung traditioneller Wissensbestände zu tun haben als vielmehr den Wechselfällen der Pharmaforschung geschuldet sein, die für kleine Firmen, die eigenständig Arzneimittel auf den Markt bringen wollen, mit enormen Risiken einhergeht – *business as usual* insofern. Zudem war traditionelles Wissen im Fall des von Shaman intensiv genutzten *Sangre de Drago*-Baums (*Croton lechleri*) in erster Linie ein Marketing-Label: Um eine Heilpflanze auszuwählen, die seit Langem in mehreren Ländern verwendet und erforscht wird, ist es kaum erforderlich, vor Ort Schamanen zu befragen (siehe z. B. Jones 2003). Ob Napo langfristig ein besseres Los beschieden ist, bleibt abzuwarten. 2012 gab es immerhin einen Erfolg mit dem Wirkstoff Crofelemer – eine Fraktion aus dem Latex der *Sangre de Drago*-Rinde – zu vermelden, an dem schon Shaman gearbeitet hatte: Unter dem Markennamen Fulyzaq erhielt ein von Napo in Kooperation

Wirkungen zeigten. Letztlich ging es um eine Summe, die für eine der umsatzstärksten Pharmafirmen weltweit verschwindend gering war. Ferner beendete Eli Lilly die Kollaboration nach nur zwei Jahren; ob dies aufgrund einer internen Neuausrichtung oder aus Enttäuschung über ausbleibende Erfolge geschah, lässt sich nicht nachvollziehen (vgl. Clapp und Crook 2002: 83). Auch in diesem Sinne ist das Interesse opportunistisch: Das Ziel der Industrie ist es, vielfältige Chancen zu wahren und sich den Zugriff auf Wirkstoffe diverser Herkunft und Art zu sichern, idealerweise ohne langfristige eigene Investitionen in größerer Höhe. Es geht sozusagen darum, mit verschiedenartigen Losen an der Lotterie der Arzneimittelentwicklung teilzunehmen.²⁵

Diese im erläuterten Sinne opportunistische Grundhaltung hängt mit einer der zentralen Eigenheiten der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung zusammen – damit, dass die meisten Projekte früher oder später scheitern. Wichtig ist es hierbei, den Gegensatz zwischen vor- und nachgelagerten Akteuren im Blick zu behalten: Aus Sicht von Anbietern erhöhen sich infolge der steigenden Kosten die Risiken, je länger sie intern an Wirkstoffen forschen. Für sie gilt es, spät und auf einem für die eigenen Maßstäbe fortgeschrittenen Entwicklungsstand zu verkaufen, ohne dabei den Punkt zu überschreiten, ab dem ein Misserfolg nicht mehr zu verkraften wäre. Für Kunden hingegen bedeuten Projekte, die ihnen in einer frühen Phase angeboten werden, dass es für sie noch mehr zu erledigen gibt – Aufgaben, die allesamt scheitern können. Ihr Motto könnte dementsprechend lauten: Früh und damit billig kaufen, aber nicht zu früh. Risiken wirken sich mithin auf in einer geschäftlichen Transaktion vorgelagerte Firmen anders aus als auf nachgelagerte. Allerdings sind die Positionen von Firmen – *upstream* bzw. *downstream* auf der Wertschöpfungskette – nicht ein für alle Mal fix, sondern abhängig von den Rollen, die sie relativ zu anderen Akteuren einnehmen. Mitunter versuchen z. B. Kunden des

mit einem Partner entwickeltes Medikament eine Zulassung für die Behandlung von Durchfallerkrankungen bei AIDS-PatientInnen (vgl. Jarvis 2013: 17). Inzwischen wird das Präparat von Napo unter dem Namen Mytesi vermarktet; siehe <http://napopharma.com/> und <http://mytesi.com/> (Zugang 19.5.2017).

- 25 Das Bild der Arzneimittelforschung als Lotterie mit kostspieligen Losen stammt von Scannell: „Drug R&D has economics that resemble a lottery; albeit a peculiar one where the prize is the right to exercise a legal monopoly. [...] [T]he R&D lottery is expensive to play, most games are a bust, and the rare wins take a long time to pay out. Investors and drug companies choose their games (cancer, Alzheimer's, obesity, etc.) by guessing at the value of the monopoly, the cost of the R&D, and the odds of success“ (2015: 16f.).

hier betrachteten Unternehmens nicht selbst, Arzneimittel auf den Markt zu bringen, sondern gehen ihrerseits auf größere Pharmafirmen zu, die bereit sind, die für eine Zulassung erforderlichen klinischen Studien durchzuführen und ggf. Medikamente zu vermarkten: Aus Käufern optimierter Leitstrukturen werden so Anbieter klinischer Kandidaten. Ihre Lage ist dann typisch für Firmen, die Produkte anbieten, die weiterer Bearbeitung bedürfen: Auch für sie wird ein etwaiges Scheitern nach und nach schwerwiegender. Für sämtliche Akteure geht es darum, selbst möglichst weit zu kommen und teuer zu verkaufen, dabei aber Misserfolge zu vermeiden, deren Folgen nicht tragbar wären – ein Balanceakt, der bereits zahlreiche Biotechnologie- und Pharmafirmen zu Fall gebracht hat.

Opportunismus im Umgang mit Substanzanbietern und Forschungsdienstleistern befreit Pharmakonzerne indes nicht von Einschränkungen und Überlegungen, die aus hohen Entwicklungskosten, dem Zwang zur Profitabilität und unvermeidbaren Misserfolgsrisiken resultieren. Ihre Spielräume mögen in mancherlei Hinsicht größer sein, unbegrenzt sind sie keineswegs. So orientieren sich viele Pharmafirmen nicht zuletzt daran, welche Indikationen besonders profitabel erscheinen. Ausschlaggebend ist, ob große Gruppen ausreichend zahlungskräftiger PatientInnen von einem Leiden betroffen sind und ob die anvisierte Medikation langfristig erforderlich ist. Die Verschreibungszahlen sollten im Idealfall wachsen. Aus der Sicht börsennotierter Unternehmen, die kostspielige klinische Studien durchführen, um Medikamente auf den Markt zu bringen, auf deren massiven Absatz sie hoffen, ist diese Vorgehensweise im aktuellen Gesundheitssystem alternativlos, wie Dumit eingesteht:

At the scale I'm talking about, that is, blockbuster drugs, how much freedom do the pharma companies have? They would experience it as none. In clinical trials, which are by nature long-term, such constrictions meant showing that a trial, if successful, would have a huge payout: hence the pressure on the companies to bet only on large-market chronic drugs. They experienced this as losing the freedom to set their clinicians loose to do research on whatever is interesting (2012: 209f.).

Der geschilderte Wachstumszwang grenzt das Spektrum der Indikationen, die für Pharmakonzerne infrage kommen, stark ein. Folgt man der Darstellung in einem Handbuch, das Abläufe und Bedingungen der Entwicklung von Arzneimitteln praxisnah erläutert, sind der Industrie beinahe die Hände gebunden:

The problem remains that there are about 400 disease entities as listed by the FDA – not caused by known pathogens such as viruses or bacte-

ria – yet only 50 of them are commercially attractive for Big Pharma operating under the idea that anything that is not potentially a \$1 billion per year drug is just not worth developing. „Commercial viability“ is estimated based on the assumption that for any disease entity companies might hope to be able to treat 30 % of those who have the disease and break even on their expenditure, because the making of a drug can cost up to \$500 million or more (Bartfai und Lees 2006: 260).²⁶

Kleinere Unternehmen konzentrieren sich demgegenüber oft auf Nischenindikationen, um der übermächtigen Konkurrenz durch *Big Pharma* aus dem Weg zu gehen. Wenn unter den genannten 400 *disease entities* nur 50 für große Konzerne attraktiv sind, heißt das im Umkehrschluss, dass die übrigen 350 anderen – oft kleinen, spezialisierten – Firmen eine Gelegenheit bieten. Die Auswahl geeigneter Indikationen bleibt entscheidend, ist aber weniger direkt durch enge Vorgaben bezüglich kommerziell attraktiver Krankheiten oder Beschwerden geprägt.

Angesichts dessen lohnt es sich, die Sonderrolle zu betrachten, die kleine Unternehmen in der Forschung oftmals einnehmen, im Vergleich zu

26 Die Autoren haben einen Hintergrund in der industriellen wie auch akademischen Forschung. Ihre Sichtweise ist nicht völlig unkritisch gegenüber den Entscheidungsprozessen, welche die Pharmaindustrie prägen, gestattet ihnen aber nicht ausreichend Distanz, um über den folgenden Lösungsvorschlag für die unbefriedigende Situation, dass zahlreiche gravierende Krankheiten kaum erforscht werden, hinauszugehen: „Society needs to find a way to make more diseases commercially attractive if it wants Pharma investment in treating any of the other 350 diseases affecting hundreds of millions of people“ (Bartfai und Lees 2006: 14). Bei aller berechtigten Kritik an der Pharmaindustrie gilt indes: Die Entwicklung von Medikamenten ist so teuer, dass leider keine einfachen Lösungen für das geschilderte Dilemma in Sichtweite sind. Einige Lösungsansätze und deren Stärken wie Schwächen diskutiert Dumit im Schlusskapitel seines Buchs; er folgert: „[W]hat seems to be the most important issues in health today, namely, those illnesses that continue to devastate the developing world, are explicitly rejected by pharmaceutical companies as unworthy objects of research. Worth is quite literally turned on its head once clinical trials are seen as investments because if the potential patients cannot pay for the treatments, then the treatments are not valuable. [...] [T]he pharmaceutical industry is quite aware of this paradox: they explicitly discuss it in their textbooks, and they blame us for their predicament. We are adressed as citizens and shareholders who have created the monster they have to be, unable to produce unprofitable treatments. While it may seem disingenuous for companies not to take responsibility for the choices they make in research, I do think their refusal to do so is a direct consequence of the generally accepted notion that health can be turned into a growth industry“ (2012: 209).

großen Firmen wie auch zur Akademie. Fochler untersucht dies am Beispiel österreichischer Biotechnologie-*Start-Ups*. Ob er diese zurecht als „new institutional form in which knowledge is produced, tested and commercialized [...], beyond and between academia and larger industry“ charakterisiert, kann hier offenbleiben (2016: 260). Ausschlaggebend ist, dass viele der befragten ForscherInnen davon berichteten, in *Start-Ups* größere Freiräume als KollegInnen in der Akademie wie auch in Konzernen zu haben, um mehr oder weniger selbst gewählte Projekte voranzutreiben (vgl. ebd.: 269):

[B]oth contemporary academia and larger corporations do not allow researchers sufficient agency to conduct non-mainstream research with a long-term perspective. In academia, funding and topical hype cycles may present obstacles to continuous epistemic work on a specific topic, whereas in larger companies, risk-averse management decisions may terminate entire lines of research (ebd.).

Nischenanbieter scheinen – aller Abhängigkeit zum Trotz – über vergleichsweise große Freiräume hinsichtlich ihrer Forschungsvorhaben zu verfügen wie auch ihren MitarbeiterInnen entsprechende Möglichkeiten zu bieten. Einige der von Fochler interviewten ForscherInnen klagten folglich, dass sie in ihrer vorherigen Tätigkeit in Pharmakonzernen nur in begrenztem Maße autonom über die Ausrichtung ihrer Projekte bestimmen konnten. Entscheidungen wurden häufig in höheren Hierarchieebenen getroffen und unterlagen Kriterien, die mehr mit allgemeinen Geschäftsstrategien zu tun hatten als damit, ob ein Vorhaben aus ihrer Sicht Fortschritte machte (vgl. 2016: 274). Wenn Großunternehmen die Entwicklung eines Wirkstoffs einstellten, so Reepmeyer in einer Studie zur Auslizenzierung von Arzneimittelpatenten, müsse dies nicht am mangelnden Potenzial einer Substanz liegen. Oftmals habe „die Beendigung eines F&E-Projekts mit Portfolioentscheidungen zu tun“ – damit, dass „es nicht mehr in die F&E-Strategie oder das Portfolio des Unternehmens passt, obwohl die Substanz noch einen hohen therapeutischen Wert hat“ (2008: 190). Dies illustrieren die Aussagen eines akademischen Forschers bezüglich seiner Kooperation mit *Big Pharma*, die der Anthropologe Michael M. J. Fischer unter dem Stichwort „Fridays are cancellation days“ zitiert:

Every Friday they cancel some projects in all big companies. ... In a large company with many competing drug candidates in the pipeline, they cannot have more than eight at any one time. ... If they have some other candidate [...] that is suddenly doing well in the clinic and is closer to market, and if the company puts all their resources behind

this other drug now, it will be better for their balance and the analysts' sheet [...]. And suddenly your little project, which is so fantastic, is stopped for two or three years, and there is nothing you can do about it (2012: 399f.).

Nicht umsonst bezichtigten viele der WissenschaftlerInnen, die Fochler interviewte, das Management ihrer Arbeitgeber einer ausgeprägten Risikoaversion und kritisierten, dass dadurch kreatives, tastendes Forschen eher unterbunden als gefördert werde. Ein Kommentar des Beraters David Shaywitz und des Risikoforschers Nassim Taleb kommt zu ähnlichen Schlüssen. Die rigide Kontrolle von Forschungsprojekten und deren konsequente Engführung auf einige wenige Zielpunkte durch das Management großer Firmen werden darin für den Rückgang der Produktivität der Medikamentenentwicklung verantwortlich gemacht:

In the face of declining productivity, pharma companies have been trying to boost output by increasing efficiency, narrowing their focus to a handful of disease areas, shelving safe but ineffective compounds without fully exploring their scientific potential and trying to ensure that each project the company is working on is carried out with a clearly defined market segment in mind. Unfortunately, for new medicines in particular, this strategy often fails significantly to reduce exposure to negative uncertainty – all the bad things that can happen during drug development – and eliminates much of the exposure to positive uncertainty (serendipity) that remains so vital. So intent are managers on maintaining focus that important opportunities for novel discovery are lost [...]. Instead, pharma executives are creating an ever-more rigid environment and then wondering why their productivity is going down (2008: 9).

In großen Pharmakonzernen sind ungewöhnliche Substanzklassen oder Indikationen daher gegenüber dem höheren, mit Einzelprojekten nicht im Detail vertrauten Management oft kaum durchsetzbar. In der Offenheit für unkonventionelle Ansätze besteht mithin ein markanter Unterschied zwischen Nischenfirmen und Großkonzernen: Letztere konzentrieren ihre Bemühungen nicht selten auf Abwandlungen bekannter Wirkstoffe, sogenannte *me-too*-Produkte, statt auf „truly innovative medicines“ (Hopkins u. a. 2007: 583). Dies bringe PatientInnen, so eine häufige Kritik, wenig Vorteile, erlaube aber der Industrie, Präparate zu vermarkten, deren Entwicklung mit geringeren Risiken und Kosten verbunden sei:

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

Me-too drugs are variants on existing blockbuster drugs, different enough to count as new drugs for the FDA but often no better than existing treatments. They are pursued relentlessly by the pharma industry because their market has already been identified and the FDA approval path is much simpler and cheaper than for a new category of drug (Dumit 2012: 91).

Me-toos sind medizinalchemisch optimierte Varianten bereits zugelassener Wirkstoffe. Im besten Falle weisen sie graduelle Verbesserungen auf, etwa ein breiteres Wirksamkeitsspektrum oder weniger Nebenwirkungen; „chemisch betrachtet“ handelt es sich um „eine Innovation“, „unter pharmakologischen Gesichtspunkten [bieten sie] jedoch nur kleine therapeutische Vorteile“, wie in einem industrienahen Handbuch eingeräumt wird (Fischer und Breitenbach 2013: 335). Da sie eng an die Wirkungsweise etablierter Arzneien anknüpfen, gehen sie mit geringeren Risiken einher als „first in class‘ drugs“ (Hopkins u. a. 2007: 574). Klinische Studien zu letzteren haben schon stattgefunden; Firmen können sich bei der Entwicklung von *me-toos* daher auf die Ergebnisse der Forschung ihrer Konkurrenz stützen. In einem *Business*-Handbuch ist diesbezüglich die Rede von *chemical innovation*:

It is not surprising that companies turn to „chemical innovation“ in drug development. It is a business formula borrowed from car companies. Chemical innovation is an elegant name for making use of a clinically validated target. The target has been validated by the other company’s approved drug. Most helpfully, the other company’s trial also shows you how to – or how not to – conduct your own clinical trial. [...] The risk is smaller as the biology has already been proven (Bartfai und Lees 2006: 41).

Der Gegenstandsbereich, der in der Arzneimittelforschung als „die Biologie“ bezeichnet wird, ist im Normalfall die große Unbekannte: Die Frage, auf welche krankheitsrelevante Zielstruktur wie eingewirkt werden kann und wie der Organismus darauf reagiert. Wenn Firmen sich nur noch um – so der Akteursjargon – „die Chemie“ kümmern müssen, also darum, in einer etablierten Substanzklasse einen weiteren Wirkstoff zu entwickeln, sind Kosten und Risiken meist geringer.

Abgesehen davon sprechen auch pharmakologische Gründe dafür, dass sich viele Firmen in denselben Marktsegmenten drängen: Die Anzahl der bekannten Targets ist überschaubar, vor allem diejenige solcher Targets, deren Relevanz für eine bestimmte Erkrankung sicher feststeht (vgl. ebd.: 40f.). Angesichts des Wettbewerbs zwischen Pharmakonzernen, deren For-

schung größtenteils auf dieselben Zielmoleküle fokussiert, überrascht es nicht, dass häufig ähnliche Wirkstoffe für ähnliche Indikationen entwickelt werden. Komplett neuartige Medikamente sind die Ausnahme; und wenn doch ein solches zugelassen wird, kommen meist rasch vergleichbare Produkte von Konkurrenten auf dem Markt. Die Pharmazeuten Tamas Bartfai und Graham Lees erläutern dies unter der Überschrift „Exclusivity isn't what it used to be“:

When Imperial Chemical Industries (ICI) first came out with a beta-blocker in England, the company benefited from it for 11 good years. It was the only antihypertensive; there was no other. Since then, the exclusive time in the market that any drug company has seen has been reduced enormously. This is because the Pharma industry has grown tremendously, while the number of targets to work on hasn't. When the new anti-inflammatory target Cyclooxygenase 2 (COX-2) was discovered, the first of the new class of analgesics, the COX-2 inhibitors (Celebrex, Vioxx) enjoyed only three months of exclusivity (ebd.: 40).

Folgerichtig empfehlen die Autoren, schnell zu sein: Sobald Gerüchte über ein vielversprechendes neues Target im Umlauf seien, gelte es, alles daranzusetzen, als erster ein entsprechendes Arzneimittel auf den Markt zu bringen. Wenn Konkurrenten zuvorkommen, bleibe nur, rasch mitzuziehen: „If you missed being first and someone has already had a new innovative drug approved – one that will not become generic for a decade or more – try to come up with your own chemical version fast“ (ebd.: 41). Ein wichtiges Ziel ist, der Konkurrenz nicht ganze Marktsegmente zu überlassen. Wenn aus diesem Grund viele Firmen Wirkstoffe in denselben Substanzklassen entwickeln, führt dies zwangsläufig dazu, dass deren Neuheitsgrad eher gering ist, selbst dann, wenn sie eine bis dahin unbekannte Molekülstruktur aufweisen. Die Einschätzung eines Synthesechemikers des Unternehmens zu einem Trend, dem weite Teile der Industrie vor einigen Jahren gefolgt waren, lautete ähnlich:

X3: [D]ie Pharmaindustrie ist ja auch so, die will bestimmte Strukturklassen, von denen sie wissen, sie können das [, was sie wollen], und dann stürzen [sie] sich drauf. [...] Also, die kucken untereinander, wenn man sich die Strukturen so ankuckt, die kucken auch untereinander unheimlich ab, nicht? Sie passen nur auf, dass es sich patentrechtlich nicht überschneidet, aber ansonsten / [...] [D]as war [so] bei der Kinase, was *Cancer* betrifft, das war so eine Zeit lang, die das hochaktuell war [...], und jeder hat da so einen Kinase-Inhibitor auf den

Markt gebracht. Aber wenn man die Strukturen so alle nebeneinanderlegt, wo ist da wirklich was Neues gewesen (lacht) (X3, 10.2.2012, P3)?

Firmen wie das Unternehmen bieten in bestimmten Nischen hingegen gerade das, was in Pharmakonzernen mitunter zu kurz kommt: Ungewöhnliche Moleküle, die nicht nur Altbekanntes variieren, z. B. komplexe, neuartige Grundstrukturen von Naturstoffen. Die Frage des Neuheitsgrads lässt sich dabei in Bezug auf Substanzklassen wie auch innerhalb dieser aufwerfen. Hinsichtlich seines Vorhabens, eine *library* von Derivaten auf der Grundlage eines Makrozyklus – eines großen ringförmigen Moleküls – zu entwickeln, betonte dies mein Gesprächspartner ausdrücklich:

X3: [E]s gibt ja [schon] Makrozyklen, die auch eine entsprechende Wirkung haben, also das ist kein Neuland, aber die sind eben doch anders als die, die wir machen. Wir würden da schon ein bisschen, ich sage mal, vielleicht sogar attraktiver sein als das Herkömmliche (ebd.).

„Attraktiver“ erschienen ihm die teils ungewöhnlichen Moleküle, auf die sich sein Arbeitgeber spezialisiert hat. Insofern sie von etablierten Mustern abweichen, bringen sie ein größeres Innovationspotenzial mit sich. Zugleich ist bisweilen mehr medizinisch-chemische Optimierung nötig, bis sie die üblichen Anforderungen an Wirkstoffe erfüllen. Manche Pharmakonzerne würden solche Verbindungen noch vor dem *Screening* aussortieren, da sie großen Wert auf einen kontinuierlich hohen Durchsatz an zu testenden Substanzen legen. Dies setzt voraus, dass nicht einzelne besonders komplexe oder reaktionsfreudige Verbindungen die penibel durchgetaketen, im großen Maßstab angelegten *Screening*-Kampagnen aufhalten oder durcheinanderbringen, indem sie z. B. schwer zu interpretierende Ergebnisse liefern, wofür einige Naturstoffe geradezu berüchtigt sind (vgl. Strohl 2000: 40).

Neben der Größe ist die Positionierung in der Wertschöpfungskette entscheidend für die Spielräume, über die Anbieter verfügen, wie auch für die Zwänge, denen sie ausgesetzt sind. Firmen, welche sich auf die Entwicklung präklinischer Leitstrukturen beschränken und keine klinischen Studien durchführen, haben so die Möglichkeit, anderweitig größere Risiken einzugehen und z. B. auf weniger alltägliche Verbindungen zu fokussieren. Schließlich werden Leitstrukturen ohnehin meist weitermodifiziert, bevor womöglich ein darauf basierender Wirkstoff klinisch getestet wird; anfängliche Zielsetzungen können sich verschieben. Daher gibt es für Anbieter wie das Unternehmen keinen Grund, sich mit etablierten Wirkstoffklassen zufriedenzugeben. Steht die Diversifizierung der Bibliotheken von Kunden im Vordergrund, wäre es sogar widersinnig, komplexe Naturstoffe

wegen des anschließend damit verbundenen zusätzlichen Aufwands im Voraus auszumustern. Die Anfangsphase der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung, d. h. die Wirkstoffentdeckung, eröffnet somit zum Teil größere Spielräume als spätere Phasen.

Allerdings stoßen diese Spielräume an Grenzen – es ist wohl kein Zufall, dass die erwähnte Makrozyklus-*library*, als ich nachfragte, noch nicht verkauft war. Erwartungshaltungen, wie Wirkstoffe beschaffen sein sollten, bleiben wirkmächtig; Substanzen, die den üblichen Parametern nicht entsprechen, haben es nicht leicht, wie attraktiv sie auch sein mögen. Dennoch warnte der Leiter der Forschungsabteilung davor, jeglicher neuen Entwicklung zu folgen, und empfahl ein gewisses Maß an Eigenständigkeit und Gelassenheit. Selbstverständlich müsse man auf Veränderungen der Nachfrage reagieren; aus diesem Grund werde z. B. verstärkt an Makrozyklen gearbeitet, die gerade ein „heißer Trend“ seien (X1, 13.1.2014, P554). Zugleich sei Vorsicht angebracht, wenn viele Anbieter auf dieselbe Tendenz setzten: Bis vor Kurzem hätten alle Kunden möglichst kleine Moleküle gewollt, nun seien mit den Makrozyklen auch größere Substanzen beliebt, doch weder sei früher alles falsch gewesen noch nun alles richtig (vgl. ebd.). Kein Trend garantiert einen Verkaufserfolg, vor allem dann nicht, wenn eine neue Tendenz etablierten Prioritäten – im vorliegenden Fall der Präferenz für kleine Moleküle – widerstrebt. Für spezialisierte Anbieter gilt es abzuwägen, in welchem Maße sie eigene Schwerpunkte setzen können statt branchenweiten Trends zu folgen. Nischen in der Frühphase der pharmazeutischen Forschung bieten Spielräume hinsichtlich der bearbeiteten Ansätze, Indikationen und Substanzen, wenn auch um den Preis der Abhängigkeit von finanzkräftigen Kunden und Kooperationspartnern.

2.3 Molekularer Reduktionismus als Prämisse der Naturstoffchemie und pharmazeutischen Forschung

Bei allen Differenzen zwischen Nischenanbietern, die in der Frühphase der Wirkstoffentdeckung spezialisierte Ansätze verfolgen, und großen Pharmakonzernen, die sich um die Zulassung und Vermarktung von Medikamenten bemühen: So gut wie alle Akteure im Feld der Naturstoffchemie und der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung eint eine grundlegende Annahme, die sich als „molekularer Reduktionismus“ bezeichnen lässt – die epistemologische wie auch handlungsleitende Prämisse, dass die Molekülstrukturen chemischer Verbindungen deren Eigen-

schaften bestimmen. Was über Eigenschaften und Wert von Biomaterialien entscheidet, ist in dieser Sichtweise ihre Zusammensetzung aus einzelnen Verbindungen und deren Aufbau auf molekularer Ebene. Diese Annahme prägt nicht nur die Nachfrage nach Naturstoffen, sondern die gesamte heutige Arzneimittelforschung und – weiter gefasst – die zeitgenössischen Naturwissenschaften im Allgemeinen.

Zur Veranschaulichung sei auf eine Aussage eines ehemaligen Mitarbeiters verwiesen; dieser charakterisierte den Ansatz, aus Biomaterialien Reinsubstanzen zu isolieren und aus diesen Wirkstoffe zu entwickeln, wie folgt:

X5: [I]ch bin persönlich, ich bin ja Chemiker und bin ein Kind und Freund der Schulmedizin, die aber nicht alle Wahrheit, Weisheit tatsächlich sein muss. Also, ich fühle mich immer sehr wohl, wenn ich weiß: Das ist das biologische Target, das ist das Molekül, das macht dies, und dann das ist die Konsequenz. [...] Wenn ich also [...] von einer biologischen Hypothese ausgehe: Ich möchte irgendetwas, was einen Rezeptor bei 5ng pro Liter oder Milliliter inhibiert, dann können Sie normalerweise relativ klar schon zu einem Punkt kommen: Was in der Soße ist die aktivste Substanz, die diesen Effekt hat (X5, 3.8.2011, P7)?

Mein Gesprächspartner beschwor nicht nur die besondere Wirkmächtigkeit definierter Reinsubstanzen und führte sie auf molekulare Mechanismen zurück, in Abgrenzung von der „Soße“, um die es sich bei Extrakten handle. Darüber hinaus stellte er einen Bezug zur „Schulmedizin“ – im Deutschen oft synonym mit „Biomedizin“ gebraucht – her, die in Verbindung mit der Chemie als Referenzpunkt in Anspruch genommen wird.²⁷ Vorab möchte ich daher den Begriff der Biomedizin erläutern, dessen konzeptuelle Hintergründe dem hier diskutierten molekularen Reduktionismus teils übergeordnet sind.

Mit dem Sammelbegriff Biomedizin werden medizinische Wissensgebiete und Handlungsfelder bezeichnet, die sich besonders stark auf biolo-

27 Zugleich gestand er die Grenzen dieses Ansatzes ein, der keineswegs in allen Fällen erfolgreich sei; er sprach der Phytomedizin, die auf Extrakte statt auf Reinsubstanzen setzt, nicht ihre Existenzberechtigung ab: „So einfach ist die Welt nicht! [...] Beim Johanniskraut wird es so sein, dass (..) das, was man später beim Patienten erlebt, nicht das Ergebnis [der Wirkung] einer Einzelsubstanz auf einem einzelnen biologischen Ding ist“ (X5, 3.8.2011, P7).

gische und biochemische Erkenntnisse stützen (vgl. Mulinari 2014: 1).²⁸ Biomedizinisches Wissen wird in der Regel durch experimentalwissenschaftliche Praktiken im Labor generiert und durch diese legitimiert, nicht etwa unter Berufung auf die Erfahrung, die ÄrztInnen in der Ausübung ihres auch als Heilkunst verstehbaren Berufs erlangen (vgl. Strasser 2014: 11). In biomedizinischer Sicht gilt die Klinik lediglich als Kontext, in welchem im Labor gewonnene Erkenntnisse angewandt werden, wenngleich sich die ohnehin wenig tragfähige Unterscheidung zwischen Grundlagenforschung und Anwendung schlecht auf die Produktion von Wissen z. B. über neue Wirkstoffe übertragen lässt, in deren klinischer Phase Forschung und Therapie unvermeidbar zusammenfallen (vgl. ebd.: 12). Unterscheidet man zwischen experimenteller, klinischer und sozialer Medizin, herrschen in der modernen Biomedizin experimentalwissenschaftliche Ansätze vor, obwohl deren Dominanz niemals absolut war (vgl. Quirke und Gaudillière 2008: 443). Häufig wird angenommen, dass das Zeitalter der Biomedizin mit dem Bedeutungszuwachs von Physiologie und Bakteriologie in der Medizin des 19. Jahrhunderts anbrach und seit Mitte des 20. Jahrhunderts durch eine Molekularisierung der Medizin geprägt wird (vgl. ebd.: 441ff.). Aufgrund der Nähe zur naturwissenschaftlichen Experimentalforschung wird der Begriff „Biomedizin“ oft synonym für „die aktuelle Hochschulmedizin“ (Roelcke 2003: 119) gebraucht und „auf das Arbeitsfeld der ‚molekularen Medizin‘, das durch die Begriffe Humangenetik, Molekularbiologie und Immunologie markiert ist“ (ebd.), bezogen. Mitunter ist die Rede von einem biomedizinischen Paradigma, das – vereinfacht, aber nicht falsch gesagt – eine Fokussierung auf physiologische Prozesse statt auf Lebensstilfragen und sozioökonomische Lebensumstände impliziert, einen strikten Dualismus von Körper und Geist voraussetzt sowie therapeutische, insbesondere medikamentöse Eingriffe gegenüber nicht-pharmakologischen und nicht-medizinischen Maßnahmen privilegieren (vgl. Neresini und Viteritti 2014: 5ff.). Derart verstanden, hat die Biomedizin, vor allem die „molekulare Medizin“, mittlerweile „eine solche Hegemonialstellung im System der Wissenschaften [...] erhalten, daß sich selbst die Verfechter ‚alternativer‘ Heilweisen entweder im Sinne eines unmittelbaren Gegensatz, oder auch positiv zur Verstärkung der eigenen Legimita-

28 Für einen Rückblick auf die Verwendung des Begriffs in der Wissenschafts- und Medizingeschichte siehe Löwy (2011). Bruchhausen zeichnet nach, wie der Begriff im Laufe der Zeit reifiziert wurde und den Charakter eines vage definierbaren biomedizinischen Systems annahm (vgl. 2010: 505).

tion auf die aktuellsten der Biowissenschaften beziehen“ (Roelcke 2003: 119).

Folgerichtig sind die epistemologischen Grundlagen biomedizinischer Forschung durch ihren universellen Anspruch charakterisiert, der sich in der Suche nach biochemischen und molekularbiologischen Erkrankungsmechanismen widerspiegelt – Mechanismen, welchen in den Wissenschaften gemeinhin naturgesetzartige und dauerhafte Gültigkeit zugeschrieben wird (vgl. Strasser 2014: 19). Eine Biomedizin, die derartigen Mechanismen nachspürt, sie in Genen oder Molekülen lokalisiert und ihnen die Verantwortung für Krankheitsphänomene beimisst, vertritt einen Reduktionismus, der im Gegensatz zu eher holistischen Ansätzen steht, welche stärker auf die Komplexität von Interaktionen zwischen Organismen und ihrer Umwelt achten (vgl. ebd.).²⁹ Allem medizinischen Pluralismus zum Trotz bildet dieser Reduktionismus die Grundlage heutiger Gesundheitssysteme in weiten Teilen der Welt. Er prägt das System von professionell durchgeführter, institutionell sanktionierter und staatlich regulierter Diagnose und Therapie und ist dessen Referenzsystem schlechthin (vgl. Roelcke 2003: 118ff.).

Die pharmazeutische Industrie ist von demselben molekularen Reduktionismus gekennzeichnet. Vor diesem Hintergrund kann die Isolierung von Naturstoffen mit definierter Molekülstruktur als plausibler Ansatzpunkt gelten, um Bausteine und Ideen für die Forschung zu erschließen. Im Unterschied zu Reinsubstanzen erscheinen Biomaterialien und Extrakte hingegen als konfuse, ungeordnete Anhäufungen einer Vielzahl zunächst unbekannter Bestandteile. In unbearbeiteter Form stellen sie für Pharmafirmen meist unerwünschte Ressourcen dar. Wenn, wie Gaudillière betont, in der Arzneimittelforschung seit Mitte des 20. Jahrhunderts ein „molecular paradigm“ vorherrscht, überrascht es nicht, dass sich dies ebenfalls auf die Beziehungen zwischen Pharmaindustrie und Substanzanbietern auswirkt (2014: 413). Nischenanbieter, die reine Naturstoffe gewinnen, folgen somit auch Anforderungen seitens ihrer Kunden in der Pharmabranche. Der molekulare Reduktionismus, welcher die Naturstoffchemie durchzieht, überlagert sich mit der Nachfrage seitens der Industrie und stellt eine Voraussetzung für die Anschlussfähigkeit und Absatzmöglichkeiten der angebotenen Produkte dar.

29 Strasser betont, dass sich in der Geschichte der Medizin und der Biologie bis in die Gegenwart gleichwohl eine wechselvolle Spannung zwischen reduktionistischen und holistischen Erklärungsmustern ausmachen lasse, keine lineare Entwicklung (vgl. 2014: 19).

Extrakte zu erwerben, kommt für die meisten Pharmafirmen nicht infrage. Hierfür lassen sich mehrere Gründe anführen; Faktoren, welche die Aussichten beeinträchtigen, Extrakte als Rohmaterialien zu nutzen, wie auch solche, die es erschweren, Extrakte als profitable Heilmittel zu vermarkten. Als Ausgangsmaterialien passen sie nicht zu automatisierten Testverfahren. Der erhöhte Aufwand, der bei der Arbeit mit Extrakten aus prozessbedingten Hindernissen resultiert, hat Folgen für die Nachfrage seitens der Pharmaindustrie, wie ein Mitarbeiter des Unternehmens darlegte:

I: Aber jetzt im Pharmabereich denkt Ihr nicht an Extrakte oder Mischungen?

X1: Naja.

I: Weil es kann ja durchaus auch Synergien in Mischungen [geben], die man mit Reinsubstanzen eben nicht in jedem Fall reproduzieren kann?

X1: Ja, ähm, das kommt für klassische Pharmaunternehmen nicht infrage! Die wollen Reinsubstanz haben. Die wollen normalerweise, in den allermeisten Fällen, synthetisch machbare Reinsubstanzen haben, die auch wirklich optimiert sind und bestimmte Probleme, die der Naturstoff mit sich bringt, nicht mehr haben (X1, 11.1.2013, P43).

Gelten sogar reine Naturstoffe als schwer zu bearbeiten, wird nachvollziehbar, dass Extrakte äußerst schlechte Chancen haben, Käufer in der Pharmabranche zu finden. Anbietern wie Kunden ist zwar klar, dass mit Reinsubstanzen die Matrix-Effekte von Extrakten – Synergien mehrerer Verbindungen – oft nicht reproduziert werden können; und nicht immer gelingt es, die Effekte eines Extraktes auf eine spezifische Substanz zurückzuführen. Ein häufig genanntes Beispiel ist das Johanniskraut (vgl. Wahlberg 2008: 52f.): Trotz intensiver Bemühungen und jahrelanger Forschung ist bisher keine Einzelverbindung bekannt, die für dessen Wirksamkeit zur Behandlung leichter Depressionen verantwortlich ist. Unterstellt man, dass das Zusammenwirken mehrerer Bestandteile ausschlaggebend ist, stellt sich zudem folgende Frage: Verstärken sich – separat betrachtet schwache – Effekte mehrerer Substanzen in einem additiven Sinne, so dass es an sich möglich wäre, eine überschaubare Anzahl an Verbindungen zu bestimmen, die für eine erwünschte Aktivität unerlässlich sind? Oder handelt es sich um eine Synergie im engeren Sinne, bei der das Ganze mehr ist als die Summe der Einzelteile, wodurch die Suche nach Einzelwirkstoffen hinfällig würde (vgl. ebd.)?

Für die Entscheidung für oder gegen Extrakte ist es jedoch egal, wie diese Frage beantwortet wird. Aus Sicht der Pharmaindustrie ist die Möglich-

keit, dass Inhaltsstoffe Matrix-Effekte zeigen können, kein Vorzug, sondern ein Nachteil von Extrakten. Genauer gesagt: Dass Aktivitäten, die beim *Screening* von Extrakten ermittelt werden, bei der Auftrennung in Einzelverbindungen verloren gehen können, wird keineswegs als Grund betrachtet, Extrakte als Ausgangspunkt der Forschung zu nutzen. Ganz im Gegenteil: Um dieses Risiko zu vermeiden, verzichten die meisten Firmen gänzlich darauf, Extrakte zu testen. Komplexe Wechselwirkungen sind im Normalfall nicht willkommen, die Zielvorgabe steht von vornherein fest: Jegliche Aktivität ist einer Einzelsubstanz mit definierter Molekülstruktur zuzuordnen. Mit entsprechend hohem Zeitaufwand sei dies in den meisten – obgleich nicht allen – Fällen möglich, so ein Interviewpartner, doch bei Extrakten „[habe ich] immer [zusätzliche] Klimmzüge, die ich machen muss“ (X5, 3.8.2011, P7). Auf Aktivitäten von Extrakten angesprochen, stellen Pharmafirmen seiner Erfahrung nach umgehend folgende Frage und antizipieren damit eine Erwartungshaltung, die ihnen alternativlos erscheint: „Was ist die Einzelsubstanz und wie schnell komme ich zu dieser Einzelsubstanz? Ist der Weg deutlich schwieriger, dann bleibe ich da weg“ (ebd.). Ob es *überhaupt* möglich ist, in einem Extrakt einzelne aktive Inhaltsstoffe zu identifizieren, ist zweitrangig; stärker ins Gewicht fällt der im Vergleich zu anderen Ansätzen größere Aufwand. Angesichts dessen sind die Nachteile von Extrakten klar erkennbar; mein Gesprächspartner illustrierte dies mit einem fiktiven Szenario:

X5: [D]ie Überlegung [ist], was teste ich denn eigentlich? Teste ich ein komplexes Gemisch, einen Extrakt aus einer Pflanze, und suche dann später: Was ist das aktive Prinzip? Oder mache ich halt vorher die Trennung [...]? Wenn ich erst später teste, hat das den Nachteil / [...] wenn ich eine Bank habe mit fünf Millionen Proben [...], die teste ich an einem Rezeptor X, und habe dann am Ende 278, die über einer vorher gelegten *threshold* sind, und [...] Sie haben da jetzt 15 Extrakte dabei, und das andere sind definierte Moleküle. Da können Sie jetzt mit den definierten Molekülen sofort weitermachen, also: „Das will ich nicht – die will ich weiterentwickeln“, so. Und jetzt haben Sie 15-mal: „Ich habe jetzt hier einen Extrakt und weiß gar nicht, was da drin ist.“ [D]as [sind] im Zweifelsfall jetzt erstmal einige Wochen Arbeitszeit, bis ich dann weiß: „Was ist denn das gewesen, was hier aktiv ist?“ Da sind die anderen lange weit voran. Ja, also insofern ist da die Entscheidung relativ schnell, so etwas nur dann zu machen, wenn es keine der Einzelsubstanzen zum Beispiel gewesen ist, die aktiv war (ebd.).

Einzelverbindungen bilden somit den Vergleichsmaßstab für sämtliche Ansätze; einer ihrer Vorzüge gegenüber Extrakten ist, dass man damit „sofort weitermachen“ kann, wie es im Zitat heißt. Über pragmatische Belange hinaus verdeutlicht diese Aussage, in welchem Maße einzelne Moleküle in der Pharmaforschung als Referenz jeglicher Aktivität vorausgesetzt werden: Einen „Extrakt aus einer Pflanze“ als „komplexes Gemisch“ zu bezeichnen, ist nur sinnvoll, wenn ausschließlich Einzelverbindungen als unvermischt oder rein gelten. Dienen hingegen – wie in der Phytopharmazie oder bei Nahrungsergänzungsmitteln – Biomaterialien oder deren Herkunftsorganismen als Bezugspunkte, ist dann die Rede von einem Gemisch, wenn z. B. Extrakte mehrerer Pflanzenspezies gemeint sind.

Für weite Teile der Pharmaindustrie kommen Extrakte nicht nur als Rohmaterialien kaum in Betracht. Auch als mögliche Therapeutika sind sie für die meisten Firmen unattraktiv, abgesehen von Phytopharmazieherstellern, die auf dieses Marktsegment spezialisiert sind. Mein Gesprächspartner betonte dies kategorisch: „[E]ine Pharmafirma, ob groß oder klein, wird heute nicht mehr darauf abzielen, einen neuen Extrakt auf den Markt zu bringen“ (ebd.). Er vertrat die Ansicht, dass Extrakte nicht einmal im engeren Sinne als Medikamente zählen können; zur Begründung verwies er auf die rechtlichen Rahmenbedingungen dafür, was als Heilmittel zugelassen werden kann:

X5: [A]lso ich sage mal, neu zugelassen als Arzneimittel [...] wird überhaupt gar nix mehr [an Phytopharmaka; Anm. K.A.]. Das sind bestimmte traditionelle Dinge, die es lange gibt [...]. Arzneimittel sind das nicht, sondern Arzneimittel sind ein[e] oder mehrere wohldefinierte Substanzen in genauer Zusammensetzung, die neu zugelassen werden. [...] Das ist auch eine Sache des rechtlichen Rahmens (ebd.).

Etwas später unterhielt ich mich mit einem Universitätsprofessor über die Aussichten der Phytotherapie; das Gespräch war hilfreich, um zu verstehen, wie pflanzliche Heilmittel zugelassen werden und wie sich dies auf die Nachfrage seitens der Industrie auswirkt. Jeder Apothekenbesuch zeigt schließlich, dass zahlreiche pflanzliche Präparate erhältlich sind, obgleich deren genauer rechtlicher Status unter Verbrauchern häufig für Verwirrung sorgt, wie in der Literatur hervorgehoben wird (vgl. Veit 2014). Insofern wäre es überraschend, wenn tatsächlich „überhaupt gar nix mehr“ neu zugelassen würde, wie in der obigen Aussage unterstellt wird. Wörtlich genommen ist dies mitnichten der Fall – Produkte, die Pflanzenextrakte enthalten, können zugelassen werden und als Arzneimittel gelten. Doch unterscheiden sich die Bedingungen für eine Zulassung von denjenigen, die

für Heilmittel mit Einzelverbindungen als Wirkstoffen gelten. Es handelt sich um eine andere Produktkategorie:

X13: [D]er Gesetzgeber hat sich da ganz clever aus der Affäre gezogen. Sie haben im Arzneimittelgesetz zwei Arten von Therapierichtungen, das ist die Schulmedizin – chemische Substanzen, eindeutig charakterisiert – und Sie haben die besonderen Therapierichtungen. Zu den besonderen Therapierichtungen gehört Homöopathie, Anthroposophie, die nichts mit naturwissenschaftlicher Relevanz zu tun haben – aber es gehört auch die Phytotherapie dazu. Und bei der Phytotherapie wird definiert, dass der Wirkstoff [...] der Extrakt [ist], in seiner ganzen Komplexität, während eben sonst die Wirkstoffe eine einheitliche Substanz sind [...]. Und bei den Phytotherapeutika sagt man: [...] „Der Extrakt ist der Wirkstoff“. Der muss so gut nach bestem Wissen und Gewissen charakterisiert sein, es gibt enge Grenzen, da gibt es Leitstoffe, die man eben bestimmen muss, die dann [erlauben zu] sagen: „Die Qualität ist okay“ oder „sie ist eben nicht okay“ (X13, 25.10.2011, P27).

Die Zulassung pflanzlicher Arzneien als solche ist folglich nicht das Problem. Der Professor berichtete mir nicht umsonst von Versuchen seiner Arbeitsgruppe, „neue Phytopharmaka, wo der Wirkstoff eben der Extrakt ist, so zu charakterisieren, dass sie auch zulassbar sind, was im Prinzip möglich ist“ (ebd.). Die Schwierigkeiten liegen auf einer anderen Ebene, welche die geschäftlichen Aussichten von Firmen direkt betrifft: „Phytotherapeutika sind nicht mehr erstattungsfähig. Es gibt nur drei Phytotherapeutika, die noch erstattungsfähig sind, alle anderen sind nicht mehr erstattungsfähig“ (ebd.). Extrakte wie gesetzlich gefordert zu charakterisieren, sei „kein Problem“, aber „sehr teuer“ (ebd.). Dies wird zu einem beinahe unüberwindbaren Hindernis, wenn Krankenkassen PatientInnen die Kosten für pflanzliche Heilmittel nicht erstatten, auch nicht für solche, die zuvor den kostspieligen Zulassungsprozess einschließlich klinischer Studien durchlaufen haben. Firmen, die Phytopharmaka entwickeln möchten, stehen vor einem Dilemma:

X13: [D]ie meisten Firmen wollen nicht die klinischen Versuche bezahlen, die notwendig sind, die eben leicht in siebenstellige Bereiche gehen, wenn sie dann ein Produkt hinterher haben, was sie eben nicht wie ein neues Synthetikum die 50-er Packung für 200 Euro in der Apotheke verkaufen können, sondern ein Phytotherapeutikum. Wenn's hoch kommt, können Sie vielleicht 30 Euro dafür verlangen, aber nicht 200, und deswegen können Sie die Kosten, die in dem Produkt

stecken, für die Zulassung, durch die klinischen Tests insbesondere / die würden Sie nie wieder erlösen können, und dann wäre das ein Verlustgeschäft. Deswegen werden kaum noch neue Phytotherapeutika zugelassen, weil die Firmen gar keine Zulassungsanträge stellen, weil sie sagen: „Das ist nicht rentabel“ (ebd.).

Firmen bleibe daher fast nur, „andere Wege“ zu gehen, z. B. Extrakte für Nahrungsergänzungsmittel zu verarbeiten (ebd.); eine weitere Möglichkeit ist, sogenannte traditionelle pflanzliche Arzneimittel anzubieten, die nur registriert, aber nicht zugelassen werden müssen, sofern ein Traditionsbeleg möglich ist. Dafür genügt es, durch wissenschaftliche Literatur die langfristige medizinische Nutzung – mindestens 30 Jahre lang, davon wenigstens 15 in der EU – eines Präparates für Indikationen, die nicht ärztlich beaufsichtigt werden müssen, sowie dessen Unbedenklichkeit nachzuweisen (vgl. Veit 2014: 44).

Beide Optionen lassen sich indes kaum mit den Methoden und dem Angebotsspektrum der Pharmaindustrie in Einklang bringen. Dies zeigt sich am Zulassungsverfahren für herkömmliche Arzneimittel, also für all diejenigen, die nicht der Kategorie „besondere Therapierichtungen“ angehören: Es wird mehr oder weniger explizit vorausgesetzt, dass Wirkstoffe Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur sind. Daraus können für Projekte, in denen Bestandteile von Biomaterialien genutzt werden, Schwierigkeiten resultieren. Mein Gesprächspartner nannte z. B. ein Kooperationsvorhaben, welches darauf abzielte, einen Naturstoff zu entwickeln, der als Zusatztherapeutikum dienen sollte, um teure Zytostatika niedriger dosieren zu können. In dem Projekt wurde mit einem Industriepartner zusammengearbeitet, da schon vor der ersten Phase klinischer Studien Mengen gefragt waren, die seine Forschungsgruppe nicht selbst aus Pflanzenmaterial isolieren konnte. Die Partnerfirma versuchte, die Substanz in Pflanzenzellkulturen herzustellen, ein Verfahren, das sie schon seit Jahren anwandte, um in Fermentationstanks Taxol aus darin kultivierten Nadeln von *Taxus Chinensis* zu gewinnen. Die Anforderungen für klinische Studien betrafen nicht nur die Menge des Wirkstoffs; sie bezogen sich ebenso auf die Form, in der dieser vorliegen musste – als Einzelsubstanz mit geklärter Molekülstruktur:

X13: [W]enn man ein erstes klinisches Prüfmuster für die erste Anwendung am Menschen [haben will], setzt der Gesetzgeber sehr hohe Hürden an: Das sollte eine klar identifizierbare, charakterisierbare Substanz [sein], die eben unter allen Bedingungen immer die gleichen Eigenschaften hat, und eben eine Identität, eine Einheit aufweist. [...]

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

[W]ir können das zwar gewährleisten, aber wir isolieren im Milligrammmaßstab, und wenn man so ein Prüfmuster haben will, dann muss man das schon so, sagen wir, etwa [im] Kilogrammmaßstab haben, und das kann die Universität nicht leisten, da muss man sich mit Firmen ins Benehmen setzen (X13, 25.10.2011, P27).

Die Kriterien für klinische Prüfmuster stellen freilich nur in spezifischen Kontexten eine Hürde dar; im erwähnten Beispiel deshalb, weil eine universitäre Arbeitsgruppe sich darum bemühte, einen Naturstoff in Kooperation mit einer Firma weiterzuentwickeln. Statt den Wirkstoffkandidaten auszulizenzieren, beabsichtigte die Forschergruppe, weiterhin an der Entwicklung beteiligt zu sein. Dafür war es erforderlich, den Abgrund zwischen unterschiedlichen Vorgehensweisen und Skalen zu überbrücken – auf der einen Seite akademische Forschung, in deren Rahmen neue Naturstoffe in geringer Menge und mit niedrigem Durchsatz isoliert sowie ausführlich untersucht werden; auf der anderen Seite industrielle Produktions- und Testprozesse sowie Zulassungsverfahren, in die bestimmte Anforderungen bezüglich der Quantität und Qualität von Wirkstoffen implementiert sind.

Aus Sicht der Pharmaindustrie stellt die Verfügbarkeit von Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur weniger ein Hindernis dar, sondern beinahe ein Ausschlusskriterium: Sind Inhaltsstoffe von Biomaterialien nicht in dieser Form lieferbar, besteht oft kein Interesse. Nur unter dieser Voraussetzung wird angenommen, dass ein Wirkstoff, wie es im Zitat heißt, „eine Identität, eine Einheit aufweist“; als Garant und Referenzsystem stabiler, unter keinerlei Umständen variierender Eigenschaften gilt der Aufbau auf molekularer Ebene. Zudem bevorzugen die meisten Firmen Substanzen, die sie ohne Schwierigkeiten in größerer Menge produzieren bzw. bestellen können, idealerweise auf synthetischem Wege, bzw. im Fall nicht ohne Weiteres synthetisierbarer Naturstoffe über Nischenanbieter. Die Pharmabranche hat sich ausdifferenziert: Als Ausgangspunkt der Forschung dienen im Normalfall Reinsubstanzen; Extrakte werden fast ausschließlich in der Phytopharmazie genutzt. Kaum ein Unternehmen ist in beiden Bereichen tätig: Bei Naturstoffen und Extrakten handelt es sich um Ressourcen, die je nach Industriesegment auf verschiedene Art und Weise verarbeitet und vermarktet werden. Für Firmen, die sich nicht auf pflanzliche Heilmittel spezialisiert haben, sind Extrakte ungeeignete Rohmaterialien für die Forschung und uninteressant als mögliche Arzneimittel. In der heutigen Pharmaindustrie sind Prozesse und Produkte durch eine Verengung auf Zusammenhänge und Strukturen auf molekularer Ebene gekennzeichnet.

Im diachronen und synchronen Vergleich verschiedener Vorgehensweisen in der Arzneimittelforschung wird dies leicht erkennbar. Um alternative oder ältere Ansätze zu beschreiben, dienen in der Literatur Aspekte dessen, was hier als molekularer Reduktionismus bezeichnet wird, häufig als Kontrastfolie. So grenzen Pordié und Gaudillière Verfahren, die in der heutigen indischen Ayurveda-Industrie gebraucht werden, um neue pflanzliche Arzneimittel zu erfinden und zu vermarkten, von einem molekularen Paradigma ab, das die Arzneimittelforschung seit Mitte des 20. Jahrhunderts geprägt habe (vgl. 2014: 59). Überlieferungen zu traditionellen Heilpraktiken im Sinne eines *reformulation regime* als Grundlage für die Entwicklung von Arzneien zu nutzen, stehe im Gegensatz zu einem Modell, das in Bezug auf Pflanzen wie auch ayurvedisches Wissen ausschließlich reduktionistisches Interesse an Einzelsubstanzen zeige:

The reformulation strategies of traditional preparations promoted by Indian firms and researchers are in their essence foreign to the chemical-screening model [...]. [...] [T]he purpose is less to purify the active principles than to exploit the properties of polyherbal compositions. [...] [T]his regime consists in reformulating and simplifying ayurvedic medicinal compositions in order to create new „traditional” drugs for the biomedical disorders of an international as well as Indian clientele [...] [...] in the name of a more „holistic” medicine, which is more sensitive to individual variations and less focused on the purity and properties of isolated molecules (ebd.: 59 & 61).

In welchem Maße Kenntnisse über den molekularen Aufbau von Substanzen und körperlichen Zielstrukturen gefragt sind und wie versucht wird, auf dieser Ebene zu intervenieren, spielt somit eine wichtige Rolle, um Ansätze voneinander abzugrenzen.

Welche Bedeutung Wissen und Eingriffsmöglichkeiten zukommt, die auf Molekülstrukturen Bezug nehmen, hängt wiederum von diversen Kontexten und Entscheidungen ab. Klar ersichtlich wird dies bei Betrachtung historischer Fallbeispiele zum Gebrauch pflanzlicher Materialien in der Pharmaindustrie: Gaudillière verwendet den Begriff „molecular reductionism“ z. B. in einem Beitrag zur Pflanzenheilkunde im frühen 20. Jahrhundert (2013: 86). Er analysiert darin, wie ForscherInnen der Phytopharmaziefirma Madaus sich bemühten, die Bestandteile von Extrakten auf molekularer Ebene zu bestimmen und das so gewonnene Wissen als Hilfsmittel zur Standardisierung pflanzlicher Arzneien zu nutzen. Über diesen Schritt hinaus gingen sie nicht, obwohl es ihnen möglich gewesen wäre – das, was Gaudillière als „chemische Strategie“ beschreibt, blieb ein Gegen-

modell zu dem Ansatz, den Madaus verfolgte. Statt Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur zu nutzen, wurden Extrakte bevorzugt, obgleich diese teils über ihren Gehalt an einzelnen Alkaloiden ausgewählt und definiert wurden; eine Vorgehensweise, die Gaudillière über ihre Präferenz für „botanical complexity“ charakterisiert (ebd.: 83ff.). Messbare Einzelsubstanzen waren nichts als einer unter mehreren Indikatoren für die Qualität von Extrakten. Doch ist dies nicht gleichbedeutend mit einer nur unvollständigen Hinwendung zu einer molekularen Redefinition pharmazeutischer Aktivität; vielmehr galten molekulare Analysemethoden in diesem Fall lediglich als ergänzende Mittel zum Zweck der Qualitätskontrolle. Zum endgültigen Nachweis und zur Standardisierung der Wirksamkeit dienten stattdessen Testverfahren an Versuchstieren. Zudem wurde daran gearbeitet, Prozeduren zur Herstellung von Mischungen und Extrakten sowie zur Kultivierung von Heilpflanzen zu mechanisieren und zu vereinheitlichen, um deren stabile Zusammensetzung und Wirksamkeit sicherzustellen. Hierfür gänzlich auf Einzelverbindungen zu setzen, erschien Madaus ungeeignet, was Gaudillière nicht als erklärungsbedürftiges Versäumnis interpretiert, sondern als Strategie, die das Unternehmen wählte: Aufgrund ihrer Synergieeffekte wurden Extrakte und Mischungen als Reinsubstanzen überlegen betrachtet; denn jeder Heilungsvorgang im Körper erfolge nicht über isolierte Wirkmechanismen, so die Überzeugung, sondern im Zusammenspiel diverser Kräfte und Einflussfaktoren (vgl. ebd.: 78f.). Forschungsverfahren zu industrialisieren, ging bei Madaus teilweise damit einher, das Methodenarsenal der Chemie als Hilfsmittel zu gebrauchen; im Vordergrund stand indes das Anliegen, die Herstellung von Extrakten bzw. Extraktmischungen sowie biologische Testprozeduren zu standardisieren und zu mechanisieren. Wissen zum molekularen Aufbau reiner Verbindungen war dabei behilflich, aber keineswegs unverzichtbar (vgl. ebd.: 92). Gleichwohl habe das Zusammentreffen industrieller Produktionsweisen, einzelner chemischer Methoden, alternativer medizinischer Ansätze und überlieferter *materia medica* indirekt zu einem historischen Prozess beigetragen, den Gaudillière als Molekularisierung von Pflanzenextrakten bezeichnet (vgl. ebd.: 85). Das Fallbeispiel Madaus verdeutlicht, dass im Umgang mit Biomaterialien eine große Bandbreite an Vorgehensweisen denkbar ist. Ob Reinsubstanzen oder Extrakte verwendet werden und ob die Molekülstrukturen aktiver Inhaltsstoffe bekannt sind, spielt zweifellos eine bedeutende Rolle; je nach Kontext sowie abhängig von Hintergründen und Zielen der beteiligten Akteure kann aber variieren, was damit einhergeht. Es gibt keinen Automatismus, der dafür sorgt,

dass alles Weitere einen vorherbestimmten Verlauf nimmt, sobald Reinstoffen isoliert und Molekülstrukturen geklärt sind.

Angesichts dessen ist Vorsicht gegenüber historiografischen Narrativen angebracht, die einseitig darauf abstellen, dass die Möglichkeit, reine Pflanzensekundärstoffe zu isolieren, zwangsläufig einen radikalen Einschnitt bildete. Der Pharmaziehistoriker Christoph Friedrich unterstreicht so ausdrücklich, dass die Suche nach aktiven Inhaltsstoffen, vor allem Alkaloiden, eines der entscheidenden Leitmotive der Arzneimittelforschung war und im 19. Jahrhundert „der Nachweis, dass es möglich ist, aus Arzneidrogen Wirkstoffe zu isolieren und dass diese basische Stoffe darstellen, eine Wende in der Arzneimitteltherapie [einleitete]“ (2010: 106). In einer Tabelle verzeichnet er, wann und von wem wichtige Alkaloide erstmals isoliert wurden; er legt somit nahe, dass diese Entdeckungen zu bedeutsamen Veränderungen führten (vgl. ebd.: 105). Die Entstehung der Pharmaindustrie sowie Fortschritte in der chemischen Analytik und Synthese, einschließlich der Fähigkeit, Strukturformeln zunehmend präzise zu bestimmen, bezeichnet er hingegen als Entwicklungen, durch welche die genannte Wende nur „sekundiert und geprägt wurde“ (ebd.: 106). Aus einer Makroperspektive erlauben die Aspekte, die Friedrich in den Vordergrund stellt, eine brauchbare Periodisierung historischer Dynamiken; ein genauer Blick auf einzelne Fallbeispiele offenbart jedoch Abweichungen von diesem groben Muster.

Ein weniger lineares Modell der historischen Abfolge von Forschungsheuristiken entwirft Walsh (siehe Abschnitt 2.1.1): Sie postuliert drei aufeinanderfolgende Paradigmen, die freilich nebeneinander koexistieren können: „In Kuhn’s and Dosi’s analyses, an old paradigm is *replaced* by a new one [...]. In drug discovery, however, the synthetic paradigm never *replaced* the extractive one: they co-existed, side by side in the search processes of the drug firms“ (2004: 194). Ihre Beschreibung des *extractive paradigm* passt indes nur bedingt zu Ansätzen und Rahmenbedingungen, welche die zeitgenössische Naturstoffchemie prägen. Walsh scheint voraussetzen, dass Bestandteile von Biomaterialien weiterhin so verwendet werden, wie es seit dem 19. Jahrhundert üblich war – indem Extrakte untersucht und anschließend aktive Inhaltsstoffe gewonnen werden (vgl. ebd.: 193). Anbieter von reinen Naturstoffen, Fraktionsbibliotheken oder Kollektionen von Derivaten lassen sich kaum in ihr Modell einordnen. Zwar hebt sie hervor, dass sich teils Mischformen verschiedener Paradigmen herausgebildet hätten, u. a. bei der halbsynthetischen Abwandlung oder Herstellung von Naturstoffen (vgl. ebd.: 194). Lediglich anzunehmen, dass Paradigmen koexistieren und sich vermischen können, unterschätzt den

noch, wie systematisch und gezielt mindestens seit der Jahrtausendwende z. B. daran gearbeitet wird, strukturelle Merkmale von Naturstoffen als Ausgangspunkt für die Gestaltung synthetischer *libraries* zu nutzen. Fragestellungen, Ziele und praktische Probleme, die Walsh als typisch für das *synthetic paradigm* ansieht, prägen auch den Umgang mit Inhaltsstoffen von Lebewesen – mindestens ebenso sehr wie diejenigen, die Walshs Extraktionsparadigma kennzeichnen (vgl. ebd.: 193). Auf die Gegenwart und jüngere Vergangenheit übertragen läuft Walshs Modell Gefahr, die Differenzen zu überschätzen, die synthesechemische Ansätze von solchen trennen, die auf Naturstoffe zurückgreifen.

Abhilfe verspricht ein Begriff, der ausdrücklich erdacht wurde, um die Offenheit von Entwicklungspfaden zu erfassen – *drug trajectories*: Wie oben erläutert schlägt Gaudillière vor, die Flugbahnen von Arzneien oder Wirkstoffen nachzuvollziehen, ohne davon auszugehen, dass sich stets historische Wendepunkte oder trennscharf abgrenzbare Paradigmen ausmachen lassen (vgl. 2005b). Folgerichtig kritisiert er einige übliche Sichtweisen auf die Geschichte der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung im 20. Jahrhundert als verkürzt. Eine Vereinfachung stellt für ihn so die Annahme dar, dass neue Heilmittel fast ausnahmslos auf Kenntnissen zu den Molekülstrukturen neu entdeckter Substanzen basierten; eine Sichtweise, die er als *chemical model* bezeichnet. Er beanstandet, dass durch dieses Narrativ eine grobe Stoßrichtung, welche die Zielsetzungen vieler, doch nicht aller Pharmafirmen widerspiegle, verabsolutiert werde – von Isolierung bzw. Synthese über Strukturauflklärung und synthetische Bearbeitung zum *Screening*. Zwar werde dieser Weg häufig verfolgt, doch handelt es sich um ein Idealbild, welches keineswegs das gesamte Spektrum an Verfahren und Produkten abdeckt. Aus dem Blick gerate, was diesem Ideal nicht entspreche:

For instance, drugs have not always been chemicals for which purity, homogeneity, simplicity of composition, and specificity of use were considered important criteria. They were – and are – often products of, or preparations from, living organisms whose variability was not necessarily just a problem but could also be an asset of clinical importance (ebd.: 605).

Zusammenhänge zwischen *biologicals* und *chemicals* lassen sich mit Gaudillière nicht durchweg über Einzelfälle hinaus verallgemeinern: Es gelte, graduelle Unterschiede nicht zu absoluten Gegensätzen zu überhöhen; Übergänge seien mitunter fließend. Zugleich sollten Differenzen nicht eingeebnet werden, denn viele Entwicklungspfade wiesen Eigenheiten auf, die für

pflanzliche Arzneien bzw. solche mit definierten Einzelwirkstoffen typisch seien.³⁰

Es bleibt die Frage, ob das von Gaudillière in Bezug auf frühere Zeiten als vereinfachendes Zerrbild kritisierte Narrativ inzwischen angemessener ist, anders gesagt: Ob sich der Abgrund zwischen *biologicals* und *chemicals* in der jüngeren Vergangenheit nicht tatsächlich vertieft hat. Insofern die Dominanz des Hochdurchsatz-*Screenings* seit den 1990-er Jahren die Rahmenbedingungen zugunsten einfach handhabbarer Reinsubstanzen verschoben hat, liegt nahe, dass dies der Fall ist. Doch so sehr die Verfügbarkeit von Einzelverbindungen mit bekannter Molekülstruktur heute eine fast unhintergehbare Voraussetzung für die Wirkstoffentdeckung bildet: Dies sollte nicht im Sinne einer *von vornherein gegebenen* Differenz zwischen grundsätzlich verschiedenartigen Stoffen gedeutet werden. Gaudillières Einwände gegenüber linearen Narrativen in der Pharmaziegeschichte helfen vielmehr, das Augenmerk darauf zu richten, wie und in welchen Kontexten Bestandteile von Lebewesen bzw. synthetische Verbindungen zu Ressourcen für die Forschung *gemacht und als solche genutzt werden*. Mit wie viel Aufwand dies einhergeht, zeigt auch meine Fallstudie.

Die Vorherrschaft des *chemical model* in der Pharmaforschung ist somit nicht absolut und nur vor dem Hintergrund kontingenter historischer Dynamiken verständlich. Diverse Fallbeispiele verdeutlichen, wie flexibel WissenschaftlerInnen und Firmen – je nach Situation, Zielsetzung, Prämissen und verfügbaren Mitteln – in diversen Konstellationen unterschiedliche Ressourcen und Verfahren auf der Grundlage verschiedenster Biomaterialien nutzten (vgl. z. B. Schwerin u. a. 2013). Gaudillière unterstreicht dies in einem Beitrag zur Forschung an Steroidhormonen durch eine Gruppe um den Nobelpreisträger Adolf Butenandt am Kaiser Wilhelm Institut für Biochemie Ende der 1930-er Jahre. Butenandt arbeitete mit der Schering AG zusammen, um Steroidpräparate auf den Markt zu bringen, d. h. mit einem Pharmaunternehmen im engeren Sinne, nicht einer

30 „Biological drugs should not, however, be taken to mean the opposite of chemical drugs. Indeed, in many instances the transition between extracts and artificially synthesized, pure, compounds was smooth, the difference being a matter of time and place. Furthermore, the same preparations, such as penicillin, could in one setting be viewed (and handled) as a biological while in another context as a chemical. Although they might not reflect any essential differences, the material, scientific, medical, and legal trajectories of contemporary biological drugs nonetheless exhibit specific traits. Biologicals were often more complex, more difficult to handle, and less standardized than the chemical drugs“ (Gaudillière 2005b: 606).

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

Phytopharmaziefirma wie Madaus. Nichtsdestotrotz blieben die Steroide *biologicals*: Ihr molekularer Aufbau war geklärt, doch wurden sie dauerhaft aus enormen Mengen an männlichem Urin gewonnen, also aus hochgradig variablen biologischen Rohmaterialien, die Anlagen und spezialisierte Extraktionsverfahren im industriellen Maßstab erforderlich machten. Die Qualität und Verfügbarkeit der nötigen Ressourcen hing von Bedingungen ab, die wenig bis nichts mit synthesechemischen Kapazitäten und Molekülstrukturen zu tun hatten; es handelte sich um einen „preparative style of work“ (Gaudillière 2005a: 641). Steroide zu isolieren, erschien Schering sinnvoller, als daran zu arbeiten, reine Einzelverbindungen zu synthetisieren, was schlichtweg als zu teuer erachtet wurde (vgl. Gaudillière 2004: 175). Synthetische Verfahren kamen im Umgang im Steroiden gleichwohl zum Einsatz, um zu Forschungszwecken Derivate herzustellen oder Wirkstoffe ausgehend von im Urin enthaltenen Androgenen halbsynthetisch zu produzieren (vgl. Gaudillière 2005a: 621). Das Ideal der Vollsynthese blieb aus unternehmerischer Sicht präsent, doch wurde es nicht um jeden Preis angestrebt:

Within the pharmaceutical culture, synthesis remained the industrialist's dream for achieving cheaper and larger production. Choice between extraction and synthesis however remained a local affair depending upon available processes, cost assessments, and knowledge claims. [...] The biochemical utopia thus did not mean total synthesis, but the rational use of chemical reactions in order to transform naturally given steroids into more efficient or cheaper compounds. In other words, the aim would not be total synthesis, but systematic production of derivatives, and a rational use of partial synthesis (Gaudillière 2004: 175).

An dieser Konstellation hat sich bis in die Gegenwart wenig geändert, so sehr sich die synthesechemischen Fähigkeiten und dabei behilflichen Technologien verbessert haben mögen. Wenn eine Totalsynthese nicht möglich oder zu kostspielig ist, werden bis heute ähnliche Argumente abgewogen, obgleich Unternehmen inzwischen dazu neigen, sich rasch gegen Substanzen zu entscheiden, die nicht mit vertretbarem Aufwand synthetisierbar sind. Die Frage ist daher weniger, ob grundsätzliche Differenzen zwischen *biologicals* und *chemicals* bestehen und ob Wirkstoffe sich synthetisieren lassen oder isoliert werden müssen – sondern vielmehr, wie und unter welchen Bedingungen verfügbare Ressourcen erforscht, bearbeitet und vermarktet werden können. Was Gaudillière in Bezug auf *biologicals* betont, gilt für jegliche Art von Wirkstoffen: „The notion of biologics is [...] less a

problem of natural versus artificial ontology, than of socio-technical order“ (2013: 62). Nicht umsonst zählen heutzutage technische, sozioökonomische und regulatorische Rahmenbedingungen zu den Faktoren, die dazu geführt haben, dass sich das Spektrum gefragter Wirkstoffe weitgehend auf Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur verengt hat.

Ob Extrakte oder Reinsubstanzen als Ausgangspunkt der pharmazeutischen Forschung dienen, ist folglich nur eines unter mehreren Kriterien und determiniert keinesfalls alle weiteren Handlungsspielräume. Dies zeigt Gaudillières oben genannter Beitrag zur Phytopharmazie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts: Neben Madaus beschäftigt er sich mit dem französischen Unternehmen Dausse; dieses bevorzugte ebenso Extrakte gegenüber Einzelverbindungen, abgesehen davon unterschieden sich beide Firmen aber in vielerlei Hinsicht. Was Gaudillière anhand zweier Fallbeispiele als „culture of preparation“ beschreibt, ist noch besser im Plural zu verstehen – als Vielfalt an Ansätzen im Umgang mit Extrakten (2013: 70). Indes lässt der Gebrauch von Extrakten größere Spielräume zu als der reiner Naturstoffe. Diese stellen vergleichsweise stärker verarbeitete Ressourcen dar: Trennungsprozesse wurden bereits solange wiederholt, bis es nichts mehr zu trennen gibt, sofern Einzelverbindungen als Maßstab gelten. Trennungs- und Analyseverfahren oder Lösungsmittel auszuwählen, ist anschließend nicht mehr nötig. Insofern nehmen Reinsubstanzen nachgelagerten Akteuren Entscheidungs- und Auswahlprozesse ab; unter mehreren Optionen wählen zu *können*, heißt schließlich auch, Entscheidungen treffen zu *müssen*. Gerade in der Frühphase der Forschung kann dies unerwünscht sein. Daher entspricht es ausdrücklich den Absichten von Anbietern wie auch Käufern reiner Naturstoffe, übermäßige lokale oder methodische, sozusagen ‚firmenkulturelle‘ Besonderheiten zu vermeiden. Weit verbreitete *Screening*-Plattformen geben ebenso Standards vor und schränken für Substanzanbieter die Bandbreite potenziell rentabler Ansätze ein. Besser gesagt: Deren Vielfalt wird auf eine Weise reduziert, die durch die Industrialisierung von Testverfahren und die Asymmetrien zwischen verschiedenen Akteuren geprägt ist. Für kleine Firmen, die Inhaltsstoffe von Biomaterialien aufbereiten, bedeutet dies, dass sie – im Unterschied zu Phytopharmaziefirmen, die selbst an Endkunden verkauften – von den Präferenzen der Großindustrie abhängig sind. Wie oben erläutert: Eine gewisse Vielfalt an Produkten und Methoden wird von *Big Pharma* geschätzt, aber nur in dem Maße, in dem Substanzen mit Hochdurchsatztests kompatibel sind. Im derzeitigen Umfeld heißt das: Gefragt sind fast ausschließlich Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur. Ich will also nicht sagen, dass ‚kulturelle‘ Spezifika oder, vorsichtiger ausgedrückt, cha-

rakteristische Formen des Umgangs mit Biomaterialien und Wirkstoffen in der Pharmaforschung keine Rolle mehr spielen, seit Moleküle als epistemische Bezugspunkte und bevorzugte Interventionsebenen vorherrschen – die Naturstoffchemie ist ebenso wenig ‚kulturlos‘ wie der Gebrauch von Extrakten in der Phytopharmazie. Doch ist die Naturstoffchemie durch ihre Ausrichtung auf industrielle Testverfahren gekennzeichnet, was nur wenig Spielraum bezüglich der gefragten Produkte lässt. Abweichungen gibt es hauptsächlich im Hinblick darauf, welche Eigenschaften von Substanzen untersucht werden; dass Moleküle die Ebene bilden, auf der sämtliche Prozesse ansetzen, steht außer Frage.

Vor diesem Hintergrund wird klar, in welchem Maße die historischen Dynamiken, auf welche der Begriff der Molekularisierung Bezug nimmt, Begleiterscheinungen der Verbreitung industrieller Verfahren und Organisationsmodalitäten in der Forschung waren. Viele WissenschaftlerInnen wurden in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu *invisible industrialists* – zu Nutzern und Produzenten industriell fabrizierter Güter wie auch zu Forschungsmanagern (vgl. Gaudillière 2004: 171f.). Besonders ausgeprägt war dieser Trend in den Lebenswissenschaften, vor allem deshalb, weil neue Instrumente, die zuvor in der Physik und Chemie genutzt wurden, zunehmend Anklang in Biologie und Pharmakologie fanden (vgl. ebd.: 172). Hierdurch vervielfältigten und erweiterten sich die Möglichkeiten, Biomaterialien in ihre Bestandteile auf molekularer Ebene zu zerlegen und diese zu untersuchen, was wiederum Auswirkungen darauf hatte, welchen Forschungsfragen und Methoden Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Die Folgen dieser Entwicklung machten sich weit über den Bereich dessen, was als Molekularbiologie bekannt werden sollte, hinaus bemerkbar:

Molecularization is often viewed as synonymous with studies of genetic material, DNA, and protein synthesis. This is a narrow understanding of the postwar transformation, which equates molecular and molecular biology. More broadly viewed as a form of knowledge taking macromolecules and cellular chemical processes as fundamental levels of explanation and top targets of intervention, molecularization affected the biological as well as the medical sciences. The process dealt with small as well as large molecules, with hormones and antibiotics as well as insulin, hemoglobin, or DNA (ibd.: 171f.).

Auch jenseits der Molekularbiologie kann man somit von Molekularisierung und molekularem Reduktionismus sprechen. Das Unternehmen geht einem Mitarbeiter zufolge z. B. keinerlei molekularbiologischen Forschung nach (vgl. X1, 24.4.2014, P557); Moleküle als „fundamental levels

of explanation and top targets of intervention“ spielen gleichwohl eine grundlegende Rolle als Rahmen für sämtliche Verfahren und Ziele.

Wenn die Forschung zu Zusammenhängen auf molekularer Ebene sich mehr und mehr als industriell organisiertes Vorhaben herauskristallisiert hat, vermag nicht zu überraschen, dass die Art und Weise, *wie* dies geschieht, also wie Prozesse koordiniert werden und Akteure miteinander interagieren, weitreichende Auswirkungen hat. Vor diesem Hintergrund werden einige der Unstimmigkeiten erklärbar, die sich ergeben, wenn man versucht, die heutige kommerzielle Naturstoffchemie in Walshs Modell einzuordnen. Walsh nimmt an, dass Forschungsverfahren und -technologien sowie organisatorische und administrative Modalitäten zu „techno-economic paradigm[s]“ gekoppelt seien; dies werde vor allem dann sichtbar, wenn Veränderungen in beiden Bereichen zusammenfielen (vgl. 2004: 202). Derartige Konstellationen seien für die Pharmaindustrie charakteristisch; bezüglich der ersten beiden ihrer drei Paradigmen hebt sie folgende Aspekte hervor:

Extraction of alkaloids was bound up with the creation of pharmacies – new small firms to make and sell the active principles of medical plants. [...] One of the most important organizational changes that took place shortly before the synthetic paradigm began to appear was the establishment of the in-house research laboratory in the German dyestuffs industry. [...] The synthetic paradigm in *drug discovery* was, therefore, inextricably linked to one of the most important *organizational* innovations of the century, the in-house research laboratory, which revolutionized the way in which firms competed and changed their technological bases, and made innovation a much more firm-specific and cumulative process (ebd.: 201f.).

Was Technologien, Fragestellungen und Methoden anbelangt, sind in der Naturstoffchemie inzwischen Elemente von Walshs erstem und zweitem Paradigma miteinander verschmolzen. In organisatorischer Hinsicht überwiegen indes Ähnlichkeiten zu dem, was Walsh als „molecular design paradigm“ bezeichnet, einem dritten Paradigma, das sie in den Jahrzehnten seit etwa 1980 verortet (vgl. ebd.: 194ff.). Im Fall spezialisierter Naturstoffanbieter überlagern und vermischen sich alle drei ihrer Paradigmen.

Ist dies der Fall, bleibt die Frage, wie Walsh zu der Annahme kommt, das derzeitige Paradigma sei durch das Zusammentreffen von *molecular design* und *network firms* geprägt (vgl. ebd.). Wie sich Organisationsstrukturen der Pharmaindustrie im Laufe der vergangenen Jahrzehnte zu netzwerkartigen Beziehungsgeflechten gewandelt haben, analysiert Walsh prä-

zise; in mehreren Tabellen zeichnet sie ganze Sequenzen von Ausgründungen, Beteiligungen und Übernahmen nach (vgl. ebd.: 207ff.). Deren Korrelationen zu bestimmten Forschungsmethodologien und Technologien arbeitet sie aber nur bedingt überzeugend heraus: Unter *molecular design* fasst Walsh sämtliche Verfahren zusammen, die seit den 1980-er Jahren unter den Rubriken *biotechnology* und *information and communications technologies* propagiert und entwickelt wurden (vgl. ebd.: 195ff.). Automatisierte Synthese- und Testprozeduren wie die kombinatorische Chemie und das *High-Throughput-Screening*, die sie diesem Paradigma zuordnet, sind nur vor dem Hintergrund dieser technologischen Neuerungen denkbar; sie sind *per definitionem* computergestützt und auf ausreichende Rechenkapazitäten angewiesen. Allerdings werden sie üblicherweise nicht zu den Ansätzen gezählt, auf die mit dem Stichwort des Design Bezug genommen wird – ganz im Gegenteil: Von *rational design* bzw. rationalem Wirkstoffdesign wird dann gesprochen, wenn Wirkstoffe „auf der Basis von Wissen über das Zielmolekül gezielt entworfen werden“ (Adam 2008: 50). Rationales Wirkstoffdesign setzt Vorwissen voraus und geht auf Fortschritte in der Biochemie und Molekularbiologie seit den 1970-er Jahren zurück (vgl. ebd.); insofern liegt Walsh richtig. Doch bilden Hochdurchsatztests und *Combinchem* in epistemologischer Hinsicht eher eine *Abwendung* von rationalen Vorgehensweisen als deren Intensivierung (siehe Abschnitt 2.4). Sie zählen zu den zufallsbasierten Suchstrategien, die in den Vordergrund traten, nachdem das rationale Wirkstoffdesign die zunächst geweckten Erwartungen nicht erfüllen konnte; es handelt sich um grundverschiedene Ansatzpunkte (vgl. ebd.: 52ff.). Walsh überschätzt demnach Reichweite wie Bedeutung von Verfahren, die im engeren Sinne einem Design-Paradigma zugerechnet werden können. Die Spannung zwischen zufallsbasierten und rationalen Strategien erwähnt sie beiläufig, löst sie jedoch umgehend wieder auf, indem sie eine Konvergenz beider Vorgehensweisen in der heutigen Pharmaforschung unterstellt (vgl. Walsh 2004: 197). Im Vergleich zu Forschungspraktiken, die für die organische Chemie typisch waren und Walsh zufolge das synthetische Paradigma prägten, stand seit Ende der 1970-er Jahre ein ganzes Set an neuartigen Aspekten im Vordergrund: Neue Fertigkeiten, Instrumente, Produktionsmethoden, Rohmaterialien, Probleme sowie Lösungsansätze (vgl. ebd.). Doch hatte all dies nicht in erster Linie mit *designspezifischen* Anforderungen und Möglichkeiten zu tun.

Es mag sein, dass Walsh lediglich eine unglückliche Bezeichnung für ihr drittes Paradigma gewählt hat; in diesem Fall wäre es unangemessen, *molecular design* mit rationalem Wirkstoffdesign gleichzusetzen und ihre Einführung gegenwärtiger Forschungspraktiken auf diesen spezifischen An-

satz zu kritisieren. Völlig unberechtigt scheint der Kritikpunkt aber nicht zu sein. Bedeutsam ist gerade, dass eine netzwerkartige Organisationsstruktur sich in der *gesamten* Pharmaindustrie durchgesetzt hat und für kleine Firmen die Umstände prägt, unter denen sie ihre Produkte anbieten können – unabhängig davon, ob sie auf Extrakte, Naturstoffe, kombinatorische Bibliotheken oder rational entworfene Wirkstoffe setzen. „Distributed Innovation Processes“ (ebd.: 209) gab und gibt es diesseits wie jenseits von *molecular design*.

Die Organisationsstruktur der Pharmaindustrie führt folglich dazu, dass Ansätze und Produkte zahlreicher Anbieter verschiedener Ressourcen für die Forschung ständig verglichen werden. Einen wichtigen Bezugspunkt hierfür bilden Merkmale, die mit dem molekularen Aufbau von Wirkstoffen, Rezeptoren, Enzymen und sonstigen Bestandteilen von Lebewesen zu tun haben. Aus dem Blickwinkel der Vergleichbarkeit finden sich Moleküle im Zentrum diverser heterogener Konstellationen. Um Moleküle herum werden Beziehungen ausgehandelt, ein Vorgang, den die WissenschaftshistorikerInnen Soraya de Chadarevian und Harmke Kamminga als „Molekularisierung“ bezeichnen. In ihrer Einleitung zu einem Sammelband, der sich der Molekularisierung in Biologie und Medizin widmet, definieren sie den Begriff wie folgt:

The identification, production, circulation and uses of molecules in biological research and in the explanation and treatment of diseases created new links between the laboratory, the clinic and industry. We introduce the term „molecularization“ to describe the creation and transformation of these alliances. [...] [W]e use molecularization to refer to practices centred on molecules, and focus on the interactions between different social groups in the creation and transformation of these practices (1998: 1f.).

Molekularisierung als prozesshaftes Geschehen zu deuten, durch das Zusammenhänge vermittelt, gefestigt und verschoben werden, hilft nicht nur bei der Analyse historischer Entwicklungen. Auf zeitgenössische Fallbeispiele übertragen schärft der Begriff den Blick dafür, wie grundlegend solche Dynamiken die Pharmaindustrie weiterhin prägen. Nicht umsonst kann die obige Definition beinahe so gelesen werden, dass sie als vage Umschreibung der Leistungen des Naturstoffunternehmens erscheint: Als Prozess, durch den Eigenschaften von Biomaterialien, Wirkstoffen und Zielstrukturen auf die molekulare Ebene übersetzt und zum Gegenstand von Forschungsprojekten und geschäftlichen Transaktionen werden.

Vor diesem Hintergrund erscheint das von Walsh postulierte *molecular design*-Paradigma in anderem Licht. Walsh betont insbesondere den Aspekt des Designs von Wirkstoffen; betrachtet man ausgehend von ihren Überlegungen, in welchem Kontext über spezifische Sets von Molekülen Beziehungen konstituiert werden, ist ihr Hinweis auf die Verknüpfung von Forschungspraktiken und Organisationsstrukturen indes höchst aufschlussreich. Wie und mithilfe welcher Ressourcen Zusammenhänge zwischen Akteuren etabliert, aufrechterhalten oder verändert werden, wirkt sich auf Arbeits- und Wertschöpfungsbedingungen aus; erst recht in einer Industrie, die netzwerkartig aufgebaut ist und in der Test- und Entwicklungsprozesse oft über mehrere Firmen verteilt sind. So finden sich Naturstoffanbieter nicht zuletzt aufgrund von *Screening*-Verfahren, die einen hohen Durchsatz priorisieren, in einer Lage, die ihre Handlungsspielräume einengt; da sie von der Nachfrage großer Pharmaunternehmen abhängen, sind sie gezwungen, ihre Produkte an die gebräuchlichen Testsysteme anzupassen. Der Begriff der Molekularisierung stellt mithin nicht auf vermeintlich feste Eigenschaften bestimmter Materialien ab; vielmehr rückt er Beziehungen und Praktiken in den Vordergrund (vgl. de Chadarevian und Kamminga 1998: 2). Auf welche Charakteristika von Molekülen Bezug genommen wird und wie Zusammenhänge zwischen Akteuren konstituiert werden, ist dabei eine zentrale Frage. Welche Produkte eine Firma anbietet und woraus sie diese herstellt, ist nicht *per se* entscheidend, sondern gewinnt in konkreten Praktiken an Bedeutung. Diese Sichtweise ähnelt Gaudillières Vorschlag, spezifische *drug trajectories* zu untersuchen, ohne Differenzen zwischen *biologicals* und *chemicals* zu verabsolutieren.

Doch inwiefern lässt sich im Hinblick auf die Naturstoffchemie von molekulearem Reduktionismus sprechen, wenn Abgrenzungen verschwimmen und nicht ausschließlich auf die genutzten Materialien fokussiert wird? Dies mag widersprüchlich erscheinen; allerdings sind gerade fließende Übergänge und offene Möglichkeitsspektren besser nachvollzuziehen, wenn sie prozesshaft verstanden werden, also mit Blick auf die Zirkulation, Umwandlung und Verwertung spezifischer Materialien und Daten in konkreten Zusammenhängen. Anders gesagt: Lebens- und Krankheitsphänomene, insbesondere die Wirkungen der Bestandteile von Pflanzen oder Mikroorganismen, systematisch auf Interaktionen zwischen Molekülen engzuführen, ist ein Reduktionsvorgang, der als Spielart der Molekularisierung gedeutet werden kann. Über epistemologische Prämissen und anderweitige Überzeugungen hinaus, welche allgemein für Biomedizin und Chemie charakteristisch sind, beruht dieser Reduktionsprozess auf einer elaborierten Verflechtung wiederholt vollzogener Praktiken; immer wie-

der wird ausgewählt, aufgetrennt, gemessen und identifiziert (siehe Abschnitt 3.3.2). Falls diese Aussage nicht zu weit geht: Reduktionistische Praktiken gerinnen so zum Kern von Geschäftsmodellen und einer ganzen industriellen Nische. Um Reduktionismus handelt es sich, insofern großer Aufwand betrieben wird, um die Diversität biologischer Materialien – in all ihrer Vielfalt, die auf Lebensvorgänge und wandelbare ökologische Zusammenhänge zurückgeht – zu überwinden und sie auf jene Bestandteile zu verdichten, die sich am leichtesten standardisieren lassen und der pharmazeutischen Forschung als Bezugspunkte dienen: Einzelsubstanzen mit definierter Molekülstruktur. Auf diese Ebene überführt wird Diversität sehr geschätzt und kann in Form einzelner Naturstoffe oder ganzer Sammlungen als Ware vermarktet werden. Molekularer Reduktionismus resultiert hier aus industriell organisierten Reduktionsvorgängen: Analyse- und Produktionsschritte, welche darauf abzielen, unerwünschte Eigenschaften von Biomaterialien, vor allem ihre schwer handhabbare Komplexität und Variabilität, abzustreifen. Lebewesen auf der einen Seite und isolierte Reinsubstanzen auf der anderen stellen aus diesem Blickwinkel verschiedene Pole eines Molekularisierungsprozesses dar, doch nicht von vornherein gegensätzliche Ressourcen. Losgelöst von anderen Akteuren, insbesondere Kunden aus dem Pharmabereich, ist die Dynamik dieses Prozesses nicht verständlich. Erst durch die entsprechenden Beziehungsgeflechte werden Firmen zu dem, was sie sind, und als Akteure konstituiert. Angebot, Nachfrage, Anforderungen der Testsysteme, von vielerlei Zufällen beeinflusste Resultate von Forschungsprojekten und andere mal stabile, mal schwankende Faktoren – all dies lässt die Beteiligten nicht unverändert zurück.

Wie sind Denk- und Handlungsmuster, die auf einen molekularen Reduktionismus hindeuten, beschaffen? Strasser benennt einige typische Annahmen reduktionistischer Erklärungs- und Referenzsysteme in der Biomedizin. Er beruft sich auf den Wissenschaftsphilosophen Michael Ruse, um dreierlei Arten reduktionistischer Aussagen zu unterscheiden:

- [A]dvocates of reductionism can make at least three distinct claims:
- a) an ontological claim: the whole *is* nothing more than the sum of the parts;
 - b) an epistemological claim: the whole is best *explained* by referring to the parts;
 - c) a methodological claim: the whole is best *studied* by exploring the parts (2014: 20).

Welcher Status auch für reduktionistische Behauptungen beansprucht wird – stets drehen sich die Argumente um Beziehungen zwischen dem

Ganzen und dessen Bestandteilen, wobei letzteren eine zentrale Rolle beigemessen wird. In den Lebenswissenschaften gehe damit eine Fokussierung auf Moleküle und ihre Bedeutung für Gesundheit und Krankheit einher (vgl. ebd.). Auf einzelne Moleküle als bevorzugte pharmakologische Interventionsebene zu setzen, ist freilich nur sinnvoll, wenn man voraussetzt, dass sich stabile Krankheitsentitäten identifizieren lassen, die über pathogene Mechanismen an spezifischen Targets modelliert werden können. Den Hintergrund der Fokussierung auf Einzelwirkstoffe bildet eine Prämisse, die der Medizinhistoriker Charles Rosenberg als „rigid one disease, one mechanism, one trajectory way of thinking“ bezeichnet (Silverman und Rosenberg 2013: 366).³¹ Insofern ist es plausibel, die Annahme eines auf molekularer Ebene verorteten Zusammenhangs zwischen spezifischen Störungen, Heilmitteln und pathologischen Mechanismen unter Berufung auf Ludwig Flecks Begriff des Denkstils als durch materielle, theoretische und semiotische Verbindungen geprägte *specificity triad* zu beschreiben (vgl. Mulinari 2014: 4ff.).

Um Strassers Kategorisierung aufzugreifen: Zumindest in epistemologischer und methodologischer Hinsicht ist die pharmazeutische Wirkstoffforschung in allen ihren Zweigen reduktionistisch. Deren „[g]emeinsamer Ausgangspunkt ist zunächst ein biochemisches Verständnis derjenigen Lebensfunktionen, die bei einer Krankheit gestört werden, sowie der kausalen Struktur der Krankheitsstörung“ (Schummer 2004: 634). Über die Modellierung des „für die Krankheit entscheidenden molekularen Prozesses“ und die Suche nach der „molekularen Komponente (dem Target), über deren gezielte Blockierung oder Aktivierung man den pathologischen Prozeß

31 Diese Denkweise verweist laut Strasser auf den Universalismus der modernen Biomedizin (vgl. 2014: 19): Spätestens, seit im 19. Jahrhundert die Bakteriologie bestimmte Krankheitsbilder mit der Präsenz spezifischer Erreger in Verbindung brachte, sei zunehmend der Anspruch auf universelle Gültigkeit der auf diese Weise kategorisierten Erkrankungen und biologischen Mechanismen erhoben worden. Die Entstehung der historisch alles andere als selbstverständlichen Konzeption jenseits aller Einzelfälle existierender Krankheitsentitäten beschreibt Rosenberg als „the emergence of the idea of disease specificity, the assumption that disease was not an idiosyncratic individual response to a variety of circumstances – as it was generally thought of two centuries ago – but instead an assortment of specific entities that could be conceived of as existing outside their manifestation in any particular individual, that diseases could and should be thought of as ontologically real things. This constituted a fundamental shift in Western thought“ (Silverman und Rosenberg 2013: 362). In einem inzwischen zu einem Klassiker gewordenen Aufsatz erläutert Rosenberg diese „Specificity Revolution“ unter dem Titel „The Tyranny of Diagnosis“ (2002: 240).

unterbinden kann“, erfolgt dann ein *Screening* auf Wirkstoffe, „die mit dem Target-Molekül auf molekularer Ebene in gewünschter Weise in Wechselwirkung treten können“ (ebd.). Das Unternehmen überlässt die Auswahl von Targets meist seinen Kunden und beschränkt sich darauf, Naturstoffe zu isolieren, ihre Molekülstruktur zu bestimmen und sie zum Verkauf anzubieten. Es geht den Prozess gewissermaßen von der anderen Seite her an: von derjenigen der zur Verfügung stehenden Substanzen. Doch dieser Ansatz führt Lebensfunktionen ebenso auf molekulare und biochemische Zusammenhänge zurück; ob Tests intern oder durch Kunden erfolgen und in welcher Reihenfolge dies geschieht, ist kaum von Belang. Die Prämisse, dass durch ihre Molekülstruktur definierte Substanzen an Targets, die ebenso durch ihren molekularen Aufbau charakterisiert sind, spezifische Effekte auslösen, hat auch in diesem Fall Bestand, selbst dann, wenn die für eine Wirkung verantwortlichen molekularen Mechanismen noch unbekannt sind.

Mit ontologischen Fragen hielten sich meine GesprächspartnerInnen indes höchstens am Rande auf, wie wohl die meisten praktisch tätigen Naturstoffchemiker. Äußerungen, die sich in Strassers Terminologie als epistemologischen oder methodologischen Reduktionismus einordnen ließen, hörte ich dafür regelmäßig, z. B. wenn es um Wirkungen von Substanzen ging. Darüber hinaus könnte man von prozessbedingtem Reduktionismus sprechen: Obgleich bekannt ist, dass nicht alle Aktivitäten von Extrakten auf Einzelverbindungen zurückgeführt werden können, werden Reinsubstanzen systematisch bevorzugt. Das Ganze mag mehr sein als die Summe seiner Teile; dennoch überwiegen aus Sicht der Akteure die Vorzüge aus Biomaterialien herausgelöster Inhaltsstoffe alle Nachteile, trotz des Verlusts etwaiger Matrixeffekte. Dies liegt weniger an ontologischen Prämissen, sondern daran, wie industrielle Test- und Forschungsverfahren organisiert sind. Reduktionistische Annahmen werden nicht zuletzt dann relevant, wenn sie in Standardprozessen implementiert sind und sich in Praxiszusammenhängen niederschlagen, welche die Präferenzen von Kunden widerspiegeln.

Überlegungen der Wissenschaftsphilosophen Alexander Powell und John Dupré zum Verhältnis von Molekülen und Lebewesen in der Systembiologie helfen, dieser Spannung zwischen Komplexität und Reduktion auf den Grund zu gehen. Die Autoren betonen, es sei vorschnell, von Reduktionismus zu sprechen, wenn man sich lediglich auf die Möglichkeit beruft, aus Zellen diskrete Einzelbestandteile zu gewinnen:

In a superficial sense the isolation of the molecular components of living systems, and their characterisation as independent entities, might

be said to be methodologically reductionist. But that such isolation and analysis is possible at all is just a reflection of the fact that cells do, it turns out, contain relatively stable, relatively discrete functional units at the molecular scale – up to a point. Hence sometimes it can make sense to seek explanations in terms of the properties of components. This does not mean that we must grant room for any systematic epistemological reductionism, however (2009: 62).

Diese Aussage auf die Naturstoffchemie zu übertragen, bereitet keine Schwierigkeiten. Chemische Verbindungen lassen sich sogar leichter als Zellbestandteile höherer Ordnung – z. B. Organelle wie Mitochondrien oder Zellkerne, die mit *discrete functional units* gemeint sind – herauslösen und aufbewahren. Naturstoffe zu isolieren, gehört schließlich seit dem 19. Jahrhundert zu den üblichen Vorgehensweisen der organischen Chemie.

Angesichts dessen ist nicht zu übersehen, dass mancherlei vordergründig neuartige Umgangsweisen mit Bestandteilen von Organismen eine längere Vorgeschichte haben, als in der zeitgenössischen Theoriebildung oft unterstellt wird. So begründet der Soziologe Nikolas Rose seine Rede von einer „new molecular ontology of life“ wie folgt: „Vitality can now be decomposed, stabilized, frozen, banked, stored, commoditized, accumulated, exchanged, traded across time, across space, across organs and species, across diverse contexts and enterprises“ (2007a: 3). Doch sind die Möglichkeiten, die sich aus der praktisch umgesetzten Reduktion von Lebewesen auf die molekulare Zusammensetzung einiger ihrer Bestandteile ergeben, in der Chemie und der Pharmaforschung seit Langem bekannt und werden beinahe ebenso lange schon intensiv genutzt. Die Einsicht, *dass* sich dem Ganzen Teile entnehmen lassen und diese in isolierter Form Eigenschaften zeigen können, die nicht zutage treten, solange sie in ein größeres Ganzes eingebunden sind, ist vergleichsweise banal. Die Frage ist, *wie* konkrete Reduktionsprozesse ablaufen – welche Art von Objekten mit welchen Zielen und in welchem Kontext worauf reduziert wird und was dies zur Folge hat.³² Diesbezüglich lassen sich teils ausgeprägte Diskontinuitä-

32 Ein analoges Argument findet sich in einer Studie zu den Ursachen des Rückgangs der Produktivität der Arzneimittelforschung. In Bezug auf den Reduktionismus, der Target-basierten Testverfahren inhärent ist, heißt es dort: „The first wave of industrialized target-based drug discovery has been, in many respects, the embodiment of such reductionism. The problem is not necessarily reductionism itself. Rather, it may be that good reductionist models have been difficult to produce, identify, and implement, so there has been a tendency to use bad ones instead“ (Scannell und Bosley 2016: 14).

ten zu früheren Vorgehensweisen bei der Nutzung von Biomaterialien und Lebensvorgängen ausmachen; insofern liegt Rose richtig mit der Annahme, dass sich Handlungsspielräume verschoben haben.

Neben den Diskontinuitäten, auf die Rose abstellt, sollten Kontinuitäten im Umgang mit den Bestandteilen von Biomaterialien nicht aus dem Blick geraten. In der Fokussierung auf deren Reinheit spiegeln sich reduktionistische Sichtweisen seit Langem im Arbeitsalltag der Chemie wider. Molekularisierungsprozesse haben nicht nur die Molekularbiologie und Genomik geprägt, sondern Jahrzehnte zuvor schon die Arzneimittelforschung, für welche die Chemie ein zentraler Bezugspunkt war. Um diesem Punkt mehr historisches Gewicht zu verleihen: Der Wissenschaftshistoriker Leo Slater arbeitet die Genese der Verknüpfung zwischen Chemie und Annahmen zum Aufbau von Organismen in einem Beitrag heraus, der sich exemplarisch mit der Entwicklung synthetischer Malaria-Heilmittel im frühen 20. Jahrhundert beschäftigt. Mit einer treffenden Formulierung spricht er darin von „the conceptualization of living things as profoundly chemical in their fundamental constituents“ (2008: 288). Er zeigt am Beispiel der Forschungen von Paul Ehrlich zur Funktionsweise von Wirkstoffen, wie sich neue Interventions- und Repräsentationsspielräume schaffen ließen, indem biomedizinische und biologische Zusammenhänge in praktischer wie theoretischer Hinsicht zu chemischen gemacht wurden (vgl. ebd.: 305). Slater zufolge gelang dies durch die Erkundung der Passgenauigkeit und Spezifität von Molekülen, oft ohne detailliertes Wissen um Wirkmechanismen (vgl. ebd.: 307). Ob *fit* und *specificity* tatsächlich die zentralen Ansatzpunkte waren, mag dahingestellt bleiben. Ausschlaggebend ist, dass diesbezügliche Debatten in einem Terrain stattfanden, dessen Grenzen durch Konzepte, Analyseverfahren und Interventionsformen abgesteckt wurden, welche durch die Chemie geprägt waren; Diskussionen drehten sich u. a. um Bindungskräfte von Wirkstoffen an Rezeptoren, deren Aufbau auf molekularer Ebene ermittelt wurde (vgl. ebd.: 305ff.). Der Anwendungsbezug der Chemie bedingt zudem, dass neben den Begriffen, Instrumenten und Theorien, mit welchen sich Slater hauptsächlich beschäftigt, auch der Industrie entlehnte Organisationsprinzipien Einzug in Biologie und Medizin hielten (vgl. ebd.: 308).

Die in pragmatischem und methodologischem Sinne reduktionistische Ausrichtung spezialisierter Anbieter auf reine Naturstoffe mit definierter Molekülstruktur hängt insofern mit dem disziplinären Selbstverständnis der Chemie zusammen. Nicht umsonst sieht die Wissenschaftshistorikerin Bernadette Bensaude-Vincent den im Umgang mit natürlichen Ressourcen historisch wirkmächtigen ‚Denkstil der Chemiker‘ durch eine Maxime ge-

kennzeichnet, die Naturstoffanbietern als Leitbild dienen könnte: „Making things and rendering them pure as artefacts is the chemist’s approach to nature“ (2009: 371). Historiografische und philosophische Debatten zu Realitätsverständnissen und Substanzbegriffen der Chemie stehen hier nicht im Vordergrund.³³ Bedenkt man, wie klar einige Ansätze heutiger Naturstofffirmen an Darstellungen des Denkstils der Chemie erinnern, erübrigt es sich, so hoffe ich, genauer auf dessen abstrakte Hintergründe einzugehen. Es ist daher aufschlussreich, die Nische spezialisierter Anbieter in Bezug auf handlungsleitende Traditionen zu betrachten, welche die Chemie seit Langem prägen. Wie die Reinheit und Identität von Naturstoffen definiert und bestimmt wird, hat auch mit Prämissen und Kontexten chemischer Praktiken zu tun, nicht nur mit Erwartungen seitens der Pharmaindustrie.

Dass die Chemie neben der Arzneimittelforschung *das* entscheidende Referenzsystem für Naturstoffanbieter bildet, steht außer Frage. Dafür spricht nicht nur, dass der akademische Hintergrund der meisten MitarbeiterInnen des Unternehmens in der Chemie liegt und die Naturstoffforschung als Teildisziplin der Chemie gilt. Neben Selbsteinschätzungen, in denen die Naturstoffchemie – oft ein Synonym für „Naturstoffforschung“ – an erster Stelle genannt wird,³⁴ zeigt sich dies daran, wie das Unternehmen strukturiert ist. Abgesehen von Abteilungen, die für allgemeine geschäftliche Angelegenheiten (z. B. finanzielle oder buchhalterische Aufgaben) zuständig sind oder sich, wie es intern heißt, mit der „Biologie“ (darunter fallen die Mikrobiologie und die Forschung zur Bioaktivität von Wirkstoffen) beschäftigen, entspricht die Unterteilung der übrigen Bereiche typischen Arbeitsschritten der Naturstoffchemie. Auf einer Liste, die ich anfangs erhielt, waren die Tätigkeitsfelder mitsamt den Beschäftigten sogar in der passenden Reihenfolge aufgeführt: Auf Spezialaufgaben wie Pflanzenbeschaffung und Fermentation von Mikroorganismen folgten Extraktion, Trennung, Feintrennung, Isolierung, Analytik und Strukturauf-

33 Siehe dazu u. a. Bensaude-Vincent (2008, 2011), Chang (2011), Hahn und Soentgen (2011), Klein (2012), Schummer (2008), Soentgen (2008) und den von Ruthenberg und van Brakel herausgegebenen Sammelband mit dem Titel *Stuff. The Nature of Chemical Substances*, in dem einige dieser Beiträge erschienen sind.

34 Auf die Frage, welcher Disziplin er das Unternehmen zuordnen würde, antwortete der Leiter der Forschungsabteilung wie folgt: „Naturstoffchemie machen wir auf jeden Fall, pharmazeutische F&E auch, aber vor allem, wenn es um die Weiterentwicklung von aktiven Hits geht und nicht bei der reinen Substanzproduktion. Molekularbiologie machen wir gar nicht, die Biodiversität spielt keine wirkliche Rolle – höchstens auf Marketing-Folien“ (X1, 24.4.2014, P557).

klärung; ferner waren die Synthese und die Konfektionierung von Substanzen verzeichnet. Manche MitarbeiterInnen waren bestimmten Verfahren zugeordnet, z. B. der Hochleistungsflüssigchromatografie (abgekürzt als HPLC) oder der Kernspinresonanzspektroskopie (abgekürzt als NMR, für *Nuclear Magnetic Resonance-Spektroskopie*).

Inwiefern sind in diesem Zusammenhang Traditionen und Prämissen der Chemie relevant und woran wird dies sichtbar? Der Wissenschaftshistoriker Jonathan Simon zeigt, dass Konzepte von Reinheit und Identität von Substanzen in früheren Jahrhunderten nicht zuletzt damit zu tun hatten, was überhaupt als feinste Analyseeinheit feststellbar war und wie danach gesucht wurde. Er beruft sich hierfür auf den Wissenschaftshistoriker Gaston Bachelard und dessen Vorstellung eines fabrikartigen Labors: Bachelard habe den Begriff „factory-laboratory (*usine-laboratoire*)“ geprägt, um sich von der Wissenschaftsphilosophie seiner Zeit abzusetzen (2012: 86). Dieser hielt er vor, homogene reine Stoffe fälschlicherweise für etwas Natürliches zu halten; Bachelard hingegen betonte, dass Reinheit, ob in Bezug auf Elemente oder Substanzen, in der Chemie das Resultat wissenschaftlich-technischer Interventionen sei und einen beträchtlichen Arbeitsaufwand voraussetze (vgl. ebd.: 88f.). Simon erläutert dies anhand von Lavoisiers Definition chemischer Elemente als letzter zugänglicher Analyseebene; eine pragmatische, vorläufige Bestimmung, die von den verfügbaren Technologien abhing. Was als rein gilt, sei folglich eher eine materielle als eine begriffliche Frage (vgl. ebd.: 88ff.). Ein weiterer Aspekt, den Simon hervorhebt, betrifft den sozialen Charakter von Reinigungsprozessen, die kaum von einer einzelnen Person zu bewältigen seien und daher, in Bachelards Worten, industriellen Produktionslinien ähneln (vgl. ebd.). Die Chemie sei oft auf industrielle Verfahren angewiesen und auf eine erfolgreiche Anwendung ausgerichtet – in der Arbeit mit konkreten Materialien:

Industrial production involves chemistry, but an applied practical chemistry that relies on the manipulation of materials in a way sanctioned by empirical success rather than theoretical a priori. [...] What differentiates chemistry from other sciences is that it is harder to put aside the material and practical in favour of the theoretical [...], as the material conditions of transforming matter always return (ebd.: 94f.).

Wenn man Simon folgt und im Anschluss an Bachelard die Chemie nicht von theoretischen Erwägungen ausgehend in den Blick nimmt, sondern „from the messy end of chemical practice“ (ebd.: 96), stellt sich die Frage, was in den Praktiken, um die es geht, im Vordergrund steht. Dreht sich weiterhin alles um die Abwandlung bestimmter Stoffe oder heutzutage

ebenso sehr darum, auf Papier und Bildschirmen Inskriptionen zu produzieren und zu verarbeiten? Schließlich hat sich, wie die Wissenschaftshistorikerin Ursula Klein unterstreicht, der Arbeitsalltag in der Chemie im Laufe der vergangenen Jahrzehnte deutlich verändert. Während in der klassischen Epoche – grob gesagt, vom 18. Jahrhundert bis Anfang des 20. Jahrhunderts – Tätigkeiten im Labor einen Großteil der Zeit einnahmen und vor allem Reaktionen von Substanzen experimentell untersucht wurden, haben sich inzwischen Modellierungen, Simulationen und Berechnungen am Computer als so bedeutsame wie zeitaufwendige Praktiken etabliert (vgl. 2012: 9f.). Die typischen Endprodukte chemischer Studien haben ebenso gewandelt; an die Stelle von bzw. neben Reaktionsprodukten, also Substanzen, welche das interpretationsbedürftige Resultat klassischer Experimente bildeten, traten zunehmend Inskriptionen, z. B. Zahlen oder Diagramme (vgl. ebd.: 11). Insofern ab Mitte des 20. Jahrhunderts klassische chemische Methoden zunehmend durch physikalische Messverfahren verdrängt wurden und ein neues Arsenal an Instrumenten Einzug hielt, gewannen zudem neue Arten von Daten an Bedeutung, z. B. solche zur Korrelation von *Peaks* in Spektren mit bestimmten Molekülgruppen (vgl. Reinhardt 2006a: 209). Der Wissenschaftshistoriker Carsten Reinhardt spricht angesichts des Ausmaßes dieses Wandels der experimentellen Arbeitsweise der Chemie gar von „the new, physical mode of chemistry“ (ebd.). Allerdings sei dieser „new experimental style“ eng genug mit der etablierten Kultur chemischen Arbeitens verknüpft geblieben, um in deren Kontext als lohnenswerter Ansatzpunkt zu gelten (vgl. ebd.: 234). Zugleich habe sich die Chemie, so Klein und Reinhardt, in eine Vielzahl von Subdisziplinen aufgespalten (vgl. 2014: ix). Aller Ausdifferenzierung zum Trotz und ungeachtet der Fokussierung auf Daten als *Output* der Verfahren, die sich im Zuge dieser „so-called ‚instrumental revolution‘“ durchsetzten (ebd.), habe sich die grundlegende Ausrichtung der Chemie freilich nicht radikal verändert:

[C]hemistry is not merely an epistemic activity engendering data and knowledge, but also a materially intervening, productive enterprise changing nature, technology and society. [...] Notwithstanding the manifold historical discontinuities in chemists' instruments, experimental techniques, methods of representation, concepts, and even ontologies, we propose that there is indeed also a shared perspective or a fixed point of reference over time: the realm of concrete material substances and their reactions (ebd.: ixf.)

Kontinuitäten und Diskontinuitäten chemischer Arbeitsweisen haben mit deren typischem Anwendungsbezug zu tun. Wenn – neue oder althergebrachte – Verfahren in der Chemie meist produktive Interventionen darstellen, ist entscheidend, wie diese organisiert sind und welche Spielräume sie eröffnen. Lediglich festzustellen, dass der *Output* von Trennungs- und Reinigungsprozessen Inskriptionen wie auch Substanzen umfasst, ist banal. Ebenso sehr beeinflusst Möglichkeiten der Wertschöpfung, wie beide Seiten artikuliert werden: Welche Daten werden z. B. zu isolierten Naturstoffen ermittelt und welche davon werden offengelegt? Und mit welchem Durchsatz, wie zuverlässig und zu welchen Kosten werden Resultate in einer bestimmten Form generiert? Wie Technologien im Alltag die Arbeitsteilung erleichtern, Abläufe beschleunigen und zur Ausdifferenzierung möglicher Geschäftsfelder beitragen, ist nicht weniger wichtig als konzeptuelle Fragen, wenn es darum geht, die Folgen des Siegeszugs physikalischer Methoden in die Chemie zu beurteilen.

An der Bedeutung der Chromatografie und der NMR-Spektroskopie für dasjenige, was isoliert wird, lässt sich dies veranschaulichen. Denn abgesehen von praktischen Fragen, welche die Genauigkeit und Geschwindigkeit von Verfahren betrafen, unterlag auch der epistemische Status der zu analysierenden Substanzen einem tiefgreifenden Wandel. Strukturformeln, die sich nun einfacher bestimmen ließen, wurden von Gedächtnisstützen und Hilfsmitteln, die abzuschätzen halfen, welche Reaktionen im Experiment zu erwarten waren, zu einem eigenständigen Forschungsgegenstand (vgl. Reinhardt 2006a: 209). Reinhardt spricht vom „Denken in Strukturen“, das in dem Maße an Selbstverständlichkeit gewann, in dem die enge Bindung zwischen einerseits Analytik und Strukturaufklärung und andererseits chemischen Reaktionen gelockert wurde (2012: 287):

Die neuen Technologien führten zur Ablösung vom stofflichen Paradigma, zur endgültigen Abstraktion des Strukturbegriffs, der nun als abstrahiertes Modell, als Bauplan verstanden werden konnte, ohne dass stofflich manipulierbare Mengen der Substanz zugänglich sein mussten (ebd.: 286).

Die „Technisierung von Isolierung, Identifikation und Interpretation“ habe „auf der epistemischen Ebene [...] tiefgreifende Folgen nach sich gezogen“. Ein wichtiger Grund für die „Expansion der Strukturtheorie“ sei gewesen, dass diese sich „von der klassischen Laborpraxis, der chemischen Reaktion, lösen konnte“ (ebd.: 285ff.).

Wie selbstverständlich heute mit Strukturen als abstrahierten Modellen gearbeitet wird, ohne ständig die Rückbindung zur chemischen Analyse

durch Reaktionen vor Augen zu haben, zeigte sich während meiner Feldforschung. Der für die Strukturaufklärung verantwortliche Mitarbeiter beschrieb seine alltägliche Routine als eine Art kniffliges Rätselspiel. Aus NMR-Spektren Schlüsse auf Strukturen zu ziehen, sei, „wie den ganzen Tag Sudoku zu spielen“ (X12, 10.1.2012, P245): Er probiere aus, welche Atome wie angeordnet sein könnten, und nutze hierfür Daten, die er verschiedenen Messungen und deren grafischer Darstellung entnehme. Wenn er sich unsicher sei, welchen Molekülfragmenten einzelne *Peaks* im Diagramm entsprechen könnten, bastle er in *ChemDraw* – einem Programm zum Zeichnen und Modellieren von Strukturformeln – herum und prüfe, ob die Strukturen, die er im Kopf habe, die passende Molmasse aufwiesen (vgl. X12, 10.1.2012, P241). Häufig zeichnete er als ersten Schritt mögliche Strukturen einfach mit Bleistift auf Papier. Im Gespräch mit anderen MitarbeiterInnen darüber, welche Fähigkeiten für die Strukturaufklärung unverzichtbar seien, fielen Stichwörter, die auf Kreativität, Kombinationsgabe und, so wortwörtlich, die „Genialität“ ihres Kollegen verwiesen (vgl. X1 & X9, 2.2.2012, P37). Zudem sei ein gutes Gedächtnis nötig sowie

X1: [...] sehr viel Hintergrundwissen, auch teilweise Kleinigkeiten, also auch [zu] Signalformen zum Beispiel. Es gibt manche ganz komplexe Moleküle, und dann sieht man so einen verbogenen Buckel, und dann sagt man: „Ja, das ist eindeutig in dieser Substanzklasse, aus dem einen Signal kann ich schon sagen, das ist dieses große Molekül“. Weil halt die immer so aussehen! Und da ist sehr viel Wissen da, was sich auch nicht in Zahlenwerten fassen lässt (ebd.).

Entscheidend sind Kenntnisse zu typischen Signalformen in Spektren und ein Gespür für visuelle Feinheiten, auch dafür, ob Strukturen richtig oder gar schön aussehen:

X1: Allein, wie dieser Strukturvorschlag [aussieht], den man jetzt da hat, da hat man im Gefühl: Der kann richtig sein oder der kann gar nicht richtig sein! [...] [E]ine Struktur sieht dann, weiß nicht, richtig aus oder sieht falsch aus. Das ist auch irgendwo ein Eindruck, was schwer zu fassen ist, glaube ich. [...] Also, wenn er die Strukturformel sieht, dann kann [Vorname X12] sagen: Die Struktur ist richtig oder falsch, [...] weil die einfach nicht / nicht schön aussieht! Und erst wenn die Struktur schön aussieht, dann kann sie auch richtig sein (lacht) (ebd.)!

Niemand konnte mir – ein typisches Merkmal impliziter Wissenspraktiken – erklären, *wie* man ein Gefühl für richtige oder falsche Strukturen

entwickelt, abgesehen von der Notwendigkeit, Erfahrung zu sammeln. Was *keine* Rolle spielte, war aber klar: Zu den Flüssigkeiten in kleinen Röhrchen, die eine Assistentin Stunden oder Tage zuvor in einem anderen Stockwerk in das NMR-Spektrometer geschoben hatte, bestand keinerlei direkte Beziehung. Statt chemischen Reaktionen bestimmter Stoffe standen Mustererkennung in Diagrammen und strukturbezogene Kalkulationen im Vordergrund: Vorgänge, die man beinahe als Gedankenexperimente bezeichnen könnte, auf der Grundlage physikalischer Messverfahren und gestützt auf Datenbanken sowie Modellierungsprogramme. Der Rückbezug auf Proben in materieller Form blieb indes möglich und wurde dann wichtig, wenn bei der Reinigung Probleme auftraten oder eine feinere Trennung anstand.

Andere Quellen beurteilen die Auswirkungen der Nutzung physikalischer Verfahren zur Bestimmung von Molekülstrukturen im Vergleich zu Reinhardt als noch gravierender: Der Wissenschaftsphilosoph Joachim Schummer betont, dass sich dadurch der ontologische Status von Substanzen verändert habe. In der klassischen Chemie seien in Reaktionen beobachtbare Beziehungen zwischen chemischen Verbindungen ausschlaggebend gewesen, nicht mithilfe spektroskopischer Methoden ermittelte physikalische Messwerte, also Signale von Proben in einem elektromagnetischen Feld, das an einen Detektor gekoppelt ist. Für Schummer entspricht dies einem Übergang von „chemical substances“ zu „quasi-molecular species“ (2002: 196). Eine Voraussetzung hierfür war, dass Verbindungen charakteristische Daten zu *Peaks* in Spektren zugeordnet wurden. Um ihre „spectroscopic substance identity“ zu bestimmen, war mitunter nicht mehr als ein Abgleich mit den Spektren bekannter Substanzen in Datenbanken erforderlich, eine Vorgehensweise, die er als „fingerprint approach“ bezeichnet (ebd.: 201). Über methodologische Neuerungen hinaus habe dies Konsequenzen für das Verständnis dessen gehabt, was chemische Verbindungen ausmacht: Zunehmend sei deren „molecular species identity“ von der Bindung an stoffliche Träger gelöst worden. Von bloßen Eigenschaften von Substanzen seien Strukturen gegen Ende des 20. Jahrhunderts zu den Objekten geworden, die es zu klassifizieren galt (vgl. ebd.: 203f.):

[M]olecular structure, as the outcome of a sophisticated theoretical interpretation of chemical and spectroscopic properties, is a complex theoretical property of material samples and, consequently, of a chemical substance. [...] It is important to stress the ontological status: a molecular structure is a *property* of a chemical substance. Speaking in general philosophical terms, substances are ontologically prior to properties:

no property without a substance. [S]pectroscopic instrumentation has radically undermined this ontological status. [...] Molecular structures are no longer considered *properties* of substances; they are now the species whose identity is to be determined and which are subject to chemical classification (ebd.).

In Publikationen sei es daher unüblich geworden, ausführlich über die materielle Charakterisierung von Substanzen zu informieren; Retentionswerte und -zeiten von Proben würden nicht mehr durchgängig angegeben, dafür umfassende Daten zur Spektroskopie (vgl. ebd.: 204). Bei aller konzeptuellen Indifferenz, die es Chemikern, wie Schummer einräumt, gestatte, Formeln und Begriffe ohne übermäßige Ansprüche an ihre Kohärenz pragmatisch zu gebrauchen, seien die Folgen der Verbreitung spektroskopischer Methoden kaum zu überschätzen (vgl. ebd.): Molekülstrukturen würden mehr und mehr als „real entities“ angesehen, „ontologically on par with chemical substances“ (ebd.: 207).

Schummer lässt in der Beschreibung dieses Wandels ein kritisches Bewusstsein für damit einhergehende Verkürzungen durchblicken, wenn nicht gar Nostalgie nach den materiell greifbaren Praktiken der klassischen Chemie. Die Einwände des Philosophen und Chemikers Jens Soentgen gehen in eine ähnliche Richtung: Er gibt zu bedenken, dass Strukturformeln lediglich ein Durchschnittsbild einzelner Portionen von Stoffen böten, weshalb diese nicht mit ihren Strukturformeln gleichgesetzt werden dürften (vgl. Soentgen 2008: 82). Anzunehmen, dass jeglicher Stoff eine Formel aufweisen müsse und andernfalls ein Gemisch sei, gleiche einer Essentialisierung. Demgegenüber betont er: „Formulas are nothing more than elegant methods of description which can be used to represent some properties of stuffs satisfactorily“ (ebd.: 87). Molekülstrukturen zu bestimmen, sei nur eine unter mehreren Optionen, um einen reinen Stoff zu definieren – wenn auch, wie er eingesteht, in der chemischen Praxis häufig die beste (vgl. ebd.: 88). In Anbetracht der pragmatischen Grundorientierung der Chemie sollte es nicht überraschen, dass Verfahren, die in vielen Fällen rasch brauchbare Resultate liefern, angewandt werden, ohne ihre Hintergründe und Grenzen ausgiebig zu durchdenken. Zudem ist höchste Genauigkeit, z. B. Details zum räumlichen Aufbau von Verbindungen, zunächst meist nicht gefragt, wenn Molekülstrukturen geklärt werden. Die Frage, ob reine Substanzen auf diese Weise perfekt und vollständig definiert werden, ist im Alltag nebensächlich.

Physikalische Methoden sind in der Chemie somit Hilfsmittel, die spezifische Aufgaben zuverlässig erfüllen und zugleich Handlungsspielräume, Definitionen und Ziele massiv verschieben. Nimmt man, wie Latour vor-

schlägt, die Vermittlungsfunktion von Instrumenten, Verfahren und Technologien ernst, sind Mittel ohnehin niemals bloße, durch *Input* und *Output* vollständig determinierte Zwischenglieder, sondern gehen „immer über ihre Bedingung hinaus“ (2002a: 382). In Begriffen der Akteur-Netzwerk-Theorie werden Akteure und ihre Absichten wie auch Mittel und Zwecke in Praxiszusammenhängen unweigerlich übersetzt, also mehr oder weniger deutlich umgeformt. Physikalische Verfahren haben demnach das Antlitz der Chemie verwandelt. Wie Materialien getrennt und analysiert werden, was dafür an Erfahrung, Apparaten, Ressourcen und Zeit nötig ist, wie Prozesse organisiert sind, was deren *Output* ist, welche Rollen die MitarbeiterInnen spielen und vieles mehr: All dies blieb nicht unverändert. Verfolgt man die jeweiligen Übersetzungsketten, erübrigt sich die Frage, ob Diskontinuitäten nur relativ oder grundlegender Art sind. Besser gesagt: Das Ausmaß von Differenzen ist nichts als das vorübergehende Ergebnis mehrerer beschreibbarer, stets relativer Übersetzungen (vgl. ebd.: 380ff.). Angesichts dessen verschwimmen die Grenzlinien zwischen Veränderungen, die auf den ontologischen und epistemischen Status chemischer Substanzen zurückgehen, und solchen, die sich pragmatisch oder mit Verweis auf technologische Neuerungen begründen lassen.

Im Arbeitsalltag der Naturstoffchemie, den ich beobachten konnte, blieb dies ohnehin offen: Spannungen zwischen Auswahlprozessen, die auf physikalischen Messverfahren basieren, und Schritten, die stärker mit der materiellen Beschaffenheit von Stoffen zu tun haben, wurden fast nie thematisiert; Schwierigkeiten, welche aus letzterer z. B. bei der Trennung von Proben resultieren können, spielten bei routinemäßigen Entscheidungen am Computermonitor kaum eine Rolle. Dies spricht für die Verankerung einer pragmatischen Grundhaltung bei Anbietern und Kunden. Die zum Verkauf stehenden Verbindungen scheinen mit ihrer Strukturformel und einigen weiteren physikalischen Größen ausreichend genau als reine Naturstoffe gekennzeichnet zu sein; andernfalls fänden sie keine Abnehmer. Zu eigenständigen Objekten – *real entities*, in Schummers Worten – werden Molekülstrukturen nicht nur im Rahmen von Trennungs- und Identifizierungspraktiken, welche Bezugspunkte auf molekularer Ebene mess- und kalkulierbar machen, sondern ebenso durch die Nachfrage nach Produkten, die mithilfe von Strukturformeln beschrieben werden.

Abgesehen von allen epistemologischen und ontologischen Fragen sollten die erweiterten Spielräume nicht unterschätzt werden, die sich aus dem Gebrauch physikalischer Analyseverfahren für die Organisation von Abläufen in Forschungseinrichtungen ergeben. Wenn die Strukturtheorie expandierte, indem sich ihre Anwendung zunehmend von der Laborpraxis

der klassischen Chemie löste, betraf dies auch den Arbeitsalltag (vgl. Reinhardt 2012: 286f.). So habe der „Verlust der Einheit von Methode und Gegenstand [...] dazu geführt, dass die Einsatzbereiche der neuen Methoden wesentlich zahlreicher sind, als es die der alten je hätten sein können“ (ebd.: 287). Einzelne Prozesse haben sich teils voneinander emanzipiert: „Die drei Kategorien Isolierung, Identifikation und Interpretation bleiben aufeinander angewiesen, werden nun allerdings maschinell und teilweise automatisiert durchgeführt und lassen sich [...] auch räumlich voneinander trennen“ (ebd.). Für die kommerzielle Naturstoffchemie ist der letztgenannte Punkt ausschlaggebend: Die partielle Automatisierung und räumliche Trennung von Analyseschritten erleichtert es MitarbeiterInnen, sich auf einzelne Verfahren, z. B. die HPLC oder die NMR-Spektroskopie, zu spezialisieren; Teilaufgaben können AssistentInnen übertragen werden. Ohne die arbeitsteilige Organisation von Trennungs- und Reinigungsprozessen wiederum ist es undenkbar, in Serie und mit ausreichend hohem Durchsatz Substanzen zu isolieren. Damit trugen physikalische Methoden zur Diversifizierung möglicher Ansätze bei; die Optionen, einzelne Tätigkeiten zu separieren und in den Vordergrund zu rücken, vervielfältigten sich. Was zuvor ein Zwischenschritt war – im Fall des Unternehmens die routinemäßige Isolierung und Identifizierung reiner Naturstoffe – konnte in Nischen zur Grundlage von Geschäftsmodellen werden.

Die Chemie bildete so mehr als nur einen Rahmen für wissenschaftliche Erkenntnisse. Nicht nur die Zusammensetzung von Lebewesen wird seit dem frühen 20. Jahrhundert als chemisch determiniert gedeutet. Die Abläufe im Labor und jenseits davon sowie die Beziehungen zwischen den beteiligten Akteuren erinnern ebenso an typische Merkmale chemischer Praktiken und Prozesse; dies betrifft z. B. ihre arbeitsteilige und geschwindigkeitsorientierte Organisation. Schließlich stellt die Chemie, wie die Wissenschaftsphilosophin Isabelle Stengers in ihrem „Plädoyer für eine *Slow Science*“ erwähnt, „den Prototyp einer ‚schnellen Wissenschaft‘“ dar, seit Justus von Liebig im 19. Jahrhundert eine spezifische Form der Verzahnung von Industrie, Akademie, Öffentlichkeit und Vermarktungsinteressen etablierte (2014: 61). Über eine bloße Anwendungsorientierung hinaus erkennt Stengers darin eine „fast schon symbiotische Beziehung“ zwischen chemischer Forschung und industrieller Fabrikation; die Chemie sei die erste Wissenschaft gewesen, die „selbst ihren Untersuchungsgegenstand“ schaffe und „bei ihren Prozessen nur Zutaten duldet, die anderen Abstraktionsvorgängen entspringen“ (ebd.). Wenn die Leistungen heutiger Naturstoffanbieter darin bestehen, die Bestandteile von Lebewesen in Gegenstände – im wörtlichen wie übertragenen Sinne – schneller chemischer

und pharmazeutischer Prozesse umzuwandeln, ist es kein Zufall, dass Stengers' Beschreibung des modernen Chemikers, den sie von den früheren chemischen „Handwerkern“ abgrenzt, frappierend vertraut klingt:

Sein Wissen bezieht sich auf Prozesse, die genormte, industriell hergestellte Chemikalien voraussetzen [...]. Er ist also symbiotisch mit der Industrie verstrickt, die die Massenfertigung jener Substanzen entwickelt, die er selbst zu isolieren und zu identifizieren oder zu synthetisieren gelernt hat. [...] Die einzigen wahren Ansprechpartner des neuen akademischen Chemikers, die einzigen, die seine Sprache verstehen, gehören dem neuen Industrienetz an und haben die gleiche Ausbildung wie er (ebd.).

Dass in meinem Fallbeispiel derartige Prämissen und Handlungsmaximen zum Tragen kommen, liegt auf der Hand. In Serie Naturstoffe zu isolieren und zum Kauf anzubieten, ist eine Möglichkeit, um die Inhaltsstoffe von Biomaterialien an industrielle Bedingungen anzupassen, sie also in Prozesse zu überführen, die Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur voraussetzen.

2.4 Empirische Suchstrategien und rationales Wirkstoffdesign in der pharmazeutischen Forschung

In der Literatur wird oftmals angenommen, dass die pharmazeutische Forschung seit den 1980-er Jahren einen Weg „[v]on der Zufallsentdeckung zum Design“ beschritten habe (Kut Bacs 2012: 215). „[E]mpirische[n] Suchstrategien“, die sich auf „das Screening von mehr oder weniger zufällig ausgewählten Substanzen“ verlassen und letztlich – wie Matthias Adam aus wissenschaftsphilosophischer Perspektive zeigt – auf „Wirkung ohne Verständnis“ basieren, werden Ansätze gegenübergestellt, die als „rationales oder gezieltes Wirkstoffdesign“ bekannt geworden sind (2008: 46ff.). Eine neuartige, der Suche nach Arzneistoffen nun zugeschriebene Rationalität rückten die an der Entwicklung solcher Vorgehensweisen beteiligten Akteure selbst in den Vordergrund. Wissen über Zielmoleküle sollte es erlauben, Wirkstoffe gezielt zu entwerfen, um nicht länger auf zunehmend negativ konnotierte Zufallstreffer angewiesen zu sein (vgl. ebd.: 50). Eine Voraussetzung hierfür war, dass der atomare Aufbau der Protein-Targets, an denen Wirkungen ausgelöst werden sollten, mithilfe von Computern bestimmt und visualisiert werden konnte (vgl. Friedrich 2010: 112). Insofern es sich um eine „strukturgeleitete Vorgehensweise“ handelt, hat sich

die Bezeichnung als *drug design* bzw. rationales Wirkstoffdesign etabliert (Kut Bacs 2012: 216). Neben der Struktur des Zielmoleküls werden auch mögliche Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Target modelliert (vgl. Adam 2008: 50). Zudem sind „spezifische physiologische Hypothese[n]“ bezüglich der Relevanz eines Targets für eine Erkrankung erforderlich. Der Blutdrucksenker Captopril, ein klassisches Beispiel für ein Medikament, das durch *rational design* entwickelt wurde, veranschaulicht dies: Die Hypothese war, dass „das Enzym ACE („angiotensin-converting-enzyme“) den Blutdruck erhöht, indem es die Umwandlung des Nierenhormons Angiotensin I in das blutdruckerhöhende Angiotensin II katalysiert“ (ebd.). Was davon ausgehend nötig war, liegt auf der Hand: Geeignete Testsysteme, um die – auf der Grundlage von Wissen um die Struktur des Zielmoleküls – entworfenen Substanzen daraufhin zu überprüfen, ob sie im Sinne des postulierten pathogenen Mechanismus die Aktivität des Enzyms hemmen. Im Vergleich zu empirischen Suchstrategien setzt das rationale Wirkstoffdesign daher „deutlich umfangreichere wissenschaftliche und experimentelle Kenntnisse“ voraus und spiegelt eine „zunehmend[e] Verwissenschaftlichung der industriellen Pharmaentwicklung“ wider (ebd.: 50f.). Das „Gravitationszentrum der industriellen Pharmaforschung“ hat sich in diesem Zusammenhang „weg von der Organischen Chemie hin zur Molekularbiologie und Biotechnologie“ verschoben (ebd.: 51).

Die Hoffnungen, durch rationale Vorgehensweisen die Wirkstoffentdeckung und -entwicklung treffsicher und zuverlässiger zu machen, haben sich jedoch, so Adam, „nur eingeschränkt erfüllt“ (ebd.: 51f.) – und selbst das ist eine wohlwollende Formulierung, andernfalls befände sich die Pharmaindustrie nicht in der oft beklagten Innovationskrise. Unter den gegenwärtig neu zugelassenen Wirkstoffen beruhen ferner nur wenige auf „stark rational geprägten Entwicklungsmethode[n]“ (ebd.: 52): Adam nennt eine Studie zu den 17 *new chemical entities*, die im Jahr 2002 in den USA zugelassen wurden, in der nur *eine einzige* Substanz in diese Kategorie fällt. Häufiger sind rationale Ableitungen bekannter Arzneien, also Neuentwicklungen, die auf früheren, meist zufälligen Entdeckungen aufbauen (vgl. ebd.). Die Zahl der insgesamt auf dem Markt erhältlichen Arzneimittel, die vollständig rational gestaltet wurden („created entirely by rational design“), wird ebenso als sehr niedrig eingeschätzt (Scholz 2003: 217). Dabei ist schwer vorstellbar, was mit dieser Einstufung gemeint sein könnte, denn Vorwissen in Bezug auf andere Wirkstoffe, darunter viele Zufallsfunde, lässt sich nicht ausblenden. Nicht umsonst geht die Studie, auf welche sich Adam bezieht, davon aus, dass es ein ganzes Spektrum an Methoden gibt, die in verschiedenem Maße rational geprägt sind.

Wirkstoffe ohne Vorbilder – ob dies Naturstoffe oder bereits zugelassene Arzneien sind – zu entwickeln, ist nicht zuletzt deshalb schwierig, weil die Erfolgsaussichten rationaler Ansätze von der Belastbarkeit der ihnen zugrunde liegenden Einblicke in Erkrankungs- und Wirkmechanismen abhängen. Unsichere oder unvollständige Erkenntnisse lassen rationale Hypothesen zu so plausiblen wie vagen Spekulationen geraten. Wie begrenzt und fragmentarisch das Wissen um krankheitsrelevante Abläufe im menschlichen Körper zum Teil ist, veranschaulicht nichts besser als die Tatsache, dass die Wirkmechanismen einiger weit verbreiteter, kommerziell erfolgreicher Medikamente unbekannt sind: Sowohl Aspirin als auch Paracetamol wirken für diverse Indikationen, doch ist bis heute unklar, *wie* sie dies tun. Ob derartige Wirkstoffe in der heutigen, auf einzelne molekulare Targets fokussierten Pharmaforschung noch entdeckt werden könnten, ist eine offene Frage (vgl. Mundasad 2012; Verpoorte u. a. 2006: 267).

Ausschlaggebend ist nicht ein bloßer Mangel an Wissen: Vielmehr besteht trotz aller Erkenntnisse zu pathologischen Mechanismen und pharmakologischen Interventionen „eine Lücke zwischen grundlegendem Verständnis und Entwicklung, die durch rationale Modellierung allein oft nicht geschlossen werden kann“ (Adam 2008: 53). Mit anderen Worten: Zwischen – durchaus robustem, obgleich fragmentarischem – biomedizinischem Wissen und den Möglichkeiten, gezielt auf physiologische und pathologische Prozesse einzuwirken, liegt ein Abgrund. Bemühungen, aufgrund rationaler Hypothesen neue Moleküle zu entwerfen, sind angesichts dessen enge Grenzen gesetzt:

[D]ie dem gezielten Eingriff und der möglichen therapeutischen Wirkung zugrundeliegenden Mechanismen [sind] trotz des grundsätzlich vorhandenen wissenschaftlichen Verständnisses nicht so präzise beschreibbar, dass eine gezielte Entwicklung hoch innovativer Arzneimittel ausreichend detailliert angeleitet werden kann (ebd.: 54f.).

Es ist plausibel, anzunehmen, dass die beschriebene Lücke auf absehbare Zeit bestehen dürfte und nicht allein durch ein Mehr an Forschung aus der Welt zu schaffen ist. Ihr Hintergrund ist grundsätzlicher Art: „[D]ie hohe kausale Komplexität des Organismus und der Wirkungsweise von Arzneimitteln“ (ebd.: 54).³⁵ Adam folgert daraus, dass weiterhin „umfangreiche empirische Beiträge auf der Grundlage von Zufallsfunden erforder-

35 Die enttäuschende Bilanz des *rational design* mag ferner sinnbildlich für grundlegende methodische Verkürzungen in der Pharmaforschung stehen. Mitunter

lich“ sind (ebd.: 53). Um die „[z]wischen wissenschaftlicher Erklärung und auf Anwendungen zielender Prognose“ klaffende „epistemisch wie praktisch relevante Lücke“ zu überbrücken, bleibe die „Pharmaforschung [...] auf glückliche Zufälle angewiesen“ (ebd.: 54f.). Sämtliche rationale Hypothesen und Modellierungen *in silico* helfen nichts, wenn der passgenau gestaltete Wirkstoff allen Prognosen entgegen nicht wie erwünscht auf das Target einwirkt, dieses wider Erwarten nicht ausreichend relevant für eine Krankheit ist oder eine Substanz trotz Aktivität am Zielmolekül aus unerfindlichen Gründen den Gesundheitszustand von Lebewesen nicht bzw. nicht wie erhofft beeinflusst: Allesamt Faktoren, die sich nicht vollständig antizipieren lassen und die häufig erst in klinischen Studien zutage treten. Noch so plausibel begründete rationale Hypothesen garantieren keine erfolgreiche Entwicklung von Arzneien. Empirische Suchstrategien, bisweilen abfällig als „trial-and-error screening“ bezeichnet, wurden daher – allen Verheißungen der Verfechter des rationalen Wirkstoffdesigns und enormen finanziellen Investitionen zum Trotz – keinesfalls obsolet (Scholz 2003: 202). Ganz im Gegenteil: „[Z]ufallsbasiertes Screening [ist] wieder (oder wahrscheinlich noch stärker als in den 1970er Jahren) zum zentralen Entwicklungsschritt der Identifikation von Leitstrukturen geworden“ (Adam 2008: 53). Neben den unübersehbaren Grenzen rationaler Ansätze liegt dies daran, dass die verfügbaren Testverfahren inzwischen schneller und effizienter als vor Verbreitung des *rational design* arbeiten (vgl. ebd.). In welchem Maßstab man nach Zufallstreffern suchen kann, ist heutzutage

wird die Frage aufgeworfen, ob einzelne Targets tatsächlich dermaßen eindeutig mit Erkrankungen zusammenhängen oder vielmehr physiologische, genetische, psychosoziale oder umweltbedingte Wechselwirkungen ausschlaggebend sind: „Die Vision, dass die präzise Charakterisierung jeder noch so kleinen biologischen Einheit dereinst das Gesamtverständnis des biologischen Organismus gleich einem vollständig zusammengefügt Puzzle offenbart, scheint an Wirkungskraft eingebüßt zu haben. Denn gerade in der freigelegten und isolierten Betrachtung von Untereinheiten geht die Einbettung in die oberen Ebenen, in das Gesamtsystem und den Kontext verloren“ (Kut Bacs 2012: 221). Doch beruhen nicht nur rationale Ansätze auf Hypothesen zu einzelnen Zielmolekülen; auch im Hochdurchsatz-Screening, einem klar zufallsbasierten Verfahren, wird meist auf Aktivitäten an *single targets* getestet. Der obige Einwand ist für die gesamte Arzneimittelforschung relevant; Ansätze, die auf weitreichende mechanistische Vorannahmen setzen, sind aber direkter betroffen als empirische Suchstrategien, in deren Rahmen beim phänotypischen Screening auch Aktivitäten in ganzen Zellen im Vordergrund stehen können. Wirkmechanismen und Zielmoleküle sind in diesem Fall zunächst irrelevant.

mindestens so bedeutsam wie die Frage, ob man überhaupt auf *trial-and-error*-Strategien setzt oder Wirkstoffe gezielt zu entwerfen sucht.

Denkt man beide Faktoren – lückenhaftes Wissen zu Erkrankungen- und Wirkmechanismen sowie massiv beschleunigte Testverfahren – zusammen, erscheint das Hochdurchsatz-*Screening* als logische Konsequenz. Vor dem *Screening* bestimmte Substanzen auszuwählen, ist angesichts dessen wenig zielführend, wie ein Medizinalchemiker eines Pharmakonzerns betonte:

X10: [E]s macht keinen großen Sinn zu selektieren, wenn Sie nicht wissen, wie die Ansprüche Ihres Zielmoleküls sind und vor allem der Durchsatz so groß ist, dass man, na, in der Größenordnung von 200000 bis 250000 Verbindungen am Tag testen kann. Also, so in zehn Tagen ist dann die ganze Bibliothek durchgetestet (X10, 19.5.2011, P33).

Der Materialverbrauch sei zudem so gering geworden, dass sein Unternehmen mit den verfügbaren Mengen für „fünf bis zehn Jahre diese *Screens* beschicken“ könne (ebd.). Die Möglichkeit, im großen Maßstab automatisiert zu testen, wird im Fall von *Big Pharma* kaum durch die in Bibliotheken vorhandenen Vorräte eingeschränkt.

In einem Überblicksartikel zu zeitgenössischen *Screening*-Verfahren wird deren Grundmotiv wie folgt charakterisiert: In der Wirkstoffentdeckung sei immer ein gewisses Maß an Glück nötig; die richtige Arbeitsgruppe müsse zum richtigen Zeitpunkt die richtige Substanz am richtigen Zielmolekül testen. Die Besonderheit des *Screening* liege in der Absicht, Glückstreffer *systematisch* zu produzieren: „[S]creening is all about combining science with luck“ (Janzen 2014: 1162). Vor allem dann, wenn ein Target und die an diesem möglichen Wechselwirkungen kaum bekannt sind, habe man kaum eine andere Wahl, als sich auf empirische Suchverfahren zu verlassen:

[T]he more you know about a target, the less likely you are to undertake a screen, making it almost a tool of desperation in de novo discovery. Because we prosecute more novel targets today, the desperation levels remain quite high, and HTS [high-throughput screening] remains one of the very powerful tools in the drug discovery tool box (ebd.: 1163).

In verzweifelten Situationen bietet das *Screening* mangels besserer Optionen einen Ausweg und fungiert als effizientes Hilfsmittel. Ist Verzweiflung, wie oben angemerkt, beinahe zum Normalzustand der Wirkstoffent-

deckung geworden, lässt sich dieser Zusammenhang auch positiv gewendet zum Ausdruck bringen: Das Zufalls-*Screening* erlaubt es, die mühsame und – in Anbetracht der nur in begrenztem Maße prognostizierbaren Wirkungen von Molekülen auf andere Moleküle – wenig aussichtsreiche Vorauswahl bzw. rationale Gestaltung von Substanzen teilweise zu umgehen. Zufallsmomente werden so zu Chancen, die Grund zur Hoffnung geben; im Gegensatz zu philosophischen Sichtweisen aus Zeiten der Aufklärung, für welche Zufälle nichts als einen Bodensatz des *vorerst* Unerklärlichen bildeten und auf vorläufige Wissenslücken verwiesen. Der Zufall galt lediglich als ‚Asyl der Unwissenheit‘, um einen Ausdruck von Baruch de Spinoza zu bemühen (vgl. Henk 2017). Ausgangspunkt des *Screening* ist demgegenüber eine Art epistemologische Bescheidenheit in Bezug auf pathologische Mechanismen und geeignete Interventionsmöglichkeiten. Zumindest implizit wird vorausgesetzt, dass der Rückgriff auf Zufallsfunde in Anbetracht der Komplexität von Lebensprozessen auf absehbare Zeit unverzichtbar bleiben dürfte, trotz aller ersehnten wissenschaftlichen Fortschritte. Angesichts dessen ist es eine logische Folgerung, auf seriell generierte Zufallsergebnisse zu setzen. Das endgültige Ziel sind einzelne Substanzen, die spezifische Wirkungen zeigen; um dies zu erreichen, werden die Gelegenheiten vervielfacht, automatisiert und in industriellem Maßstab potenzielle Glückstreffer aus einer Masse an Optionen herauszufiltern.

Das rationale Wirkstoffdesign kann bezüglich seiner Ansprüche und Zielsetzungen daher als „gegenüber den empirischen Suchstrategien grundlegend andere Entwicklungsmethode“ eingeordnet werden (Adam 2008: 50). Doch handelt es sich um keinen absoluten Gegensatz. Bei der Wirkstoffentdeckung und -entwicklung werden üblicherweise sowohl zufallsbasierte Verfahren eingesetzt als auch solche, in deren Rahmen Moleküle bzw. Molekülfragmente gezielt entworfen werden. Zudem durchdringen sich beide Ansätze mehr, als oftmals angenommen wird: Empirische Suchverfahren integrieren rationale Methoden und darauf beruhende Erkenntnisse, während das Wirkstoffdesign durch Zufallsmomente geprägt wird.³⁶

36 Ohnehin erscheint die Pharmaforschung im Nachhinein rationaler, als sie tatsächlich ist: Denn meist werden diejenigen Entwicklungspfade betrachtet, die sich als erfolgreich erwiesen haben. Die Hypothesen, welche diesen zugrunde liegen, klingen rückblickend oft wohl durchdacht; dass zahlreiche ebenso plausible und rational begründete Projekte aus unbekanntem Gründen in der Zwischenzeit gescheitert sind, wird häufig übersehen. Derart verzerrte Wahrnehmungsmuster begründen eine Art „survivor bias among R&D projects“ (Scannell u. a. 2012: 196). Zufallsentdeckungen und tastendes Herumprobieren passen schlecht zu

Folgt man Walshs historiografischer Rekonstruktion, fungierten empirische Suchverfahren, von ihr als „molecular roulette“ bezeichnet, gar als wichtige Voraussetzung für die Entwicklung rationaler Methoden: Erst der Rückgriff auf Daten aus *Screening*-Kampagnen habe es ermöglicht, genügend Einblick in die Zusammenhänge zwischen molekularen Strukturen und biologischen Funktionen zu gewinnen – kein prädiktives Wissen im engeren Sinne, aber sehr wohl hilfreiche Erfahrungswerte (2004: 193). In umgekehrter Richtung kam es ebenso zu Wechselwirkungen: Rationale Vorgehensweisen konnten die Hoffnungen, die sie geweckt hatten, nicht erfüllen; sie haben jedoch massiv verändert, *wie* nach Zufallstreffern gesucht wird. Der Unterschied zwischen dem heutigen Hochdurchsatz-*Screening* und den empirischen Suchverfahren, die bis in die 1970-er Jahre verbreitet waren, sticht ins Auge:

Kenntnisse über das molekulare Ziel sowie dessen Struktur und Funktion, die den Entwurf neuer Wirkstoffe direkt anleiten könnten, [waren damals] in der Regel nicht vorhanden [...]. [...] Es fehlte ein wissenschaftliches Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen, das es erlaubt hätte, die chemischen Eigenschaften möglicher Wirkstoffe mit ihren therapeutischen Wirkungen zu verknüpfen (Adam 2008: 49).

Heutzutage stehen zufallsbasierte Suchverfahren erneut im Vordergrund. Sie sind allerdings nicht identisch mit auf den ersten Blick ähnlichen Ansätzen, die vor der Verbreitung des *rational design* Anwendung fanden:

[D]ie epistemischen Voraussetzungen und Rahmenbedingungen [haben sich] im Vergleich zu den 1970er Jahren grundlegend geändert. [...] [D]ie Entwicklung der biochemischen Testsysteme und die damit verbundene Effizienzsteigerung der empirischen Prüfung [setzen] voraus, dass die molekularen Ziele und deren Funktionen schon gut bekannt sind. Das Hochdurchsatz-Screening baut daher gerade auf Wissen über molekulare Mechanismen, dessen Fehlen die früheren Ansätze zu kompensieren suchten (ebd.: 54).

solcherlei rational anmutenden Erfolgsgeschichten: „This makes drug discovery and development sound more prospectively rational than it really is. Nearly all drugs are sold with a biological story that sounds like molecular reductionism and that sometimes, but not always, turns out to be true [...]. Such stories get confused with prediction because we hear very little about the vast majority of the other projects that were also initiated on the basis of high-affinity binding of a plausible candidate to a plausible target, and that had similarly plausible biological stories until the point at which they failed in development for unexpected reasons“ (ebd.: 196f.).

Wirkstoffe werden inzwischen selbst bei Rückgriff auf *Trial-and-error*-Methoden „nicht mehr in Unkenntnis der mechanistischen Grundlagen der Arzneimittelentwicklung“ gesucht und bearbeitet (ebd.: 53). Ganz im Gegenteil: Automatisiert Substanzen herauszufiltern, hilft nur dann weiter, wenn zuvor Targets identifiziert wurden, die mit der anvisierten therapeutischen Intervention im Zusammenhang stehen, und geeignete Testsysteme zur Verfügung stehen, die Aktivitäten am Zielmolekül anzeigen. Das *Screening* setzt umfangreiches Grundlagenwissen voraus und kann zugleich helfen, dieses auszubauen. Oftmals ist es „innerhalb der frühen Pharmaforschung eng mit der Anwendung rationaler Methoden verbunden“ (ebd.: 54):

Denn üblicherweise werden Strukturaufklärung und die computationale Simulation von Wirkstoff-Ziel-Wechselwirkungen parallel zu und im Anschluss an eine *Screening*-Kampagne eingesetzt. [...] Das Hochdurchsatz-Screening leistet so häufig einen direkten Beitrag zur Modellierung der Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Ziel (ebd.).

Folglich bedingen empirische Suchstrategien keinen Verzicht auf rationale Hypothesen und den gezielten Entwurf von Molekülen. Vorüberlegungen zu möglichen Interaktionen zwischen Wirkstoffen und molekularen Zielen, oft gestützt auf virtuelle Modellierungen, dienen zudem als Entscheidungsgrundlage, um das Set der Substanzen, die getestet werden, einzugrenzen. Damit sollen nicht nur Kosten gesenkt und die Suche beschleunigt, sondern auch die Zahl unerwünschter *Hits* reduziert werden. Zu diesem Zweck werden z. B. einige Substanzklassen vom *Screening* ausgeschlossen, wenn sie für das jeweilige Ziel aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften oder vorheriger Erfahrungen in ähnlichen Projekten ungeeignet erscheinen. Großkonzerne mit riesigen Bibliotheken greifen, so wird in der Literatur berichtet, häufig auf solche für *Screening*-Kampagnen *ad hoc* zusammengestellte *focused libraries* zurück; diese enthalten meist zwischen 5000 und 25000 Verbindungen, ausgewählt nach Substanzklassen, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit an eine Target-Familie binden (vgl. Janzen 2014: 1163). Vollständige Bibliotheken werden in diesem Fall nur dann getestet, wenn das *Screening* von *focused libraries* nicht genügend brauchbare Treffer liefert (vgl. ebd.: 1164). Der Einsatz von *Screening*-Verfahren in der Arzneimittelforschung ist somit geprägt von einer Spannung zwischen beinahe ungefiltert zufallsbasierten Suchstrategien, deren zwangsläufige Ungenauigkeit und Streuung durch ihren hohen Durchsatz kompensiert werden, und einer hypothesengeleiteten Einhegung von Zu-

fallsmomenten, deren Erfolgsaussichten davon abhängen, wie tragfähig die zugrunde liegenden Kenntnisse sind.

Inbesondere dienen durch rationale Überlegungen geleitete Designverfahren dazu, im Anschluss an *Screening*-Kampagnen die identifizierten *Hits* gezielt zu bearbeiten (vgl. Scholz 2003: 202). Wie dabei rationale Modellierung und zufallsbasierte Suche ineinandergreifen, erläuterte mir ein Professor für pharmazeutische Biologie. Werde im *Screening* eine interessante Substanz entdeckt, finde meist eine virtuelle Modellierung statt, bevor Derivate synthetisiert würden:

X13: Wenn man eine neue Verbindung hat [...], und die hat eine ganz tolle Wirkung beispielsweise, dann versucht man zunächst, heute mittels moderner computerchemischer Methoden auch, zu sehen: Was ist das Pharmakophor? Also welche Gruppe ist für die Wirkung wirklich verantwortlich? Und dann wird sofort am Computer konstruiert, alle möglichen Derivate davon, die werden in diese Modelle eingepasst, wenn man weiß, wie die Substanz wirkt. Und dann sucht man sich ein paar heraus, die man tatsächlich nicht nur virtuell, sondern reell synthetisiert, überprüft die in dem Modell und dann sagt man: Jetzt optimieren wir die Struktur und machen dann was Chemisches draus. [...]

I: Aber zuerst mal, meinen Sie, zuerst mal wird simuliert am Computer, was können mögliche Wirkungen sein?

X13: Also, zuerst wird [...] [im *Screening*; Anm. KA] eine Wirkung [gesucht]. Wenn eine tolle Wirkung gefunden worden ist, dann wird am Computer heute simuliert und gekuckt: Passt das in dieses Modell? [...] Welche Verbindungen könnten da genauso wirken [...]? Und dann hat man genug Erfahrung, am Computer zu sagen: Wenn wir jetzt hier noch eine Methylgruppe oder da ein Chlorid-Ion oder Fluor einbauen / [...] dann kommt man zu Verbindungen, die wir eben nur ein paar Hundert vielleicht synthetisieren müssen, um das Modell *in praxi* zu überprüfen, dieses theoretische Modell. Wenn das dann funktioniert, dann sucht man sich [im Fall eines Naturstoff-Hits; Anm. KA] sehr häufig das synthetisch wirksamere Analogon aus, das dann rein synthetisch produziert wird (X13, 25.10.2011, P27).

Rational design und virtuelle Modellierung setzen also häufig erst nach dem *Screening* ein. Viele gezielt bearbeitete Wirkstoffkandidaten werden nicht von Grund auf neu entworfen; sie basieren auf mehr oder minder kontrolliert erkundeten Zufallsentdeckungen, wenn sie nicht ohnehin Motive aus anderen Arzneien als Ausgangspunkt nutzen.

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

Wie sehr gezieltes Design auf Zufallsfunden beruhen kann, zeigen auch Naturstoffderivate, welche die Grundstruktur isolierter Substanzen in zahlreichen abgeleiteten Varianten durchvariieren. Der Designbegriff ist hier weit gefasst zu verstehen; Derivate zu entwerfen, ist nicht gleichbedeutend mit rationalem Wirkstoffdesign (siehe Abschnitt 3.1.3). Den Ausgangspunkt bilden nicht molekulare Zielpunkte, die mit Erkrankungszuständen assoziiert sind, sondern *core structures* von Naturstoffen, die gewissen Parametern entsprechend variiert werden. Im Vordergrund steht die strukturelle Diversität der Derivate; deren Wirkungen zu modellieren und zu beeinflussen, wird erst im Laufe der medizinisch-chemischen Optimierung maßgeblich. Ein Synthesechemiker des Unternehmens beschrieb die Gestaltung von *libraries* dennoch als Designprozess; teils folge er dabei persönlichen Präferenzen, teils seien durch physikochemische Kriterien enge Grenzen gesetzt. Es handle sich um ein Wechselspiel zwischen gezieltem, kreativem Entwerfen und der Orientierung an natürlichen Vorbildern, die eine Grundlage für Ableitungen bieten, letztlich aber Zufallsfunde darstellen. Ihm war klar, dass bei der Synthese von Derivaten beide Aspekte zusammenwirken:

X3: Ich glaube, sowohl als auch. Das ist einmal sicher das, was man sich aus der Natur abgekuckt hat, die Strukturen, die man kennt, die man angetragen bekommt: „Macht doch mal was draus! Das ist eine Superstruktur, da gibt’s bestimmt Superverbindungen mit den entsprechenden Parametern“ [...], mit der Erkenntnis [...]: „Also, da in der Literatur steht, das ist dagegen [oder] dafür sehr gut“. Und dann versucht man, das Design entsprechend darauf einzurichten. [...] Dann, glaube ich schon, kommt dann so die eigene persönliche Note rein, nicht? Also, wir sind vier Synthese-, also *library*-Chemiker, und das Schöne ist, dass jeder doch seine persönliche Note bei diesem Design reinbringt und wir dann unterschiedliche *libraries* den Kunden anbieten (X3, 10.2.2012, P3).

Ob es überhaupt angebracht ist, in Bezug auf die Synthese chemischer Verbindungen von „Design“ zu sprechen, ist dabei strittig. Die Chemiker Martin Jansen und Christian Schön werfen in der Zeitschrift *Angewandte Chemie* an ein Fachpublikum gerichtet die Frage auf, ob der Designbegriff nicht die Gefahr berge, „dass ein falscher Eindruck von den Gestaltungsmöglichkeiten des Chemikers erweckt wird“, dass also zu weitreichende Spielräume suggeriert werden (2006: 3484). Jegliche Definition von Designprozessen unterstelle einen umfangreichen „gestalterischen Freiraum“, welcher bei „der Synthese neuer chemischer Verbindungen nicht gegeben“

sei (ebd.: 3485). „[E]ine bloße Auswahl aus vorgegebenen und unveränderlichen Topologien“, wie sie die chemische Synthese charakterisiere, sei „in keiner Sprache mit dem Begriff ‚designen‘ assoziiert“ (ebd.). Die Rede vom Design vermittele den unzutreffenden Eindruck, „man könne Ensembles von Atomen mit einer bestimmten Struktur oder gar Eigenschaft in einem schöpferischen Akt, etwa wie ein Kunstwerk, erschaffen“ (ebd.: 3486). Angesichts der Grenzen der Gestaltungsspielräume in der Synthese seien Menschen

die Entdecker und nicht die Schöpfer chemischer Welten. [...] Zugehörige Strukturen, einschließlich möglicher Isomere und polymorpher Modifikationen, Gleichgewichtsabstände oder Stoffeigenschaften wie Schmelzpunkte oder Dichten sind vorgegeben und bleiben einem „Design“ verschlossen (ebd.).

Die Möglichkeiten zur Gestaltung von Verbindungen reichen in verschiedenen Gebieten der Chemie unterschiedlich weit; die organische Chemie, die in der pharmazeutischen Forschung im Vordergrund steht, verfüge im Vergleich zu anderen Teildisziplinen „über ein großes Repertoire effizienter Methoden zur zielgerichteten Syntheseplanung“ (ebd.: 3485). Dennoch, so folgern die Autoren, gilt „unabhängig vom Grad der Vervollkommnung der Syntheseplanung in den verschiedenen Feldern der Chemie [...], dass ‚Design‘ als Begriff zur Beschreibung des Vorgehens in der chemischen Synthese unzutreffend und daher unangebracht ist“ (ebd.: 3847). Insofern Moleküle und deren Wechselwirkungen mit Targets zunächst am Computer modelliert werden, ist rationales Wirkstoffdesign nicht gleichbedeutend mit Design in der Synthesechemie als solcher. Doch jegliches *rational design* impliziert früher oder später die Synthese zahlreicher Verbindungen. Sämtliche Faktoren, welche rational motivierte Gestaltungsspielräume in der Synthese einschränken, kommen insofern zum Tragen, wie die Wissenschaftsphilosophen Werner Kogge und Michael Richter betonen: „Grundsätzlich lassen sich nur chemisch existenzfähige Verbindungen synthetisieren und in ausreichenden Mengen unter definierten Bedingungen isolieren. Deshalb ist eine beliebige Synthese nach Strategien des künstlichen/künstlerischen Designs nicht möglich“ (2014: 136). Hinzu kommt, dass sich Korrelationen zwischen Strukturen und Funktionen von Verbindungen nur in begrenztem Maße antizipieren lassen (vgl. ebd.). Wenngleich in der organischen Chemie eine zielgerichtete Synthese auch komplexer Moleküle in vielen Fällen gelingt, bleiben dem Design von Wirkstoffen somit Grenzen gesetzt.

Unabhängig davon, wie angemessen dies in der Chemie allgemein ist: Meine InterviewpartnerInnen sprachen mit großer Selbstverständlichkeit vom Design von Derivaten. Zugleich – und offenbar, ohne diese Spannung als Widerspruch zu sehen – unterstrichen sie immer wieder die Bedeutung der Grundstrukturen von Naturstoffen als Inspirationsquellen für die Gestaltung abgeleiteter Substanzen. Der Synthesechemiker, mit dem ich mich unterhielt, betonte dies ausdrücklich, so sehr er die Möglichkeit schätzte, beim Entwurf einer *library* eine „eigene persönliche Note“ einbringen zu können: „[D]ie Natur ist immer unser Vorbild bei diesem ganzen Design. [...] [W]ir halten uns schon sehr an diese *Core*-Strukturen, die die Natur herstellt“ (X3, 10.2.2012, P3). Bevor man Derivate entwerfen kann, muss man geeignete Ausgangspunkte finden, von denen sie abgeleitet werden können. Die Spielräume, welche der Designbegriff nahelegt, werden in diesem Fall durch isolierte Naturstoffe ermöglicht wie auch begrenzt, mit anderen Worten: Welche Richtungen sich bei der Synthese von Derivaten einschlagen lassen, geben nicht zuletzt Zufallsfunde vor. Wie nah Derivate an ihre Vorbilder angelehnt sind, kann dabei variieren. In der Fachliteratur wird diesbezüglich zwischen „Natural Product Derived“ und „[Natural Product] Inspired“ unterschieden (Kumar und Waldmann 2009: 3225). Für im engeren Sinne abgeleitete *libraries* werden den Autoren zufolge Naturstoffe als Ausgangsmaterial genutzt, das schrittweise modifiziert wird, ohne aber die Grundstruktur der Derivate zu verändern; als Beispiel wird eine ausgehend von Pflanzenmaterial halbsynthetisch hergestellte *library* angeführt (vgl. ebd.). Wenn *libraries* durch Naturstoffe inspiriert sind, ist der Zusammenhang weniger direkt und die Eingriffsmöglichkeiten reichen weiter; oft handelt es sich um Totalsynthesen und werden die jeweiligen Grundgerüste modifiziert (vgl. ebd.: 3226). Die beiden Ansätze schließen sich nicht aus, fließende Übergänge und Mischformen sind keine Seltenheit (vgl. ebd.: 3226f.). Ob Derivate halb- oder vollsynthetisch produziert werden und wie ähnlich sie ihren Vorbildern sind, ist wichtig, doch nicht allein maßgeblich. Die Spannung zwischen planmäßigem, rational angeleitetem Design und dem Rückgriff auf die Grundstrukturen isolierter Naturstoffe bzw. Zufallstreffer im *Screening* durchzieht die Entwicklung von *libraries* wie auch die Wirkstoffentdeckung.

Die Gestaltung und Weiterentwicklung von Naturstoffderivaten bildet damit ein Paradebeispiel für einen Trend in der gegenwärtigen Arzneimittelforschung: Die Kombination empirischer Suchverfahren mit Methoden, die auf Hypothesen zur Beziehung zwischen Strukturen und Funktionen bzw. gezieltem Design von Molekülen basieren. Seit Jahren werde angestrebt, beide Ansätze zu verbinden, also eine „rationale Anleitung mit

einer umfangreichen empirischen Suche, die von [...] etablierten Arzneimitteln“ oder Naturstoffen ausgeht (Adam 2008: 52). Nicht umsonst belegt beinahe jeglicher Rückblick auf die Entwicklungspfade zugelassener Wirkstoffe, in welchem Maße heutzutage „innovative Wirkungsmerkmale vom Verständnis der grundlegenden Mechanismen der Arzneimittelwirkung motiviert sind“ – und wie sehr weiterhin mehr oder minder unabsehbare Glückstreffer nötig sind (ebd.: 53). Die Frage ist angesichts dessen, *wie* man Zufallsmomente erschließt und in die Forschung einbindet. Bis zu welchem Punkt setzt man auf zufallsbasiertes Aussieben, bevor rational begründete, gezielte Ableitungen und Modifikationen in den Vordergrund treten? Empirische Suchverfahren, synthesechemische Gestaltung und virtuelle Modellierungen lassen sich dabei in unterschiedlicher Gewichtung und Abfolge kombinieren. Ein *Screening* einer mehr oder weniger großen Anzahl von Substanzen kann an mehreren Punkten stattfinden, nicht nur zu Beginn, um *Hits* an einem Target zu identifizieren. *Dass* früher oder später ausgefiltert werden muss, steht indes außer Frage: „[A] rigourously developed screen is critical to every drug discovery effort whether or not HTS yielded the starting points“ (Janzen 2014: 1163). Im Rahmen der medizinisch-chemischen Optimierung werden z. B. wiederholt zahlreiche Derivate von Wirkstoffkandidaten getestet, unabhängig davon, ob diese auf Zufallsfunde oder rationales Design zurückgehen. Die Frühphase der Arzneimittelforschung bewegt sich derzeit, so folgert Adam, „zwischen zwei Polen“:

[Zwischen] einer wissensarmen empirischen Suche auf der einen Seite und dem gezielten Entwurf von Wirkstoffen auf der Basis einer detaillierten Entschlüsselung molekularer Mechanismen auf der anderen Seite. [...] Vorherrschend ist ein Vorgehen, das empirische Suche mit theoretischer Anleitung und Deutung der Ergebnisse verbindet, und daher zwischen den genannten Polen anzusiedeln ist (2008: 54).

Anbieter isolierter Naturstoffe lassen sich in diesem Spannungsfeld klar verorten: Der Verkauf nicht auf ihre Bioaktivität getesteter Substanzen impliziert eine partielle Abkehr vom rationalen Wirkstoffdesign. An dessen Stelle tritt eine beschleunigte Mobilisierung von Zufallsmomenten: Die Suche nach Glückstreffern unter in Serie isolierten Sekundärmetaboliten, die ihrerseits im Laufe kontingenter evolutionärer Prozesse entstanden sind und deren Wirkungsspektrum unbekannt ist. Letztlich werden zufällige Ereignisse auf zwei Ebenen miteinander verbunden: Naturstoffe sind, so die Annahme, durch evolutionäre Zufälle entstanden; bei ihrem *Screening* wird ebenso auf Zufallstreffer gehofft. Zufallsmomente kommen an

mehreren Punkten zum Tragen – immer dann, wenn auf detaillierte Untersuchungen verzichtet wird und dafür beschleunigte Suchverfahren bemüht werden, im Wissen um die Grenzen der Planbarkeit der Arzneimittelersforschung.

Positiv gewendet werden zufallsbasierte Suchverfahren als Möglichkeit begriffen, sich von übermäßigen Einschränkungen durch Hypothesen oder enge Vorgaben von Modellen zu befreien. Dies spielt vor allem dann eine Rolle, wenn rational begründete Vorgehensweisen in einem Projekt nicht zu den erwünschten Ergebnissen führen; wenn also Ideen gefragt sind, die über den Rahmen des Erwartbaren hinausgehen und nicht lediglich den nächsten plausiblen Schritt innerhalb eines Modellierungsszenarios umfassen. Angesichts der bisherigen Misserfolge des rationalen Wirkstoffdesigns bei der Antibiotikaentwicklung folgert eine Überblicksarbeit z. B.: „It is tempting to return to the days of irrational screening“ (Silver 2011: 99). Bewusst nicht-rationale, zufallsbasierte Suchverfahren können in verzwickten Situationen Auswege eröffnen. Ähnlich verhält es bei komplexen pathologischen Prozessen, Wirkungsweisen oder Zielmolekülen, die sich nicht ohne Weiteres virtuell modellieren lassen oder bezüglich der großen Wissenslücken bestehen:

In many cases, the substrate or effector may be of a more complex nature, making chemistry time-consuming and expensive. [...]. In this case, random screening becomes a powerful tool for finding new leads. It is also a way of breaking free from the rational approach into areas of chemistry that would not normally be pursued (Brewer 2000: 63).

Hinzu kommt, dass Zufallsfunde nicht nur zu unerwarteten Forschungsergebnissen führen können. Darüber hinaus bieten sie mitunter Alternativen zu den allzu ähnlichen Wirkstoffen, an denen typischerweise mehrere Firmen zur selben Zeit arbeiten; denn auf der Grundlage rationaler Hypothesen zu ähnlichen Targets sind keine radikal abweichenden Lösungsansätze zu erwarten. Daraus resultiert oftmals eine heftige Konkurrenz darum, welche unter mehreren relativ ähnlichen Substanzen als erste eine Zulassung erhält, ganz abgesehen von Streitigkeiten um geistige Eigentumsrechte. Brewer postuliert gar: „Rational people all arrive at the same end point“ (ebd.).³⁷ Die Aussage mag übertrieben sein, ist aber nicht unplausibel, wie eine Studie zu allen 2002 in den USA zugelassenen Wirkstoffen

37 „One draw back with this rational approach is that the knowledge of the target's substrate is known to competitors, therefore a rational approach is likely to lead to the same classes of compounds being developed. As a result, there is a high

nahelegt: Die einzigen beiden Arzneien, die auf gänzlich andere Targets einwirkten als alle anderen, beruhten auf Zufallsentdeckungen in Projekten, die zunächst andere Ziele verfolgt hatten. Die übrigen Neuzulassungen waren größtenteils eng an bekannte Wirkstoffe angelehnt (vgl. Adam 2008: 53). Überspitzt gesagt: Rationale Methoden sorgen für ähnliche Ergebnisse, während Zufallstreffer Überraschungen den Weg ebnen. In ähnlichen Begriffen wird in der Literatur die Rolle von Naturstoffen beschrieben: „[N]atural products should not be left out of the equation. Judiciously attacked, they should once again provide for serendipitous ‚irrationality‘“ (Silver 2011: 100). Naturstoffe stehen paradigmatisch für nicht von Menschen gemachte Ressourcen, die man eben finden muss, da man sie kaum eigenmächtig entwerfen kann – weder durch rationales Design noch durch Herumprobieren ohne Vorbilder. Vor diesem Hintergrund erscheint die Suche nach neuen Naturstoffen als geeignetes Mittel, um anders nicht zugängliche Zufallsmomente ausfindig zu machen. Folgerichtig empfahl der Vorstand des Unternehmens in einer Fachzeitschrift Offenheit für das, was er als ‚Unverständlichkeit der Natur‘ beschrieb, bezogen auf die Unmöglichkeit, die Vielfalt an Naturstoffen rational zu durchdringen. Deren Diversität gelte es anzunehmen, statt sich über die damit einhergehenden Mühen zu beklagen; denn dieser Aspekt lasse sich ‚in unseren Laboratorien‘ – d. h. künstlich – nicht generieren (vgl. X8, 2003, P551).

Letztlich bleiben in der Arzneimittelforschung zwei Möglichkeiten, auf mangelnde oder nicht ausreichend belastbare rationale Einsichten zu reagieren: Entweder kann man sich um besseres Verständnis bemühen, also darum, derzeit vorhandene Lücken nach und nach zu überwinden – oder aber in bestimmten Phasen auf ‚Irrationalität‘ setzen und hoffen, die fehlende Wissensbasis durch einen hohen Durchsatz an Zufallsergebnissen zu kompensieren. Die beiden Optionen schließen sich keineswegs aus; so sind empirische Suchverfahren heute auf die Anforderungen Target-basierter Testsysteme abgestimmt, die zumindest bei Gebrauch biochemischer Assays ohne eine rational motivierte Modellierung von Wechselwirkungen auf molekularer Ebene nicht denkbar sind (vgl. Adam 2008: 53f.). Dennoch handelt es sich um eine gegensätzliche grundlegende Ausrichtung. Zufallsorientierte Suchstrategien beruhen in erster Linie auf automatisierten und miniaturisierten Test- und Filterungsmethoden, weniger auf ver-

probability of patent infringement, with a number of chemistry groups from different pharmaceutical companies all pursuing the same chemistry“ (Brewer 2000: 63).

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

tieftem Verständnis biologischer Zusammenhänge und pharmakologischer Interventionsmöglichkeiten. Eine temporäre epistemologische und gestalterische Selbstbeschränkung wird dabei mit beschleunigten, seriellen Suchprozessen gekoppelt. Ob sie im positiven Sinne als Befreiung von engen Vorgaben verstanden werden oder lediglich als Möglichkeit, Wissenslücken zu überwinden: Hinter zufallsbasierten Suchverfahren steckt stets „die Magie großer Zahlen“, die mitunter den rational motivierten Entwurf neuer Moleküle oder, allgemeiner gesagt, die „Qualität wissenschaftlichen Schlussfolgerns“ verdrängt, wie es in einem Überblick zur Geschichte der Wirkstoffentdeckung heißt, auf den sich – in anderem Zusammenhang – Clapp und Crook berufen (vgl. 2002: 91).

2.5 *Naturstoffe als Arzneien und Lebensmittelzutaten: Was ist wirksam, wie wird dies nachgewiesen und was darf überhaupt wirken?*

Naturstoffe lassen sich in diversen Industriezweigen und Produkten verwenden, als pharmazeutische Wirkstoffe, als Bestandteile von Kosmetika oder auch als Lebensmittelzutat. Für das betrachtete Unternehmen stellt z. B. die Arbeit an geschmacksmodifizierenden Verbindungen und Aromastoffen einen wichtigen Schwerpunkt dar (siehe Abschnitt 3.1.5). Nahrungsergänzungsmittel enthalten ebenfalls häufig aus Biomaterialien gewonnene Substanzen, Fraktionen oder Extrakte. Im Folgenden beschäftige ich mich mit der letztgenannten Gebrauchsweise: Anhand des Gegensatzes zwischen Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln lässt sich nämlich verdeutlichen, wie die Wirksamkeit von Substanzen verstanden, nachgewiesen und reguliert wird. Was dies für Anbieter bedeutet, hängt nicht zuletzt davon ab, welche Anforderungen in Zulassungsverfahren gestellt und überprüft werden, wie ich am Beispiel von klinischen Studien und *health claims* zeigen werde.

Im Englischen werden Nahrungsergänzungsmittel auch als *nutraceuticals* bezeichnet, ein Neologismus, der die Grauzone zwischen Lebensmitteln und Medikamenten besser erfasst als die neutralere Benennung als *nutritional supplement*. Entscheidend ist folgende Spannung: Konsumenten erwerben Nahrungsergänzungsmittel aus im weitesten Sinne gesundheitlichen Erwägungen, die sich nicht grundsätzlich von den Gründen unterscheiden, Arzneimittel einzunehmen. Die Form, in der *nutraceuticals* angeboten werden, teilen sie ebenso mit pharmazeutischen Präparaten: dosiert, oft in Tabletten, Kapseln oder als Pulver. Dies betont eine Studie des Biologen Arnold Sauter und der Ökonomin Katrin Gerlinger, in der es u. a.

darum geht, welche Erwartungen mit Nahrungsergänzungsmitteln verbunden sind und wie Anbieter entsprechende Hoffnungen wecken: „Da die Darreichungsform an die von Arzneimitteln anknüpft, wird zumindest indirekt eine gewisse Wirkmächtigkeit der Mittel suggeriert“ (2011: 115). Gebrauchsweisen und Effekte von Medikamenten lassen sich schließlich nicht von ihrer konkreten Dinghaftigkeit trennen:

Their „thinginess“ provides patients and healers with a means to deal with the problem at hand. Medicines are tangible, usable in a concrete way: They can be swallowed, smeared on the skin, or inserted into orifices – activities that hold the promise of a physical effect. By applying a „thing“, we transform the state of dysphoria into something concrete, into some thing to which the patient and others can address their efforts (Van der Geest u. a. 1996: 154).

Die Darreichungsform von Arzneien ist mithin kein vernachlässigbares Attribut (vgl. Greene 2013). Wenn *nutraceuticals* in dieser Hinsicht mehr mit Medikamenten als mit Lebensmitteln gemeinsam haben, bleibt dies – abgesehen von allen Inhaltsstoffen – nicht folgenlos für Konsummuster, Erwartungen und Wirkungen. Da Nahrungsergänzungsmittel, wie es auf der Webseite des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) heißt, nur aus „Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung in konzentrierter Form“ bestehen dürfen, gelten sie rechtlich dennoch als Lebensmittel und werden als solche reguliert.³⁸

Das Recht folgt der Prämisse, dass jeglicher Stoff im menschlichen Körper nur eine von zwei einander ausschließenden Funktionen erfüllen kann: Entweder handelt es sich um einen „Substanz- und/oder Energielieferant für unterschiedliche Prozesse des menschlichen Organismus“, also einen Nährstoff mit ernährungsphysiologischer Funktion – oder um „spezifisch[e] Wirkstoff[e], welche bereits in sehr kleinen Mengen im Organismus Funktionsveränderungen nach sich ziehen können, da sie an Steuerungs- und Regelungsprozessen des Organismus beteiligt sind“ (Sauter und Gerlinger 2011: 104). Solche Substanzen werden je nach ihrer Wirkung als Arznei- oder Gefahrenstoffe klassifiziert, während Nährstoffe die Hauptbestandteile von Lebensmitteln bilden (vgl. ebd.). Gleichwohl bleibt

38 Zitiert aus den Einschätzungen des BfR zur „[g]esundheitliche[n] Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln“, siehe http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitsliche_bewertung_von_nahrungsergaenzungsmitteln-945.html (31.10.2016). Als Beispiele werden dort Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren, Ballaststoffe sowie Pflanzenextrakte genannt.

die Differenzierung zwischen Nahrungs- und Arzneimitteln tautologisch, trotz der Bezugnahme auf die jeweiligen Inhaltsstoffe: „Lebensmittel fallen unter das Lebensmittelrecht und sind alle Stoffe oder Erzeugnisse, von denen nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann, dass sie [...] von Menschen aufgenommen werden und u.a. keine Arzneimittel [...] sind“ (ebd.: 105). Komplementär hierzu werden Arzneimittel dadurch gekennzeichnet, dass sie zur „Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten dienen“ und keine Lebensmittel sind (ebd.). Nahrungsmittel wie auch Medikamente enthalten jedoch stets mehrere Bestandteile; „entscheidungsrelevant für die Zuordnung zu den sich normativ ausschließenden Kategorien“ sind daher die „enthaltenen Mengen einzelner Substanzen“ (ebd.: 106). Insofern die Möglichkeiten, Inhaltsstoffe in ihrer Menge und ihrer Zusammensetzung zu variieren, beinahe unbegrenzt sind, verwischen diesbezügliche Abgrenzungen allerdings (vgl. ebd.: 106). Folglich fällt „es zunehmend schwerer, eine ausschließliche ernährungsphysiologische oder spezifisch pharmakologische Wirksamkeit zu unterstellen, sodass Produkte mitunter schwer zuzuordnen sind“ (ebd.: 179). Während Nahrungsergänzungsmittel *de facto* einen Graubereich zwischen Arznei- und Lebensmitteln eröffnen, zieht das Recht vermeintlich klare Grenzen. Um einen Begriff zu verwenden, den Latour in anderem Zusammenhang geprägt hat: Rechtliche Normen verrichten eine subtile konzeptuelle Reinigungsarbeit, um Nahrungsmittel und Medikamente voneinander zu separieren und diese Unterscheidung zu stabilisieren (vgl. 2002b: 57ff.). So erläutert das BfR die Vorgaben der einschlägigen „Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel“ (NemV) wie folgt:

Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel und keine Arznei. Obwohl Nahrungsergänzungsmittel in Form von Tabletten, Dragees oder Pulver angeboten werden, sind sie keine Arznei, sondern Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die normale Ernährung zu ergänzen. Als Lebensmittel müssen sie vor allem sicher sein und dürfen keine Nebenwirkungen haben.³⁹

39 Siehe http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitsliche_bewertung_von_nahrungsergaenzungsmitteln-945.html (31.10.2016). Zum Wortlaut der NemV siehe <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/nemv/gesamt.pdf> (31.10.2016). Die NemV setzt EU-Richtlinien um, insofern betreffen die obigen Absätze die Lage in der EU. Ähnliche Regelungen finden sich auch in anderen Rechtsordnungen. Die Rechtslage in den USA lässt sich wie folgt zusammenfassen: „Drugs (new chemical entities): single compounds intended to cure or prevent disease. Regulated through Food and Drug Administration (FDA) approval based on Investigational

Demnach sind Nahrungsergänzungsmittel als Lebensmittel nicht nur nicht dazu geeignet, Krankheiten zu heilen oder vorzubeugen – sie *dürfen nicht* pharmakologisch wirksam sein: „Aus normativer Perspektive dürfen sie in allgemein üblicher Dosierung über die ernährungsphysiologische Wirkung hinaus keine besondere Wirksamkeit auf den Organismus ausüben“ (Sauter und Gerlinger 2011: 105). Andernfalls, bei erwiesener therapeutischer Effektivität, wären sie Medikamente und müssten vor einer zwingend erforderlichen Zulassung in Anknüpfung an anerkannte medizinische Krankheitsklassifikationen ausgiebig überprüft werden (vgl. ebd.: 106). Ganz im Sinne der NemV urteilte ein Mitarbeiter des Unternehmens über die Effekte von Naturstoffen in *nutraceuticals*: „Streng genommen darf das gar nicht wirken, sonst wäre es Pharma“ (X2, 21.3.2012, P223). Gegenüber der spezifischen Wirksamkeit, die Arzneimittel nachweisen müssen, gelten für Nahrungsergänzungsmittel andere Bedingungen. In der Praxis impliziert die Auflage, nicht wirksam zu sein, vor allem, dass keine krankheitsrelevanten Aktivitäten *bekannt sein dürfen*. Da *nutraceuticals* aber nicht so detailliert wie Wirkstoffe getestet werden, steht eigentlich nur fest, dass keine Wirksamkeit nachgewiesen ist. Derartige Effekte *auszuschließen*, ist jedoch unmöglich; stets sind weitere Untersuchungen denkbar – auf andere Wirkungen, in höherer Dosierung, für andere Indikationen oder an anderen Patientengruppen. Das Wissen bezüglich des Wirkungsspektrums von Verbindungen bleibt grundsätzlich lückenhaft. Wenn rechtlich gesehen als „[w]esentliches Entscheidungskriterium für die Substanzklassifizierung [...] die Wirksamkeitseigenschaft“ dient (Sauter und Gerlinger 2011: 105), bleibt fraglich, wie weit diese Differenzierung tatsächlich trägt.

Gewiss ist hingegen: Als Nahrungsmittel hingegen unterliegen *nutraceuticals* lediglich einer stichprobenartigen Kontrolle durch die Lebensmittelüberwachungsbehörden der Bundesländer. Für ihre gesundheitliche Unbedenklichkeit sind Hersteller und Vertreiber verantwortlich. Eine Zulassung oder Wirksamkeitsbewertung ist nicht vorgeschrieben; es genügt, Produkte vor der Markteinführung beim Bundesamt für Verbraucher-

New Drug (IND) status and a New Drug Application (NDA). An example is Taxol (paclitaxel). [...] Dietary Supplements (nutraceuticals): extracts of plants intended to supplement the diet. Health claims (structure-function claims) are possible but not disease claims. Regulated by the FDA based on premarket notification or history of use. Examples are garlic extract or milk thistle extract“ (Gyllenhaal 2009: 789). In der medizinischen Fachliteratur werden die Auflagen für *dietary supplements* oft als zu lax kritisiert und für deren weite Verbreitung verantwortlich gemacht (vgl. z. B. Cohen 2016: 1453).

schutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zu registrieren.⁴⁰ Für Verbraucher heißt dies, dass Nahrungsergänzungsmittel nicht gesünder als andere Lebensmittel sein müssen, wie das BfR erläutert:

Aus der Tatsache, dass ein Nahrungsergänzungsmittel im Handel ist, kann der Käufer nicht schließen, dass es sich um ein sinn- oder wertvolles Lebensmittel handelt. Nahrungsergänzungsmittel können auch dann auf dem Markt angeboten werden, wenn ihr ernährungspysiologischer [*sic*] Wert fraglich ist.⁴¹

Für Firmen bedeuten niedrigere regulatorische Auflagen, dass Risiken – im Vergleich zu pharmazeutischen Wirkstoffen – niedriger sind und der Zeitrahmen kürzer ist, innerhalb dessen sie Einkünfte erwarten können. Dass der Markt für Nahrungsergänzungsmittel Naturstoffanbietern Gelegenheiten bietet, lag für einige der MitarbeiterInnen auf der Hand. Mehrmals wurde z. B. betont, dass Projekte im Pharmabereich lukrativ, aber sehr langwierig und riskant seien, während in der *Food*- und der Kosmetikbranche geringere Gewinnmargen mit Aussichten auf raschere Einkünfte einhergingen (vgl. X6, 5.10.2011, P105). Schließlich verkaufen einige Partnerfirmen selbst Nahrungsergänzungsmittel bzw. Kosmetika an Verbraucher (vgl. X1, 16.1.2015, P563), während im Pharmabereich die Zahl der Akteure, die zwischen Naturstoffen und zugelassenen Arzneimitteln stehen, typischerweise viel höher ist. Verschiedene Produktkategorien haben mithin – kaum überraschend – unterschiedliche Vor- und Nachteile. Ein leitender Mitarbeiter eines Industrieverbands sprach so etwas abfällig von der „Ecke der Nahrungsergänzungsmittel“ und betonte, dass diese im Vergleich zur Pharmabranche nicht sehr lukrativ sei: „Das ist eine Nische, da verdienen Sie aber auch nicht viel“ (X5, 3.8.2011, P7). Doch weisen Nahrungsergänzungsmittel neben geringeren Risiken und rascheren Einkünften einen weiteren Vorzug auf: In diesem Bereich können Produkte verkauft werden, die für Pharmafirmen kaum infrage kommen, z. B. Extrakte oder Fraktionen, d. h. grob aufgetrennte Extrakte. Das Unternehmen erstellt so auch „Fraktionsbibliotheken zum Beispiel aus essbaren Pflanzen, die dann im Prinzip eher in den Nahrungsergänzungsmittelbereich fließen würden als in Pharmaprodukte“ (X1, 2.2.2012, P37). Kunden aus der Phar-

40 Siehe http://www.bfr.bund.de/de/gesundheitsliche_bewertung_von_nahrungsergaenzungsmitteln-945.html (31.10.2016).

41 Zitiert aus den „Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln“ auf der Webseite des BfR, siehe http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_nahrungsergaenzungsmitteln-10885.html#topic_10892 (31.10.2016).

maindustrie erwerben demgegenüber fast ausschließlich reine Naturstoffe, d. h. ein deutlich enger umrissenes Produktspektrum. Lebensmittel- und Kosmetikfirmen bevorzugen mitunter Extrakte, nicht isolierte Reinsubstanzen. Dies kann aus mehreren Gründen vorteilhaft sein, wie der Leiter der Forschungsabteilung erklärte:

X1: Also es können eben [folgende] Gründe sein: Kosten, weil es einfach billiger ist, nicht die Reinsubstanz zu machen, sondern nur einen Extrakt; Marketing, oder, äh, [es] kann aber auch Zulassungsfragen betreffen und was man dann aufs Label nachher draufschreiben muss. Da ist es vielleicht besser, wenn ich draufschreibe /

I: Ach so, wenn die dann hinschreiben: „Kakaoextrakt“, muss das weniger getestet werden /

X1: „Enthält Kakaoextrakt“ (lacht) /

I: Als wenn sie schreiben: Substanz X, und es sieht natürlich (.) besser aus, potenziell /

X1: Genau, sieht besser aus, ja, ja (X1, 11.1.2013, P43)!

Extrakte können je nach intendierter Verwendungsweise Vorzüge gegenüber Reinsubstanzen aus denselben Biomaterialien bieten, insbesondere dann, wenn Verbraucher direkt als Kunden adressiert werden. Denn deren implizite Präferenzenskala ist tendenziell nach dem intuitiven Anschein der Natürlichkeit von Inhaltsstoffen abgestuft: von Extrakten über isolierte Naturstoffe hin zu strukturell identischen synthetischen Verbindungen. Was als natürlich gilt, wird dabei selten explizit ausdiskutiert. Dies ändert nichts daran, dass „Naturverhältnisse stets eine ausgeprägte normative Bedeutung“ und „bis heute einen kaum zu unterschätzenden Einfluß auf die öffentliche Meinung“ haben; oftmals beeinflussen sie „indirekt auch [...] gesundheitspolitische und wirtschaftliche Entscheidungen, wenn etwa sog. ‚natürliche‘ und ‚chemische‘ Verfahren und Mittel zur vergleichenden Bewertung anstehen“ (Schummer 2004: 629f.). Karafyllis setzt voraus, dass Naturprodukte „deskriptiv bestimmte Züge“ tragen; allerdings „appellieren [sie] gleichzeitig normativ an moralische Intuitionen“, also an „Werturteilsfragen, die mit den impliziten Assoziationen des Naturbegriffs verbunden sind“ (2001: 57f.). „Die Idee von Naturprodukten“ sei daher „Ambivalenzen und Missverständnissen“ geprägt, die auf die „mangelnd[e] Prägnanz des Ausdrucks ‚Natur‘“ zurückgehen sowie auf die „außerordentlich[e] Wandelbarkeit von dem, was als Natur angesehen werden kann und angesehen wird“ (ebd.: 59). Für Anbieter von Naturstoffen und Extrakten ist es freilich nicht entscheidend, ob ihre Produkte unter Bezug auf mehrdeutige Kriterien beurteilt werden – sondern vielmehr, dass im Span-

nungsfeld dieser Ambivalenzen der als natürlich eingeschätzte Pol positiv besetzt und mit Attributen wie gesünder und ökologisch verträglicher assoziiert ist (vgl. ebd.: 62). In anderen Worten: „In jeder Verwendungsweise manifestiert sich die Vorstellung, dass Naturprodukte ‚besser‘ als andere Produkte sind“ (ebd.: 100). Eines der Naturverständnisse, die Karafyllis herausarbeitet, lautet dementsprechend: „Natur ist das, was aufgrund von bestimmten Bedürfnissen als solche nachgefragt wird“, also ein „Projektionsfeld und Interpretationsrahmen für unsere kulturell vermittelten Wünsche und Visionen“ (ebd.).⁴²

Wie natürlich ein Bestandteil eines Nahrungsergänzungsmittels ist, mag nur vage begründet sein; von Verbrauchern bevorzugt wird der Eindruck von Natürlichkeit allemal. Zweierlei Kriterien sind hierfür besonders ausschlaggebend: Zum einen spielt die Herkunft aus einem Biomaterial eine Rolle, zum anderen die Herstellungsweise. Als natürlich gelten also Bestandteile von Organismen, die verhältnismäßig wenig bearbeitet werden. Für Anbieter gilt es folglich, die Nutzung natürlicher Ausgangsmaterialien zu betonen und den Anschein naturgemäßer Produktion hervorzurufen bzw. nicht zu durchbrechen. Die konkreten physikalischen oder gar chemischen Verfahren, welche hierbei zum Einsatz kommen, sind nicht zwangsläufig entscheidend, denn ein genauer Einblick in die jeweiligen Verarbeitungsprozesse bleibt Endkunden meist vorenthalten. Vermutlich wird Natürlichkeit ohnehin weniger als solche wertgeschätzt, sondern vor allem aufgrund der gesundheitsfördernden Eigenschaften, mit welchen sie assoziiert wird – je natürlicher, desto gesünder. Diese weit verbreitete, doch seiner Meinung nach unzutreffende Einschätzung kommentierte der Leiter eines Biotechnologieindustrieverbands sarkastisch: „Da ist ein Algenextrakt drin oder was weiß ich, wo Leute dann denken: ‚Ah, Natur, schön, muss ja gut sein‘“ (X5, 3.8.2011, P7). Ob natürliche Inhaltsstoffe zu Recht für gesünder gehalten werden oder nicht – Anbieter versuchen selbstverständlich, von dieser Überzeugung zu profitieren.

42 Ob die Rede von „Naturverständnissen“ bei Karafyllis eine Dichotomie von Natur und Gesellschaft bzw. Kultur voraussetzt, die ich zugunsten einer Nachverfolgung hybrider Beziehungsgeflechte unterlaufen möchte, kann hier offenbleiben (vgl. u. a. Latour 2002b). Für meine Argumentation ist lediglich Folgendes wichtig: Die Frage, was als natürlich eingeschätzt wird und welche Kriterien dafür relevant sind, ist normativ aufgeladen und lässt sich nicht allein unter Berufung auf naturwissenschaftliche Methoden und Befunde klären. Dies ist dann besonders einleuchtend, wenn die Abgrenzung von Natürlichem und Künstlichem dermaßen kontingent ist wie bei der Nutzung von Naturstoffen und Extrakten in diversen Produktkategorien.

Neben den niedrigeren regulatorischen Hürden und geringeren Risiken können aus Sicht von Naturstoffanbietern indes zwei verschiedene Motive dafür sprechen, verstärkt auf Nahrungsergänzungsmittel zu setzen. Beide haben damit zu tun, dass bestimmte Arten von Inhaltsstoffen für besonders gesund gehalten werden, messen allerdings deren natürlicher Herkunft einen unterschiedlichen Stellenwert bei – in beiden Fällen unter Bezug auf Prozesse auf molekularer Ebene. Einerseits stellt Natürlichkeit nichts als ein Attribut dar, das zu Werbezwecken genutzt werden kann, weil es Konsumenten wichtig ist. Kundenpräferenzen sind ein ausreichender Grund dafür, entsprechende Produkte anzubieten, und zwar unabhängig davon, dass die meisten Anbieter die implizite Voraussetzung dieser Präferenzen – die Annahme, dass natürlich *per se* gesünder ist – keineswegs teilen. Ein Gespräch über Aromastoffe, die problemlos synthetisiert werden können, doch bevorzugt aus Biomaterialien isoliert werden, da dies eine Kennzeichnung als natürliche Aromen gestattet, war aufschlussreich; ein Mitarbeiter bezweifelte ausdrücklich, ob die Einschätzungen vieler Verbraucher gut begründet sind: „Obwohl – eigentlich chemisch ist es genau dasselbe“ (X1, 13.1.2014, P553). Nicht umsonst ist eine zentrale Prämisse der Chemie, dass von strukturgleichen Substanzen gleich welcher Herkunft identische Eigenschaften zu erwarten sind; besondere Qualitäten, die auf ihre Herkunft zurückgehen, sind demnach ausgeschlossen.⁴³

Andererseits gehen einige Naturstoffanbieter davon aus, dass der Nahrungsergänzungsmittelbereich auch deshalb einen Wachstumsmarkt darstellt, weil *nutraceuticals* durchaus einen gesundheitlichen Mehrwert haben können. Der Geschäftsführer des Unternehmens erläutert die Hintergründe dieser Annahme in einem Artikel in einer Zeitschrift zur Wirkstoffforschung (vgl. X8, 2007, P343): In einem Ausblick am Ende seines Beitrags zur therapeutischen und präventiven Verwendung von Naturstoffen beschäftigt er sich überraschenderweise kaum mit ihrem Potenzial als pharmazeutische Wirkstoffe. Stattdessen betont er ihre wachsende Rolle für *nutraceuticals*, genauer gesagt: Er prognostiziert, dass manche Naturstoffe aufgrund von Besonderheiten in ihrem molekularen Aufbau zur Verwendung in krankheitsvorbeugenden Nahrungsergänzungsmitteln prädesti-

43 Der Mitarbeiter ergänzte, dass man „mit etwas analytischem Aufwand feststellen [kann], ob eine Substanz natürlichen Ursprungs ist oder im weitesten Sinne aus Erdöl gemacht“, also synthetisiert wurde (X1, 12.1.2014, P552). Naturstoffe sind meist chiral und weisen eine typische Verteilung links- und rechtsdrehender Enantiomere auf; über eine enantioselektive Analyse der Chiralität von Molekülen lässt sich daher ermitteln, ob diese aus Biomaterialien stammen.

niert seien. Da nicht verschreibungspflichtige Präparate, die Präventionszwecken dienen, nicht zum Kerngeschäft dezidierter Pharmakonzerne gehörten, hätten, so der Geschäftsführer weiter, bislang vor allem Lebensmittelfirmen derartige Produkte angeboten. Die vorhandene Evidenz für den Nutzen der üblicherweise verkauften Vitamine, Mineralstoffe oder Pflanzenextrakte sei jedoch bestenfalls zweifelhaft. Die Stoßrichtung dieser Heranführung an das Thema legt nahe, worin er Chancen für spezialisierte Anbieter sieht: Durch Forschung an Fraktionen bzw. Naturstoffen soll es gelingen, *bessere* Nahrungsergänzungsmittel auf den Markt zu bringen – solche mit mehr oder weniger klar belegten Effekten. Was damit gemeint ist, präzisiert er in einem später veröffentlichten Interview (vgl. X8, 2014, P561). Zu den Zielen, die mit *nutraceuticals* angestrebt werden, zählt er darin u. a. die Entwicklung ‚gesundheitsfördernder‘ Nahrungsergänzungsmittel. Den wissenschaftlichen Anspruch, mit dem diese Zielsetzung verfolgt werde, unterstreicht er ausdrücklich. Exemplarisch verweist er auf die Untersuchung bislang nicht beschriebener Inhaltsstoffe von Obst oder Gemüse; vielversprechend seien z. B. Substanzen, die, solange sie in einem Apfel enthalten seien, ihre Effekte nicht entfalten können, da Wechselwirkungen mit anderen Inhaltsstoffen dies verhindern oder weil sie mitsamt dem jeweiligen Lebensmittel verdaut werden, bevor sie die passende Zielstruktur im Körper erreichen.

Der Ausdruck ‚gesundheitsfördernd‘ wurde in diesem Zusammenhang, so ist anzunehmen, bewusst gewählt. Das genaue Ausmaß der erwünschten Wirkungen, welche die Gesundheit fördern sollen, ohne im pharmazeutisch relevanten Sinne wirksam zu sein, bleibt dabei zwangsläufig vage. Die Differenzierung zwischen Lebensmitteln, die als gesund gelten, und Wirkstoffen, die belegbare therapeutische oder präventive Effekte aufweisen, wird so unterlaufen. Dies erinnert an die beinahe synonyme Verwendung der Begriffe für Heilmittel, Gewürze und Nahrungsmittel in der frühen Neuzeit. In einer Überblicksstudie zur transatlantischen Zirkulation von Arzneien wird z. B. betont, in welchem Maße sich diese Kategorien in der damaligen Zeit überlappten:

[I]n several early modern European languages [...] the word for ‚spice‘ and the word for ‚drug‘ were practically interchangeable. The most famous spices, such as pepper, cloves, cinnamon, nutmeg and mace, were indeed used at table to complicate and stimulate taste. But when ingested, they might also alter one’s bodily and mental state (several also have psycho-active properties) in ways perceived to be beneficial. This made them useful as medicines, too, whether taken alone or mixed with other ingredients. Until recent centuries, then, the distinc-

tion between foods and medicines was often noted more in how they were used – the reasons for and methods of taking them – than in any fundamental distinction of substance (Cook und Walker 2013: 338f.).

Die heutigen Abgrenzungen sind historisch betrachtet jungen Datums – was nichts daran ändert, dass *nutraceuticals* in einer rechtlichen und begrifflichen Grauzone angeboten werden, die von Spannungen zu den Vorgaben der Nahrungsergänzungsmittelverordnung durchzogen ist. Grenzlinien zwischen Bereichen, deren Unterscheidbarkeit das Recht voraussetzt wie auch im alltäglichen Vollzug performativ aufrechterhält, büßen an Trennschärfe ein, wenn an gesundheitsfördernden Substanzen geforscht wird, die nicht im engeren Sinne heilen sollen.

Der Geschäftsführer räumt in seinem Artikel freilich ein, dass es nicht leichtfällt, die Effekte einer präventiven Nutzung von *nutraceuticals* sicher nachzuweisen. Er führt dies auf mehrere Aspekte zurück, welche die Durchführung klinischer Studien zur Krankheits- oder Symptombvorbeugung erschweren bzw. deren Aussagenkraft mindern; so sei oftmals eine lange Studiendauer nötig, damit sich etwaige subtile Differenzen überhaupt manifestieren können, abgesehen von Wechselwirkungen mit diversen anderen Faktoren. Relevante und klar messbare Endpunkte festzulegen, sei ebenfalls schwierig (vgl. X8, 2007, P343). Wie lässt sich z. B. testen, ob ein Präparat die erhoffte probiotische Wirkung zeigt, die wiederum indirekt – auf so vielfältige wie unspezifische Weise – die Gesundheit fördern soll? Genügt es zu belegen, dass sich die Darmflora wie erwünscht verändert, dass sich also bestimmte Bakterien stärker vermehren als andere? Oder sind Parameter wie Körpergewicht, Blutdruck oder einer der vielen denkbaren Entzündungsmarker entscheidend? Die Forschung an Nahrungsergänzungsmitteln, die vorbeugend wirken sollen, bewegt sich mithin selbst dann in einer Grauzone, wenn Anbieter nicht beabsichtigen, das Fehlen zulassungsrechtlicher Auflagen auszunutzen. Nicht immer ist es ohne Weiteres möglich, präventive Effekte eindeutig nachzuweisen. Insofern ist es folgerichtig, dass der Geschäftsführer die Prämisse, Menschen könnten nur entweder gesund oder krank sein, in dem genannten Interview als veraltetes Schwarz-Weiß-Denken bezeichnet (vgl. X8, 2014, P561). Als Kontrastfolie sei auf ein Urteil des Europäischen Gerichtshofs verwiesen, das Anforderungen spezifiziert, die zulassungsfähige Medikamente erfüllen müssen; Sauter und Gerlinger fassen den Gerichtsentscheid folgendermaßen zusammen: „Für die Einstufung einer Substanz als Arzneimittel reiche es nicht aus, wenn ein Erzeugnis die Gesundheit im Allgemeinen fördert, vielmehr müsse es wirklich die Funktion der Verhütung oder Heilung (einer Krankheit) besitzen“ (2011: 106). Das Gericht forderte also

Wirksamkeit in Bezug auf konkrete, identifizierbare Krankheiten, nicht nur eine positive Beeinflussung des Gesundheitszustands.

Auch in Bezug auf die verwendeten Substanzen betont der Geschäftsführer, dass es mitunter unmöglich sei, klare Differenzen zwischen Wirkstoffen, die zur Krankheitsbehandlung genutzt werden, und solchen, die zur Vorbeugung geeignet sind, zu benennen (vgl. X8, 2007, P343). Im weiteren Verlauf des Artikels führt er gleichwohl einige Kriterien an, aufgrund derer manche Verbindungen kaum Chancen hätten, jemals zu pharmazeutischen Wirkstoffen zu werden, aber großes Potenzial für Nahrungsergänzungsmittel aufwiesen; seine Erläuterungen sind hilfreich, um die Handlungsspielräume von Anbietern wie auch die verschiedenen Optionen zur Nutzung von Naturstoffen nachvollziehen zu können. Als Beispiel erwähnt er die Isoflavone, eine Substanzklasse, in der bisher keine Arzneistoffe zugelassen worden sind, trotz zahlreicher Entwicklungsprojekte mehrerer Pharmafirmen. Zugleich seien viele *nutraceuticals* erhältlich, die Isoflavone, vor allem solche aus Sojabohnen, enthielten; oft würden diese mit der Absicht konsumiert, Wechseljahresbeschwerden abzumildern oder Krebserkrankungen vorzubeugen. Ob einzelne Isoflavone hierfür einen Nutzen haben, ist bislang nicht erwiesen.⁴⁴ Der Artikel beschäftigt sich insbesondere mit einem Isoflavon, das u. a. in Rotklee und Sojabohnen vorkommt: Zwar seien einige vielversprechende biologische Aktivitäten dieses Naturstoffs bekannt, einschließlich einer Hemmung des Wachstums mancher Tumoren; doch eben diese Vielfalt an Wirkungen erschwere jegliche pharmazeutische Entwicklung. Mit einem treffenden Ausdruck spricht der Geschäftsführer von einer Substanz mit besonders ‚promiskuitiven‘ Bindungseigenschaften, die alles andere als selektiv an diverse Rezeptoren binde – aus Sicht der Pharmaindustrie ein denkbar ungeeigneter Wirkstoffkandidat. Denn für Arzneien werden, ganz im Gegenteil, Verbindungen bevorzugt, die an möglichst wenigen Rezeptoren aktiv sind. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit unbeherrschbarer Nebenwirkungen selbst bei hoher Dosierung. Wenn schon *in vitro* diverse Bioaktivitäten festgestellt werden, ist das Risiko, dass später unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, hingegen größer. Es ist nicht *per se* ausgeschlossen, nicht-selektiv bindende Substanzen mit Erfolg zu Wirkstoffen zu machen; doch erfordert dies auf jeden Fall einen enormen Arbeitsaufwand bei der medizinisch-chemischen

44 Die zuständige *European Food Safety Authority* (EFSA) hat bisher, soweit mir bekannt ist, alle *health claims* zu Soja-Isoflavonen zurückgewiesen (vgl. EFSA Panel on Dietetic Products 2011). Zur Bedeutung von *health claims* siehe die folgenden Seiten.

Optimierung und erhöht das Risiko, in der Entwicklung zu scheitern. Während nicht-selektive Bindungseigenschaften im Pharmabereich klar gegen eine Verbindung sprechen, können sie für *nutraceuticals* sogar ein Vorteil sein. So hält der Geschäftsführer das als Beispiel herangezogene Isoflavon *nicht trotz*, sondern *wegen* seiner Promiskuität für besonders geeignet für vorbeugende Präparate. Eine unspezifische Wirkungsweise bedeute schließlich, dass auch spezifische schädliche Effekte unwahrscheinlich sind. Moderate positive Einflüsse seien bei langfristiger Einnahme dennoch denkbar, selbst dann, wenn Substanzen nicht allzu spezifisch wirken.

Vor diesem Hintergrund prognostiziert der Artikel im Hinblick auf die künftige Nutzung von Naturstoffen, dass weitere ‚gefallene Engel der pharmazeutischen Wirkstoffentdeckung‘ in niedriger Dosierung vor einer Karriere als Bestandteile von Nahrungsergänzungsmitteln stünden (X8, 2007, P343). Was heißt es aber, Verbindungen, die – aus welchen Gründen auch immer – nicht den erhofften Erfolg als Arzneistoffe hatten, als ‚gefallene Engel‘ zu bezeichnen? Zunächst verweist die Metapher darauf, dass neue Wirkstoffe häufig mit übertriebenen Hoffnungen begrüßt werden, was beinahe zwangsläufig zu ebenso überzogener Enttäuschung führt, wenn es nicht gelingt, darauf basierende Medikamente zu entwickeln.⁴⁵ Gescheiterte präklinische oder klinische Wirkstoffkandidaten darauf zu untersuchen, ob sie für eine Zweitverwertung in Nahrungsergänzungsmitteln brauchbar sind, hat insofern zweierlei Vorzüge. Zum einen kann ein vorheriger Hype Ansatzpunkte für das Marketing bieten; jede Substanz, die einst als vielversprechender Wirkstoff gehandelt wurde, muss Bioaktivitäten gezeigt haben, auf die für einen anderweitigen Gebrauch verwiesen werden kann. Zum anderen lassen sich so vorherige Forschungsergebnisse für die Entwicklung weiterer Produkte nutzen; gescheiterte Projekte aus dem Pharmabereich können Daten, Substanzen und Stichworte für *nutraceuticals* liefern. Flexibilität bezüglich der möglichen Produktkategorien vergrößert demnach die Spielräume für eine Weiterverwertung.

Die Effekte von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln werden mithin nach verschiedenen Kriterien beurteilt. Im Fall von *nutraceuticals* sind moderate, eher unspezifische Effekte durchaus erwünscht, sofern ihre Unschädlichkeit gewahrt bleibt; diese ist gesetzlich gefordert, wird aber erst dann stichprobenartig kontrolliert, wenn Produkte bereits auf

45 Vergleichbare Zyklen von Prognosen, Hoffnungen und Enttäuschungen analysieren Nik Brown und Mike Michael am Beispiel von Projekten in der Biotechnologie im Rahmen ihrer Soziologie der Dynamik von Erwartungshaltungen (vgl. Brown 2003; Brown und Michael 2003).

dem Markt sind. Arzneimittel hingegen haben strenge Anforderungen hinsichtlich spezifischer krankheitsbezogener Wirkungen zu erfüllen. Pharmafirmen müssen dies in klinischen Studien nachweisen; nicht zuletzt aus diesem Grund bevorzugen sie Substanzen mit selektiven, klar nachvollziehbaren Wirkungen, die zu aussagekräftigen Ergebnissen führen. Die langfristigen Effekte präventiv genutzter Nahrungsergänzungsmittel lassen sich auf diesem Wege nicht immer erfassen. Sind Naturstoffe, denen eine zweite Chance als Inhaltsstoffe von Nahrungsergänzungsmitteln gegeben wird, dann wirksam oder nicht? Sind sie zu schlecht für Arzneien, doch gut genug für Nahrungsergänzungsmittel? Oder wirken sie vielleicht vorbeugend und symptomlindernd, ihre gesundheitsfördernden Effekte sind mit den Verfahren, die zur Überprüfung von Medikamenten etabliert wurden, aber nicht zu belegen? *Nutraceuticals* bieten Firmen den entscheidenden Vorzug, dass all dies offenbleiben kann: Die Frage, ob sie wirken und wie dies nachgewiesen werden kann, muss nicht beantwortet werden. Ob durch die Nutzung gescheiterter Wirkstoffe für Nahrungsergänzungsmittel bewusst Spielräume innerhalb einer rechtlichen Grauzone ausgereizt werden, oder ob Anbieter davon ausgehen, dass ihre Produkte langfristig gesehen die Gesundheit fördern, kann offenbleiben; vermutlich überlagern sich beide Aspekte. Angesichts dessen ist es kein Zufall, dass die – vermeintlichen oder tatsächlichen – Effekte von *nutraceuticals* mit Schlagwörtern erläutert werden, die eindeutige Zuordnungen umgehen.

Doch wie können solche Produkte beworben werden, ohne Verbraucher mit falschen, überzogenen oder nicht belegten Angaben zu ihren Wirkungen irrezuführen? Anstelle einer Zulassungspflicht für Präparate vor ihrer Markteinführung sieht die *Health Claims*-Verordnung der EU vor, dass jegliche gesundheitsbezogene *Aussage* zu Inhaltsstoffen behördlich überprüft und zugelassen werden muss.⁴⁶ Auf der Webseite des BfR werden die Vorgaben der Verordnung wie folgt zusammengefasst: Firmen dürfen „nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel nur noch verwenden, wenn sie auf einer Positivliste der EU aufgeführt sind [...]. Somit gilt das Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt, d.h., dass alles[,] was nicht erlaubt [ist], verboten ist“.⁴⁷ Zur Erläuterung werden ei-

46 Die offizielle Bezeichnung des als *Health-Claims*-Verordnung bekannten Regelwerks lautet „Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel“. Siehe <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/ALL/?uri=CELEX:02006R1924-20121129> (17.11.2016).

47 Siehe http://www.bfr.bund.de/de/health_claims-9196.html (17.11.2016). Alle folgenden Zitate stammen von dieser Webseite.

nige Aussagen genannt: Zulässig sind Angaben wie „Calcium ist wichtig für gesunde Knochen“ oder „eine ausreichende Calcium-Zufuhr kann zur Verringerung des Osteoporose-Risikos beitragen“; also „Aussagen über die Bedeutung eines Nährstoffs (oder einer anderen Substanz) für das Wachstum, die Entwicklung und die Körperfunktionen oder zu deren physiologischen Funktion [*sic*]“ oder solche, „die auf eine Verringerung eines Krankheitsrisikos hinweisen“. Ausgeschlossen ist eine Zulassung von Aussagen, „die eine arzneiliche Wirkung suggerieren oder eine Krankheitsheilung versprechen“, wie z. B. „Vitamin C – Zur Linderung von Erkältungskrankheiten“. *Health Claims* können somit aus zweierlei Gründen zurückgewiesen werden: Entweder, weil die *European Food Safety Authority* (EFSA) die für den Zusammenhang zwischen einem Stoff und dessen gesundheitlicher Bedeutung verfügbare Evidenz als nicht ausreichend robust und aussagekräftig bewertet – oder, weil eine Aussage zu weit geht und eine therapeutische Wirksamkeit beansprucht, die nur zugelassene Arzneien haben dürfen. Anbieter müssen sich daher auf in der veröffentlichten Positivliste enthaltene Aussagen beschränken oder eine Überprüfung ihrer *Claims* durch die EFSA beantragen. Welche Aussagen bisher akzeptiert oder zurückgewiesen worden sind, ist über das *EU Register on nutrition and health claims* einsehbar, wie auch beantragte *Health Claims*, zu denen eine Entscheidung noch aussteht.⁴⁸

Werden gesundheitsbezogene Angaben nicht genehmigt, bedeutet dies nicht, dass Produkte nicht angeboten werden dürfen; sie dürfen lediglich nicht mit den betreffenden Aussagen beworben werden. Abgesehen von den Auflagen in Bezug auf *Health Claims* ist es also ohne größere Einschränkungen möglich, *nutraceuticals* auf den Markt zu bringen. Im schlimmsten Fall, d. h. dann, wenn eine Aussage nicht akzeptiert wird, muss ein Hersteller seine Marketingstrategie ändern, kann das jeweilige Präparat aber weiterhin verkaufen. Die Ablehnung eines Antrags auf eine gesundheitsbezogene Angabe ist demnach viel weniger schwerwiegend als die Nichtzulassung eines pharmazeutischen Wirkstoffs. Was überhaupt scheitern kann und welche Folgen dies hat, hängt damit zusammen, auf welche Ziele der jeweils relevante rechtliche Rahmen abstellt; im Fall der *Health Claim*-Verordnung ist dies der Schutz der Verbraucher vor irreführenden Werbeaussagen. Dass für Nahrungsergänzungsmittel kein Wirk-

48 Siehe http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home (17.11.2016). Für einen Überblick zur *Health-Claim*-Verordnung sowie dazu, wie vorgeschlagene Aussagen geprüft werden, siehe <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/nutrition> (17.11.2016).

samkeitsnachweis verlangt wird, ist kein Versäumnis, sondern eine logische Folge dieser Zielsetzung und ihrer Prämissen. Krankheiten zu heilen liegt im Sinne der Verordnung außerhalb des Funktionsspektrums von Lebensmitteln, zu denen *nutraceuticals* gezählt werden. Daher ist es weder nötig noch angebracht, ihre therapeutische Effektivität zu überprüfen. Zuständig ist mit der EFSA nicht umsonst eine Lebensmittelsicherheitsbehörde; zudem bezieht sich die *Health Claims*-Verordnung allgemein auf Lebensmittel, nicht nur auf Nahrungsergänzungsmittel, obgleich sie für diese besonders relevant ist. Zwischen Aussagen zur Reduzierung von Krankheitsrisiken und solchen, die Heilung versprechen oder suggerieren, mag eine äußerst feine Trennlinie verlaufen – das Recht setzt dennoch voraus, dass sich die Kategorien ‚gesundheitsbezogen‘ und ‚krankheitsbezogen‘ auseinanderhalten lassen. Auf den beiden Seiten dieser Grenzlinie gelten unterschiedliche Regeln: Einerseits zulassungspflichtige Arzneimittel mit krankheitsbezogenen Wirkungen, die nachgewiesen werden müssen, andererseits Lebensmittel, in Bezug auf welche nur offiziell geprüfte gesundheitsbezogene Aussagen gestattet sind.

Trotz aller Bemühungen der Gesetzgeber und Behörden um klare Abgrenzungen zwischen Lebensmitteln und Arzneien: Teilweise werden in beiden Bereichen dieselben Substanzen untersucht. Anbieter können und müssen mitunter auswählen, mit welcher Zielsetzung sie eine Verbindung weiterentwickeln. Die Eigenschaften von Substanzen geben dies nicht immer eindeutig vor. Wenn die Bioaktivität einer isolierten Verbindung sowohl eine Entwicklung als Leitstruktur für Arzneimittel wie auch als Inhaltsstoff von *nutraceuticals* möglich erscheinen lässt, sind Entscheidungen unumgänglich. Oft sind dabei geschäftliche Abwägungen und pragmatische Überlegungen ausschlaggebend, nicht kategorische Differenzen zwischen Produktbereichen und Wirksamkeitsspektren. Insbesondere die erforderlichen finanziellen Ressourcen und die Risiken, die Firmen einzugehen bereit sind, spielen eine Rolle.

Ein Fallbeispiel, das der Rechtswissenschaftler Peter Drahos in seinem Buch über *Intellectual Property, Indigenous People and their Knowledge* anführt, mag zur Veranschaulichung dienen: Er berichtet von einem Naturstoff, den ForscherInnen einer australischen Universität aus einer Pflanze gewonnen hatten, die von einer *Aborigenes*-Gruppe traditionell als Heilmittel genutzt wurde. Nach vielversprechenden ersten Tests wurde die Verbindung in der Presse bereits als Wirkstoff für neuartige Schmerzmittel gehandelt. Die weitere Entwicklung verlief stockend: Die Universität schloss ein Abkommen mit einer kleinen Pharmafirma, die allein nicht über die Mittel verfügte, um ein Medikament auf den Markt zu bringen, und hier-

für auf finanzkräftigere Partner angewiesen gewesen war (vgl. 2014: 120f.). Die Firma stand vor folgender Entscheidung:

In general terms a company in this kind of situation has to decide whether to use the discovered compounds to develop a product that meets all the regulatory standards of a registered medicine (amongst other things, this means full-scale human trials) or whether to aim for a complementary medicine where the standards are much less onerous (ebd.: 121f.).

Was für komplementärmedizinische Präparate gilt, trifft erst recht auf Nahrungsergänzungsmittel zu: Die regulatorischen Auflagen sind weniger umfassend, weshalb Produkte schneller auf den Markt kommen können.⁴⁹ In dem genannten Beispiel wurde dennoch angestrebt, die Verbindung zu einem Arzneistoff zu entwickeln. Allerdings war die Substanz strukturell höchst komplex und ließ sich nicht auf rentable Weise synthetisieren; sie musste weiterhin aus Biomaterialien isoliert werden. Naturstoffe, die nicht

49 Der Fall der von den indigenen San traditionell zur Unterdrückung von Hunger und Durst verwendeten südafrikanischen Hoodia-Pflanze (*Hoodia gordonii*) illustriert dies ebenso (vgl. Foster 2016: 127 & 138; Wynberg 2010; Wynberg und Laird 2007: 27f.): Der südafrikanische *Council for Scientific and Industrial Research* (CSIR) meldete 1997 ein Patent auf die aktiven Inhaltsstoffe der Pflanze an und schloss im folgenden Jahr ein Abkommen mit dem britischen Unternehmen Phytopharm, das auf pflanzliche Heilmittel spezialisiert ist. Phytopharm vergab wenig später eine Lizenz an Pfizer; der US-Konzern wollte Hoodia-Inhaltsstoffe als Grundlage eines Medikaments gegen Übergewicht nutzen. Aufgrund interner Umstrukturierungen beendete Pfizer aber nach wenigen Jahren dieses Vorhaben und gab die Rechte an Phytopharm zurück. Darauf begann Phytopharm ein Kooperationsprojekt mit Unilever, um gemeinsam *nutraceuticals* zu entwickeln, die beim Gewichtsverlust helfen sollten. Nach unbefriedigenden Testresultaten einer klinischen Studie mit Hoodia-Extrakten, die zudem unerwünschte Nebenwirkungen hatten, beendete auch Unilever die Arbeit an Hoodia-Produkten. Dennoch sind seit Jahren unzählige Hoodia-Präparate auf dem kaum regulierten Markt für Nahrungsergänzungsmittel erhältlich – Riegel, Pulver, Getränke oder Tabletten, die als Schlankmacher angepriesen werden, oft von Anbietern, die von dem Hype um Hoodia einige Jahre zuvor zu profitieren suchen. Meist enthalten diese Produkte lediglich Hoodia-Pulver und umgehen so das Patent des CSIR auf einzelne Inhaltsstoffe von Hoodia-Extrakten. In diesem Fall werden also Nahrungsergänzungsmittel verkauft, obwohl bislang alle Studien zu negativen Ergebnissen geführt haben. Auf die Debatten um Biopiraterie, traditionelles Wissen und die Beteiligung der San kann ich nicht eingehen; siehe hierzu die oben genannten Quellen sowie den Sammelband *Indigenous peoples, Consent and Benefit Sharing: Lessons from the San-Hoodia Case*, der diesen Fall und seine Kontexte beleuchtet (vgl. Wynberg u. a. 2009).

mit vertretbarem Aufwand synthetisiert werden können, sind für Partner in der Industrie aber meist unattraktiv. Nach einiger Zeit gab die beteiligte Firma deshalb die Rechte an der Substanz an die Universität zurück; diese bemühte sich anschließend darum, philanthropische Stiftungen dazu zu bewegen, eine Bearbeitung des Wirkstoffs zu finanzieren (vgl. ebd.: 122). Wie Drahos betont, handelt es sich um keinen ungewöhnlichen Verlauf eines derartigen Projekts: Versuchen kleinere Firmen, ein Medikament allein zu entwickeln, stellt dies für sie eine große Herausforderung dar, die mindestens so viel Geduld wie Glück erfordert.

Das Fallbeispiel rückt eine wichtige Ausgangsbedingung in den Vordergrund: Die Entwicklung der meisten pharmazeutischen Wirkstoffe scheitert früher oder später bzw. wird vor einer etwaigen Zulassung eingestellt. Firmen sind regelmäßig gezwungen abzuwägen, wie sie vorgehen, wenn präklinische oder klinische Tests nicht die erhofften Ergebnisse zeigen: Beenden sie ein Projekt komplett? Kommt eine Zweitverwertung für *nutraceuticals* infrage? Ist es das Risiko wert, weitere Forschung zu finanzieren, um noch zu einem Erfolg zu kommen? Denn auch ‚gefallene Engel‘ der Wirkstoffentdeckung sind nicht zwangsläufig endgültig gescheitert; vielleicht wartet der Durchbruch sozusagen hinter der nächsten Ecke und es bedarf lediglich zusätzlicher medizinalchemischer Bearbeitung und weiterer Testreihen. Die Gewinnmargen, die mit Arzneien erzielt werden können, sind – wie gesagt – viel höher als die im Nahrungsergänzungsmittelbereich. Daher werden Wirkstoffe oftmals weiter optimiert, solange Firmen sich Chancen auf eine Zulassung, einen Verkauf oder eine Auslizenzierung ausrechnen und bereit sind, die damit einhergehenden Risiken auf sich zu nehmen. Die ökonomische Rationalität liegt auf der Hand; welche Schlussfolgerungen daraus im Einzelfall zu ziehen sind, hingegen nicht. Wie lange und mit wie viel Aufwand verfolgen Unternehmen die pharmazeutische Wirkstoffentwicklung und ab welchem Punkt ziehen sie alternative Verwertungsmöglichkeiten in Betracht? Es überrascht nicht, dass manche Firmen – zumindest solche, die sich nicht von vornherein auf den Pharmasektor beschränken – beim Auftreten größerer Hindernisse bevorzugen, Verbindungen, die durchaus Potenzial als Arzneistoffe zeigen, für *nutraceuticals* zu nutzen.

Was als wirksam gilt, wie sich dies bestimmen lässt und welche Anforderungen an Nachweisverfahren gestellt werden, ist dennoch von entscheidender Bedeutung für die Einordnung von Produkten in verschiedene Kategorien. Und davon wiederum hängt ab, zu welchen Bedingungen diese angeboten werden können – über welche Wege sie für wen verfügbar sind, welchen Restriktionen ihre Abgabe unterliegt, wie für sie geworben wer-

den darf und ob Krankenkassen die Kosten übernehmen. Für die Bewertung der Wirksamkeit von Arzneimitteln und anderen therapeutischen Interventionen hat sich das Modell randomisierter kontrollierter Studien (*randomized controlled trials*, abgekürzt als RCT) durchgesetzt. Im Folgenden gehe ich knapp auf deren Hintergründe und Prämissen ein, vor allem im Hinblick darauf, inwiefern sie auf andere Produkte anwendbar sind. In RCTs wird die Intervention, deren Effekte belegt werden sollen, an – je nach der jeweiligen Phase – Gesunden oder PatientInnen getestet, um ihre Sicherheit, Nebenwirkungen und Wirksamkeit hinsichtlich im Voraus festgelegter Endpunkte, die als Erfolgskriterien dienen, zu beurteilen. Als Vergleichsparameter dienen die Werte einer Kontrollgruppe, die entweder mit einem Placebo oder einer üblichen Standardtherapie behandelt wird. Die Einteilung in Gruppen erfolgt zufällig und sollte, soweit die Art der Intervention dies zulässt, weder den ProbandInnen noch dem Personal bekannt sein, um unbewusste Verzerrungen durch eine ungleiche Behandlung bzw. Einstellung der Teilnehmenden auszuschließen. Man spricht daher von doppelblinden randomisierten Studien. Zur Kontrolle wird überprüft, ob die Ergebnisse statistisch signifikant sind, was große Studienpopulationen erfordert; nur unter dieser Voraussetzung kann mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die ermittelten Effekte nichts als eine Zufallsverteilung von Reaktionen widerspiegeln.

Zur Legitimierung des Rückgriffs auf RCTs – höchst kostspielige und zeitaufwendige Verfahren – dienen zweierlei Argumentationsstränge. Zum einen geht es um Belange des Verbraucherschutzes und der Gesundheitsvorsorge: Es gilt sicherzustellen, dass Heilmittel wirken und die Gesundheit von PatientInnen nicht gefährden. Nicht zufällig wird in historiografischen Studien zur Etablierung von RCTs häufig der Skandal um die massenhaften Schädigungen Neugeborener durch Thalidomid, den Wirkstoff des Schlafmittels Contergan, genannt, in dessen Gefolge in mehreren Ländern die gesetzlichen Vorschriften zur Überprüfung und Zulassung neuer Medikamente verschärft wurden (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2175; Schwerin 2009: 265). Zum anderen wird oft auf die begrenzten finanziellen Ressourcen verwiesen, über die öffentliche Gesundheitssysteme verfügen. Aus diesem Grund übernehmen Krankenkassen tendenziell nur die Kosten solcher Behandlungen, für deren Wirksamkeit bestimmte Evidenzkriterien erfüllt sind:

Purchasing authorities can control costs by limiting the availability of interventions according to the extent to which ‚evidence‘ (defined in clinical epidemiological terms) is available to support the provision of

particular interventions for specific patient populations (Lambert u. a. 2006: 2615).

Die Anführungsstriche in dem Zitat deuten es freilich an: Wie Evidenz generiert wird und inwiefern klinische Studien ein geeignetes oder gar das einzig brauchbare Instrument hierfür darstellen, versteht sich nicht von selbst. In aller Klarheit wird dies in einem Beitrag zur Rolle verschiedener Formen von Evidenz bei der Bewertung alternativmedizinischer Ansätze betont: „There is no such thing as The Evidence, just competing bodies of evidence“ (Barry 2006: 2648). Durch den Anspruch, dass Medizin auf Evidenz basieren sollte,⁵⁰ sowie die Beschränkung der zulässigen Evidenz auf die Ergebnisse von RCTs wird indes „eine Logik der messenden klinischen Beobachtung und statistischen Datenanalyse in die medizinische Wissenschaft“ importiert, in deren Zentrum „die randomisierte klinische Studie [...] mit definierten Endpunkten und möglichst genau kalkulierten Fallzahlen“ steht (Borck 2016: 158). Auf klar umrissene Fragen liefern RCTs in den meisten Fällen aussagekräftige Antworten; insofern weisen sie eine „hohe Funktionalität“ auf (ebd.: 159). Ihre „Vormachtstellung als Lieferant zuverlässiger Evidenz“ formt jedoch „medizinisch[e] Entscheidungsprobleme in Richtung auf Fragestellungen um, die sich durch ein geschicktes Studiendesign mit vertretbarem Aufwand klären lassen“, aber „nicht mit der Wirklichkeit ärztlich medizinischer Praxis gleichgesetzt werden“ dürfen (ebd.). Unabhängig davon, wie elaboriert die Protokolle sind, die RCTs zum Goldstandard der Evidenzgenerierung machen:⁵¹ Sie erfassen nur einen Ausschnitt aller beschreibbaren Symptome und Wirkungen in

50 Der heute so prominente Begriff *Evidence-Based-Medicine* hat sich erst in den 1990-er Jahren durchgesetzt (vgl. Raspe 2018).

51 Die Rede von klinischen Studien als „Goldstandard“ ist seit den 1980-er Jahren gebräuchlich (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2176). Historiografische Studien zeigen freilich Brüche und aus heutiger Sicht überraschende Wendungen in der vermeintlich eindeutigen Fortschrittsgeschichte der RCTs. So wurden im Zuge der Etablierung klinischer Studien diverse heterogene Elemente und Methoden verbunden, deren Zusammenwirken keineswegs selbstverständlich war und bei einigen Akteuren zunächst auf Ablehnung stieß: Pharmafirmen beklagten die hohen Kosten und den Zeitaufwand für Studien, die sie nicht für zwingend erforderlich hielten, da ärztliche Anwendungsbeobachtungen und Fallstudien ihrer Ansicht nach einen ähnlichen Zweck erfüllten. MedizinerInnen wiederum beschwerten sich u. a. darüber, dass durch klinische Studien ihre Autonomie eingeschränkt werde und es ethisch nicht vertretbar sei, PatientInnen in Kontrollgruppen eine Behandlung vorzuenthalten (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2175; Lambert u. a. 2006: 2615). Der Medizinhistoriker Harry Marks folgert angesichts dessen, dass der Siegeszug der RCTs nicht absehbar war; Voraussetzung war „the naturalisation of

einer konkreten Population. Erst infolge dieser engen Fokussierung sind sie in der Lage, verhältnismäßig präzise Resultate zu liefern. Ob ihre Ergebnisse für die Behandlung anderer PatientInnen repräsentativ sind, kann innerhalb derselben Studien nicht geklärt werden, obgleich es implizit vorausgesetzt wird (vgl. Barry 2006: 2648f.). Die Grenzen von RCTs treten gleichwohl in den Hintergrund, wenn unter Berufung auf quantifizierbare Effekte und Massen an Daten eine Rhetorik der Evidenz mobilisiert wird (vgl. ebd.).

Die Verengung auf Fragen, die durch klinische Studien gut zu beantworten sind, bedingt, dass „die medizinische Wirklichkeit zunehmend zu einer Welt RCT-formatierter Probleme wird“ (Borck 2016: 159). Welcherlei Fragestellungen werden in diesem Sinne vorrangig bearbeitet? Welche Art von Interventionen lässt sich mithilfe klinischer Studien gut bewerten, welche weniger gut? Prädestiniert für RCTs sind „fest umrissene Interventionen wie der Test eines neuen Arzneistoffes oder Medizinprodukts“ (ebd.). In solchen Fällen kann oft relativ eindeutig ermittelt werden, wie der jeweilige Eingriff klar definierte Parameter beeinflusst – z. B. Entzündungs- oder Risikomarker im menschlichen Organismus, die Verbreitung von Pathogenen oder das Wachstum bzw. den Rückgang von Tumoren. Mit anderen Worten: In erster Linie wird das gemessen, was sich ohne große Schwierigkeiten messen und abgrenzen lässt. Subtile und komplexe Interventionen bzw. Auswirkungen sind demgegenüber schlechter zu erfassen und fallen tendenziell durch das Raster, mithilfe dessen RCTs die Vielfalt menschlicher Befindlichkeiten und physiologischer Zustände strukturieren, so relevant sie für medizinische Praktiken und das Befinden von PatientInnen auch sein mögen (vgl. Barry 2006: 2650; Lambert u. a. 2006: 2615). Der Medizinhistoriker Cornelius Borck veranschaulicht dies anhand eines einleuchtenden Beispiels:

Bei klinischen Konstellationen wie erhöhten Blutfettwerten mögen beispielsweise geänderte Essgewohnheiten ebenso starke oder sogar stärkere Effekte als ein Arzneistoff haben, aber es liegt in der Natur der Sache, dass sich deren Effekte schwieriger abgrenzen lassen – weshalb die Empfehlungen für Blutfettwerte jeweils an die verfügbaren Pharmaka angepasst werden (2016: 159f.).

the clinical trial – taking an unfamiliar and sometimes disturbing set of practices – random allocation, professions of ignorance, etc. – and presenting them as if they were a natural extension of traditional research“ (2009: 88).

Die Möglichkeiten, Evidenz im Sinne klinischer Studien zu generieren, sind somit nicht für alle Interventionen gleich. Daraus kann ein „subtile[r] Veränderungsdruck in Richtung auf pharmakologische und instrumentelle Interventionen“ (Borck 2016: 159) resultieren, also zugunsten derjenigen Eingriffe, für die am meisten eindeutige Daten aus klinischen Studien verfügbar sind (vgl. Lambert u. a. 2006: 2615). Indirekt werden Entscheidungsprozesse im Gesundheitswesen auf diese Weise verzerrt, obwohl RCTs doch gerade eine klare und nachvollziehbare Grundlage für diese sicherstellen sollen (vgl. ebd.). Wird die Aussagekraft von Untersuchungsverfahren an RCTs als fest etabliertem Goldstandard gemessen, führt dies zu einer Evidenzhierarchie, die nach der Zuverlässigkeit und Quantifizierbarkeit der jeweiligen Forschungsdesigns abgestuft ist. Zur Illustration dienen oft pyramidenartige Bilder: An der Spitze finden sich randomisierte kontrollierte Studien, im Idealfall Metaanalysen mehrerer RCTs, darunter Anwendungsberichte von MedizinerInnen, anekdotische Fallstudien und auf der untersten Stufe Untersuchungen pathophysiologischer Mechanismen (vgl. Barry 2006: 2648; Borck 2016: 161; Lambert u. a. 2006: 2613).

Die Einordnung klinischer Studien an der Spitze der Evidenzpyramide verweist nicht nur auf ihre Relevanz für die Produktion biomedizinischen Wissens – sondern auch darauf, wie viel von ihren Resultaten abhängt, nicht zuletzt Erlöse oder Verluste für Firmen. Ob Arzneimittel sich im Test an Menschen als wirksam erweisen, ist schließlich nicht nur für die Grundlagenforschung zu pathologischen Mechanismen interessant; zugleich sind positive Studienresultate eine Voraussetzung dafür, dass Medikamente zugelassen werden können. Liefert eine klinische Studie in Phase drei negative Ergebnisse, heißt dies für Unternehmen, dass sie Beträge in Millionenhöhe umsonst investiert haben, nicht nur für RCTs, sondern für die gesamte bis dahin erfolgte Forschung und Entwicklung. In diesem Fall bleibt nur, die Arbeit an einem Wirkstoff vorläufig oder endgültig einzustellen – oder noch mehr zu investieren: Entweder, um das zunächst gescheiterte Präparat zu verbessern, oder, um dieses erneut in einer anders angelegten klinischen Studie zu testen, z. B. für eine abweichende Indikation, an einer anderen Populationsgruppe oder mit anderen Endpunkten. „The solution to failed RCTs is more RCTs“, wie die Wissenschaftssoziologin Linsey McGoey in ihrer Studie zu den Grenzen von RCTs bei der Bewertung von Antidepressiva folgert (2010: 72). Allen Optionen, die Firmen im Anschluss an gescheiterte klinische Studien bleiben, ist aber eines gemeinsam: Sie sind höchst kostspielig.

Wie viel es durchschnittlich kostet, Arzneimittel zu entwickeln, zu testen und auf den Markt zu bringen, ist dabei heftig umstritten. Strittig ist die

Höhe der erforderlichen Ausgaben vor allem deshalb, weil das Argument, dass die Entwicklung von Medikamenten einschließlich der nötigen RCTs hohe Kosten verursacht, von der Industrie regelmäßig in Anspruch genommen – Kritiker würden sagen, instrumentalisiert – wird, um hohe Preise für ihre Produkte zu rechtfertigen (vgl. Light und Warburton 2011: 34f.; Pollock 2011: 114). Eine häufig zitierte Studie, die mit die höchsten Zahlen nennt, beruht größtenteils auf vertraulichen Daten aus der Industrie (vgl. DiMasi u. a. 2003); einer sachlichen Debatte kommt dies kaum entgegen. Angesichts dessen überrascht es nicht, dass ein *Review*-Artikel eine Bandbreite von Kostenschätzungen nennt, die beinahe um eine ganze Größenordnung voneinander abweichen, von unter 100 Mio. USD bis fast 900 Mio. USD (vgl. Morgan u. a. 2011). Scannell nennt in seiner Analyse der Gründe, weshalb Arzneimittel so teuer sind, neuere Ergebnisse der einflussreichen Gruppe um den Ökonomen Joseph DiMasi, die noch höher liegen (vgl. 2015: 17). Er verteidigt diese Zahlen, indem er betont, dass man für eine Schätzung der durchschnittlichen Kosten lediglich zweierlei unstrittige, öffentlich bekannte Angaben benötigt:⁵² Die Gesamthöhe der Ausgaben für Forschung und Entwicklung der Industrie und die Zahl der

52 Andere AutorInnen wenden ein, dass die Höhe der Forschungsausgaben keineswegs unumstritten ist (vgl. Light und Warburton 2011: 38). An der Studie von DiMasi u. a. (2003) kritisieren sie nicht nur den Rückgriff auf vertrauliche Daten, welche zudem lediglich zehn – namentlich nicht bekannte – Firmen bereitgestellt haben. Darüber hinaus kritisieren sie die Methodik der Gruppe und stellen deren Unabhängigkeit von der Industrie infrage (vgl. Light und Warburton 2011: 36). Ferner betonen sie, dass die Angabe von Durchschnittswerten ein verzerrtes Bild der Gesamtlage biete: Der Median der Kosten pro Arznei liege viel niedriger, da einige wenige außergewöhnlich teure Projekte den Durchschnitt nach oben trieben (vgl. ebd.: 43). Der letztgenannte Aspekt ist gewiss zutreffend; doch ließe sich entgegnen, dass *gerade deshalb* der Durchschnittswert aussagekräftig ist: Wenn einzelne Projekte besonders lange dauern und viel mehr kosten als andere, ist dies für die Gesamtkalkulation von Firmen schließlich äußerst relevant. Etwa die Hälfte der Gesamtausgaben machen Scannell zufolge die Kapitalkosten aus – Kosten, die daraus resultieren, dass Firmen Eigenkapital aufwenden, das dann nicht mehr für andere Investitionen zur Verfügung steht, oder sich Fremdkapital beschaffen müssen. Kritiker der Industrie sehen die Berücksichtigung des *time cost of money* als Taschenspielertrick, mit dem die Kosten künstlich in die Höhe getrieben würden (vgl. z. B. Light und Warburton 2011: 41). Scannell weist dies zurück; die Kapitalkosten hängen für ihn mit den Misserfolgsrisiken und langen Verzögerungen zusammen, die mit der Pharmaforschung einhergehen: „[I]nvestors believe that money has a cost. If they had not put money into drug R&D, they could have put it to work in alcohol, fast food, or tobacco. [...] Therefore, around half of the \$2.5 billion is the time cost of money; investors’ interest on the cash that was tied up for years. Some people find the inclusion of the time

jährlichen Zulassungen. Bei über 100 Milliarden USD, die in den vergangenen Jahren jeweils investiert wurden, und 20 bis 40 jährlichen Zulassungen ergeben sich durchschnittliche Kosten von 2,5 bis 5 Milliarden USD für jede neue Arznei. Im Einzelfall können die Ausgaben nach unten wie nach oben abweichen, u. a. in Abhängigkeit von der Dauer und Größe klinischer Studien sowie deren Erfolgsquoten.

Dass die pharmazeutische Forschung und Entwicklung kostspielig ist und klinische Studien ein entscheidender Kostentreiber sind, steht indes außer Frage. Insofern liegt es nahe, dass Firmen um beinahe jeden Preis versuchen, ein Scheitern in klinischen Studien zu vermeiden, und großes Interesse an positiven Resultaten haben (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2178). Dies führt mitunter dazu, dass die Fragestellung einer Studie oder die Endpunkte, die als Erfolgskriterien dienen, bei der Auswertung der erhobenen Daten nachträglich angepasst werden – so, dass aus mehrdeutigen Ergebnissen noch ein Erfolg wird, z. B. für eine leicht veränderte Indikation oder eine enger zugeschnittene Subpopulation, bei der die Behandlung besser anschlägt als bei anderen ProbandInnen. Interessenkonflikte und Verzerrungen lassen sich nicht immer vermeiden, wenn Firmen kostspielige Tests ihrer eigenen Produkte durchführen müssen, bevor diese auf den Markt kommen können.⁵³ Allgemeiner gesagt: Klinische Studien sind in vielerlei Hinsicht entscheidend für den Markterfolg von Unternehmen. Sie generieren nicht nur eine bestimmte Art von Evidenz, sondern stellen auch wichtige Marketing-Instrumente dar. Es handelt sich um „high-cost, high-value marketing tools“ (Bothwell u. a. 2016: 2178).

Folgt man Scannells Argumentation, schießen die Gesamtausgaben für die Arzneimittelentwicklung vor allem aufgrund des enormen Anteils frü-

cost of money objectionable. If any readers share this objection, they may want to lend me \$1.25 billion dollars at zero percent interest. I will try to pay it back in 20 years; roughly the time it takes to get paid back on R&D spending. Ladies and gentlemen, form an orderly line please“ (2015: 18).

- 53 Artikel zu RCTs, die im Auftrag von Firmen durchgeführt werden, berichten häufiger von positiven Resultaten als solche zu staatlich finanzierten Studien; dies wird auf Interessenkonflikte sowie bewusste und unbewusste *biases* zurückgeführt (vgl. Bothwell u. a. 2016: 2178; Sismondo 2008: 1909). Angesichts dessen ist es wichtiger denn je, im Blick zu behalten, wie durch RCTs Wissen generiert und verbreitet wird und welche Fragen dabei mitverhandelt werden: „Even though RCTs were developed to produce generalizable, universal biomedical knowledge, they have remained deeply entangled in local social conditions, economics, and politics. [...] Originally designed to reduce bias in research, RCTs have become sites of conflicting interests that merit careful scrutiny“ (Bothwell u. a. 2016: 2178f.).

her oder später scheiternder bzw. eingestellter Projekte in die Höhe; sämtliche Entwicklungspfade verursachen Kosten, doch bei Weitem nicht alle führen letztlich zu zugelassenen Arzneien. Im Englischen wird das Phänomen, dass von den unzähligen Wirkstoffen, die zu Beginn untersucht werden, nur die wenigsten auf den Markt kommen, mit dem Stichwort *attrition rate* beschrieben. Damit wird auf den charakteristischen Schrumpfungsvorgang von Massen an getesteten Verbindungen zu wenigen neuen Medikamenten verwiesen. Zur Visualisierung dienen oft trichterförmige Grafiken, die veranschaulichen, wie nach und nach immer mehr Substanzen ausgesiebt werden. Um dies mit Zahlen zu unterfüttern: In einem Überblicksartikel wurden über 7300 *independent drug development paths* analysiert, d. h. Studien, in denen Medikamente für eine bestimmte Indikation getestet wurden; da einige Arzneien auf ihre Eignung für verschiedene Indikationen untersucht wurden, handelt es sich um mehr Entwicklungspfade als Einzelwirkstoffe. Ein Erfolg war durch den Übergang von einer Phase zur nächsten bestimmt, d. h. dadurch, dass nach dem Abschluss einer klinischen Studie eine weitere Studie der nächsten Phase durchgeführt wurde, bzw. nach der dritten und letzten Phase eine Zulassung durch die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) erteilt wurde. Zu scheitern bedeutete, dass nach einer Studie beschlossen wurde, die Entwicklung einer Arznei für ein bestimmtes therapeutisches Ziel abzubrechen.⁵⁴ Für alle Indikationen zusammengenommen lautete das Ergebnis: „We found that approximately one in ten (10.4 %, n = 5,820) of all indication development paths in phase 1 were approved by FDA“ (Hay u. a. 2014:

54 Das folgende Zitat erläutert die Funktionsweise und Ziele – und damit die Möglichkeiten, zu scheitern – der einzelnen Phasen von *clinical trials* in den USA; in Deutschland sind klinische Studien ähnlich aufgebaut, die niedrigen Erfolgsraten sind ebenso vergleichbar: „Phase I studies primarily rely on healthy volunteers to establish safety profiles for investigational drugs and to help establish appropriate doses that can be given to patients in subsequent clinical trials. A ‚failed‘ drug at this stage would be one that produces high rates of serious adverse events (i.e., side effects) in participants. Phase II trials enroll a small number of patients with the target illness in a proof-of-concept trial that aims to collect additional data on the safety of the investigational drug as well as preliminary evidence of its efficacy. Drugs that do not exhibit sufficient promise in treating the targeted illness or are not well tolerated by patients are likely to drop out of the pipeline at this stage. Phase III studies are large-scale clinical trials designed to show the investigational drug’s efficacy by comparing the outcomes of several hundred or more patients randomly assigned to receive the drug with a placebo and/or a competitor product“ (Fisher u. a. 2015: 322f.).

41).⁵⁵ Die Erfolgsraten variierten für verschiedene Krankheitskategorien, waren aber in allen Bereichen sehr niedrig; für die einzelnen Phasenübergänge lagen sie bei 64,5 % (von Phase 1 zu 2), 32,4 % (von Phase 2 zu 3) und 60,1 % (Zulassung nach Phase 3) (vgl. ebd.). In den Misserfolgsraten klinischer Studien manifestiert sich die offenbar unvermeidbare Tatsache, dass selbst vielversprechende pharmazeutische Entwicklungsprojekte regelmäßig scheitern, besonders deutlich.

Das Ziel der obigen Ausführungen zu den Grenzen der Erkenntnisse, die mithilfe von RCTs gewonnen werden können, ist keineswegs, deren Nutzen grundsätzlich zu bestreiten. Derzeit scheint es kaum denkbar, auf anderem Wege an ebenso zuverlässige und präzise quantifizierbare Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten und Interventionen zu kommen. Selbst scharfen Kritikern der Pharmaindustrie fällt es nicht leicht, alternative Verfahren vorzuschlagen, die ähnlich effektiv wirksame von unwirksamen Therapien unterscheiden und darüber hinaus einige der RCTs inhärenten *biases* und Schwächen umgehen könnten (vgl. Dumit 2012: 197ff.). Dennoch greift es zu kurz, Evidenz mit nichts als den Resultaten klinischer Studien gleichzusetzen. RCTs sind in erster Linie zur Überprüfung der Wirkung von Arzneimitteln, mit denen eine relativ genau abgrenzbare Erkrankung bekämpft werden soll, geeignet. Im Hinblick auf komplexere Interventionen und schwer fassbare Krankheitsbilder – z. B. im Fall psychischer Störungen – gestatten sie nicht immer belastbare Aussagen. Dass dieses momentan so privilegierte Nachweisverfahren auf sämtliche Interventionen und Produktkategorien übertragen werden

55 Oft werden Erfolgsquoten nur für die Hauptindikationen (*lead indications*) ausgewiesen, für die Wirkstoffe entwickelt wurden, ohne die weiteren Indikationen zu berücksichtigen, auf die in anderen klinischen Studien getestet wurde. Dieser Blickwinkel verzerrt die Sachlage – Umwege sind in der Medikamentenentwicklung nicht selten und beeinflussen den zeitlichen und finanziellen Aufwand massiv. Nur *lead indications* zu betrachten, gleicht einem retrospektiv idealisierten Szenario: „Classifying drugs by lead and nonlead indications results in a selection bias favoring lead indication success rates. [...] This lead indication annotation methodology tracks the most successful development path, and closely resembles the best case scenario for a specific drug“ (Hay u. a. 2014: 47). Die Autoren ermittelten daher die Erfolgsquoten über alle jemals verfolgten Indikationen hinweg: „We believe that the lower success rate for all-indication development paths more accurately reflects drug development success rates in industry and is particularly important when considering the cost and time of unsuccessful clinical trials“ (ebd.). Doch war die Erfolgsquote auch für *lead indications* niedrig – sie lag bei 15,3 % im Vergleich zur oben genannten Quote von 10,4 % bei Berücksichtigung aller Indikationen (vgl. ebd.: 41).

kann, ist nicht ohne Weiteres vorauszusetzen. Für die Bewertung einer präventiven, langfristigen Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln gilt dies erst recht. Wenn in der medizinischen Fachliteratur auf erfolglose klinische Studien von *nutraceuticals* wie Johanniskraut, *Echinacea* oder Glucosamin für die Linderung diverser Leiden verwiesen wird (vgl. Cohen 2016) – bedeutet dies dann, dass diese Präparate über Placebo-Effekte hinaus keinerlei Nutzen haben, oder vielmehr, dass RCTs ungeeignet sind, um ihre möglichen Effekte nachzuweisen?

Obwohl Nahrungsergänzungsmittel nicht zugelassen werden müssen, gibt es zahlreiche klinische Studien zu Vitaminen, Mineralstoffen, Aminosäuren, Pflanzenextrakten, Fettsäuren und anderen Präparaten. Dies zeigen die oben genannten Beispiele wie auch eine Schlagwortsuche auf Wissenschaftsportalen wie *PubMed* (vgl. ebd.: 1453).⁵⁶ Teils werden diese RCTs durch staatliche Einrichtungen finanziert, um weit verbreitete *nutraceuticals* zu evaluieren; teils werden sie von Herstellern durchgeführt, die zu Marketingzwecken auf die belegte Wirksamkeit ihrer Produkte verweisen wollen. Ob die Studien den strengen Anforderungen entsprechen, welche erfüllt sein müssen, damit Arzneien zugelassen werden können, ist eine andere Frage; da Regulierungsbehörden sie nicht überprüfen, wäre dies für jeden Einzelfall separat zu betrachten. Ihre Resultate lassen sich aus einem weiteren Grund nur bedingt verallgemeinern: Die Produkte sind nur in geringem Maße standardisiert. So enthalten Nahrungsergänzungsmittel oft Extrakte; je nach Herkunft des Biomaterials, Ernte- bzw. Sammlungszeitpunkt, Extraktionsmethode und weiteren Faktoren kann ihre chemische Zusammensetzung von derjenigen anderer Produkte abweichen, die Extrakte aus derselben Spezies beinhalten. Die Ergebnisse einer Studie, ob positiv oder negativ, lassen sich nicht durchweg auf alle Präparate übertragen, die auf den ersten Blick dieselben Bestandteile enthalten. Wird z. B. berichtet, dass „Johanniskraut“ – ohne nach Dosierung, Qualität oder Extraktionsverfahren zu differenzieren – in einer klinischen Studie die Beschwerden von PatientInnen mit schwerer Depression nicht lindern konnte, folgt daraus nicht zwangsläufig, dass Johanniskraut in *jeglicher* Darreichungsform, Dosierung und Qualität keinerlei Nutzen für diese Population hat (vgl. ebd.).

Darüber hinaus beeinflussen geschäftliche Weichenstellungen, wie detailliert Nahrungsergänzungsmittel untersucht werden und wie wün-

56 Eine Suche nach „omega 3 supplementation“ liefert z. B. über 4000 Treffer. Nicht alle dieser Artikel beruhen auf eigens durchgeführten klinischen Studien, einige aber schon. Siehe <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (26.1.2017).

schenswert definitive Resultate überhaupt sind. Da Krankenkassen Ausgaben für *nutraceuticals* nicht übernehmen, müssen diese deutlich billiger als Medikamente angeboten werden; andernfalls wären nur wenige Verbraucher bereit, selbst dafür zu bezahlen. Anbieter stehen vor einem Dilemma: Niedrige Preise für Endkunden bedeuten, dass es alles andere als einfach ist, klinische Studien über Verkaufserlöse zu finanzieren. Für Firmen ist es daher riskant, *nutraceuticals* freiwillig einer eingehenden Überprüfung durch RCTs zu unterziehen; die möglichen Effekte der angebotenen Produkte bleiben auch aus diesem Grund oft spekulativ. So zeigen einige Naturstoffe, Fraktionen und Extrakte, die in Nahrungsergänzungsmitteln genutzt werden, *in vitro* durchaus interessante, z. B. entzündungshemmende Aktivitäten. Deren Relevanz für die Gesundheit oder das Wohlbefinden von Menschen ist aber oft nicht geklärt, zumal Wirkungen im therapeutisch relevanten Sinne ohnehin unzulässig wären. Unter den derzeitigen regulatorischen Rahmenbedingungen ist es im Sinne einer unternehmerischen Kosten-Nutzen-Abwägung folglich nicht unbedingt vorteilhaft, RCTs für Nahrungsergänzungsmittel zu finanzieren. Zieht man die hohen Misserfolgsraten beim Test von Arzneimitteln als Maßstab heran und berücksichtigt zudem, dass die eher unspezifischen Auswirkungen von *nutraceuticals* schwierig zu quantifizieren sind, ist schließlich anzunehmen, dass die Studienresultate mehr oder weniger regelmäßig nicht den Hoffnungen entsprechen dürften. Angesichts dessen kann es sinnvoller erscheinen, vage von gesundheitsfördernden Inhaltsstoffen zu sprechen und höchstens auf *in vitro* ermittelte Aktivitäten zu verweisen, statt zusätzliche Risiken einzugehen, um etwaige Effekte belegen zu können. Deren Nachweis wäre vorteilhaft für das Marketing von Produkten, ist aber keine Voraussetzung für ihre Markteinführung. Die Kosten und Unwägbarkeiten, welche mit klinischen Studien verbunden sind, wiegen in dieser Situation mindestens so schwer wie die Vorzüge, die daraus resultieren können – insbesondere für Firmen, die im Hinblick auf Produktkategorien flexibel sind und mithilfe von Nahrungsergänzungsmitteln die unvermeidlichen Wechselfälle der Arzneimittelforschung abzufedern versuchen. Ambiguität bezüglich der Eigenschaften von *nutraceuticals* bewahrt Naturstoffanbietern Handlungsspielräume in einer Nische, die sich hinsichtlich der damit einhergehenden Risiken und Chancen klar vom Pharmabereich unterscheidet.

2.6 Access & Benefit-sharing: Die Regulierung des Zugangs zu biologischen Materialien und des Vorteilsausgleichs durch die Convention on Biological Diversity

Im Laufe der 1990-er Jahre verfestigte sich in der Pharmabranche die Einschätzung, dass Naturstoffe in Anbetracht der industrieweiten Reorganisation von Forschungsprozessen, die einen hohen Durchsatz im *Screening* zur Priorität werden ließ, stets im Nachteil waren (siehe Abschnitt 2.1). Dies ging auch auf die Risiken zurück, die aus der mitunter prekären Verfügbarkeit von Naturstoffen bzw. Biomaterialien resultieren. Verschärft wurde der Eindruck, dass Naturstoffe *resupply problems* mit sich bringen können, durch den Abschluss des Übereinkommens über die biologische Vielfalt (*Convention on Biological Diversity*, CBD) während der Konferenz der Vereinten Nationen für Umwelt und Entwicklung 1992 in Rio de Janeiro, die als „Erdgipfel“ bekannt werden sollte. Zu den Zielen der CBD gehört nämlich der „gerechte Ausgleich“ der durch die Nutzung sogenannter „genetischer Ressourcen“ generierten Einkünfte.⁵⁷ Der Vorteilsausgleich zugunsten der Ursprungsländer gesammelter Proben ist als Gegenleistung zur Gewährung von Zugang zu diesen konzipiert, weshalb beide Aspekte meist gemeinsam unter dem Schlagwort *Access & Benefit-sharing* (ABS) verhandelt werden. Die genauen Bedingungen für Zugang und Vorteilsausgleich müssen nach den gesetzlichen Vorgaben des Ursprungslandes zwischen Bereitstellern und Nutzern ausgehandelt werden.

Die CBD etablierte somit 1992 formell die Souveränität von Staaten über die Modalitäten des Zugangs zu genetischen Ressourcen. Doch herrschte auch zuvor Konsens, dass vor der Ausfuhr von Proben Genehmigungen einzuholen sind und es Staaten freisteht, darüber zu entscheiden, z. B. durch Naturschutzgesetze oder die Auflage, Sammelerlaubnisse zu beantragen. Daraus folgt, „dass in Art. 15 des Übereinkommens nicht ein neues Recht der Staaten begründet, sondern ein existierendes Recht der Staaten wiederholt wird. [...] [D]ie nationale Souveränität über natürliche Ressourcen [ist] ein anerkanntes Prinzip des Völkerrechts“ (Wolfrum

57 Art. 1 der CBD lautet: „The objectives of this Convention, to be pursued in accordance with its relevant provisions, are the conservation of biological diversity, the sustainable use of its components and the fair and equitable sharing of the benefits arising out of the utilization of genetic resources, including by appropriate access to genetic resources and by appropriate transfer of relevant technologies, taking into account all rights over those resources and to technologies, and by appropriate funding“ (Secretariat of the Convention on Biological Diversity 2011a: 4).

2004: 27). Vor der CBD gab es mitnichten ein uneingeschränktes *free-access*-Regime, wie mitunter behauptet wird.⁵⁸ Doch war der Zugang zu Ressourcen vor Abschluss der CBD nicht mit einer Verpflichtung zur Beteiligung an etwaigen Einkünften verbunden. Frei war der Zugang im Sinne von „gratis“, genauer gesagt: Frei von der Pflicht zum *Benefit-sharing*, aber nicht unreguliert. Durch die CBD veränderte sich, was mit der Souveränität über Ressourcen einherging; Nutzungsspielräume wurden verschoben, obgleich die Vorgaben der Konvention zunächst nicht rechtlich einforderbar waren. Neu war nicht die Souveränität als solche, sondern die Erwartungshaltungen und Verpflichtungen, deren Erfüllung nun gefordert werden konnte: „[T]he CBD has created a structure and idiom of expectation which has had important effects on international conceptions of the rights and obligations that come with plants, microbes, and other bioresources“ (Hayden 2003: 116). Erst das Nagoya-Protokoll – 2010 nach jahrelangen Verhandlungen abgeschlossen und 2014 in Kraft getreten – legte einen verbindlichen Rahmen für Zugangsmodalitäten und Vorteilsausgleich fest (vgl. Buck und Hamilton 2011; Kamau u. a. 2010).⁵⁹ Bei der Konvention wie auch dem Protokoll handelt es sich indes um *soft law*: Rahmenabkommen, deren Vorgaben die Mitgliedsstaaten – alle UN-Mitglieder außer dem Vatikan und den USA haben die CBD ratifiziert – in nationales Recht überführen müssen, damit sie einforderbar werden.⁶⁰

58 So z. B. in einem Übersichtsartikel mit dem Titel „Biodiversity prospecting: lessons and prospects“: „As the world moves from free to controlled access to genetic resources, the ‚common heritage‘ of the past is now called biopiracy“ (Moran u. a. 2001: 517).

59 Ferner enthalten die CBD und das Nagoya-Protokoll unverbindliche und höchst umstrittene Richtlinien für den Zugang zu den Wissensbeständen lokaler Bevölkerungsgruppen bzw. zu ‚mit genetischen Ressourcen assoziiertem traditionellen Wissen‘, wie es im CBD-Jargon heißt (siehe Abschnitt 3.5.1).

60 Zur Liste der Mitgliedsstaaten siehe <https://www.cbd.int/information/parties.shtml>. Zur Umsetzung des Nagoya-Protokolls siehe die „Verordnung (EU) Nr. 511/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über Maßnahmen für die Nutzer zur Einhaltung der Vorschriften des Protokolls von Nagoya über den Zugang zu genetischen Ressourcen und die ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus ihrer Nutzung ergebenden Vorteile in der Union“ unter <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0511&from=EN> und das deutsche „Gesetz zur Umsetzung der Verpflichtungen nach dem Nagoya-Protokoll und zur Durchführung der Verordnung (EU) Nr. 511/2014“ vom 25.11.2015 unter https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#_bgbl__%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl115s2092.pdf%27%5D__1489166374606 (Zugang zu allen Seiten 10.3.2017).

Allein die Tatsache, dass auf internationaler Ebene gesetzliche Vorschriften für einen Tätigkeitsbereich eingeführt wurden, der zuvor lediglich durch Nationalstaaten reguliert wurde, war für die Pharmaindustrie in den 1990-er Jahren freilich Grund zur Sorge. Bevor der Zugang zu Biomaterialien im Rahmen der Verhandlungen um den Abschluss der CBD zu einem Streitpunkt in internationalen Beziehungen wurde, wurden MitarbeiterInnen von Pharmafirmen nämlich geradezu ermuntert, auf Reisen Pflanzen und Bodenproben zu sammeln. Cyclosporin A, ein erfolgreiches Immunsuppressivum von Sandoz, wurde so in den 1970er-Jahren aus einem Pilz gewonnen, der in einer Bodenprobe enthalten war, die ein Angestellter aus seinem Urlaub in Norwegen mitgebracht hatte (vgl. Scholz 2003: 200). Eine gewisse Nostalgie ist nicht zu verkennen, wenn ein von Parry interviewter Forscher des Pharmakonzerns Merck von früheren Zeiten spricht, in denen Biomaterialien weltweit vermeintlich ungehindert zugänglich waren – „in the days when the world was a kinder and gentler place“ (2004b: 105). In einer vom Sekretariat der CBD in Auftrag gegebenen Marktstudie ist folgerichtig die Rede davon, dass Sammlungen durch MitarbeiterInnen auf Reisen eine Sache der Vergangenheit seien; ohne Genehmigung seien Proben tendenziell nutzlos (vgl. Laird und Wynberg 2012: 9).

Angesichts dessen wird die Regulierung durch die CBD in der Fachliteratur mitunter schlicht und einfach unter der Überschrift „policy issues“ abgehandelt (Kingston 2011: 499). Dass dies zur Abwendung von Naturstoffen beigetragen habe, wird vorausgesetzt:

There have been several reasons for the lack of enthusiasm for using natural products for drug discovery in industry. There are legitimate concerns arising from the United Nations Convention on Biological Diversity that seeks to regulate international access to natural products (Harvey u. a. 2015: 111).

Welche Nachteile wurden befürchtet? Vor allem erschienen ABS-Vorgaben als Hindernis für eigene Sammlungen im Ausland, aufgrund des zusätzlichen Zeitaufwands, der erforderlich war, um auf CBD-konforme Weise Zugang zu Biomaterialien zu bekommen (vgl. Kingston 2011: 499). Es genügte nicht mehr, eine Genehmigung zum Sammeln zu haben. Darüber hinaus galt es, mit Herkunftsstaaten – und, sofern Interesse am sogenannten traditionellen Wissen einheimischer Bevölkerungsgruppen bestand, auch mit lokalen oder indigenen Gemeinschaften – Modalitäten für eine Beteiligung an künftigen Erlösen auszuhandeln; und all dies *vor* jeglicher Untersuchung, welche Inhaltsstoffe die vor Ort lebenden Pflanzen, Tiere

oder Mikroorganismen überhaupt enthielten. Denn schon in den 1990-er Jahren, lange vor Abschluss des Nagoya-Protokolls, hatten einzelne Staaten harsche Gesetze zur Regulierung des Zugangs zu ihren genetischen Ressourcen erlassen. Darunter waren einige tropische Länder, die rasche Einkünfte durch den Verkauf ihres grünes Goldes erwarteten – eine Metapher, die in vielen Quellen aus jener Zeit zu finden ist, wie aus einer Analyse des Bioprospektions-Diskurses hervorgeht (vgl. Castree 2003: 38). Ihre Hoffnungen sollten sich jedoch als überzogen erweisen. In einem Rückblick in *Nature* wird schon 1998 das Bild eines Goldrauschs verwendet, der unausweichlich zu Ernüchterung führen musste:

The developing countries began to prepare for a gold rush of prospecting scientists from the United States and Europe. Their environmental ministers addressed the issue and made uncompromising public declarations of their readiness to strike a hard bargain – did everything, in fact, short of opening bars and brothels for the anticipated flood of bioprospectors. But so far at least, the rush has not materialized (Macilwain 1998: 535).

Spätere Überblicksdarstellungen kommen zu ähnlichen Schlüssen (vgl. u. a. Dalton 2004). Häufig wird auf die Schätzung verwiesen, dass nur einer unter 10000 bioaktiven Wirkstoffkandidaten als Bestandteil eines zugelassenen Arzneimittels auf den Markt kommt; dass damit lange Verzögerungen einhergehen und die Chancen auf einen Erfolg für jede gesammelte Pflanze und jedes Projekt niedrig sind, wurde in der anfänglichen Euphorie um die Schätze, die es in den Tropen zu heben galt und um deren Aufteilung im Voraus gestritten wurde, nicht gebührend beachtet (vgl. Cragg u. a. 2012: 1420).

Dies bedeutet keineswegs, dass Naturstoffe *per se* nicht mehr relevant für die Pharmaforschung wären; die Studien von Newman und Cragg belegen das eindeutig. Doch werden Inhaltsstoffe von Pflanzen oder Bodenproben kaum jemals so genutzt, wie es die CBD voraussetzt.⁶¹ Im Normalfall beauftragen Pharmafirmen keineswegs selbst Sammlungen in Regenwäldern

61 Zu weiteren problematischen Prämissen der CBD – einschließlich der Interpretation der zu regulierenden genetischen Ressourcen als materielle Güter – und deren Implikationen siehe Abschnitt 4.3.2. Auf die Ergebnisse eines langjährigen interdisziplinären Kooperationsprojekts, in dessen Rahmen wir einen Vorschlag ausgearbeitet haben, wie das ABS-Regime der CBD – dessen derzeitige Dysfunktionalität an mehreren Punkten klar zutage tritt – umgestaltet werden könnte, kann ich hier nicht eingehen (vgl. u. a. Ruiz Muller 2015; Ruiz Muller u. a. 2019; Vogel u. a. 2018).

oder an anderen unzugänglichen Orten, sondern beziehen Naturstoffe oder Biomaterialien, wenn überhaupt, über externe Anbieter. Bevorzugt werden meist Ressourcen, die problemlos nachlieferbar und gerade nicht exotischer Herkunft sind, wie ich später zeige.⁶² Wie sich ABS-Regeln in der Praxis auswirken, hängt zudem von den – in einem System, das auf bilateralen Verträgen zwischen *providers* und *users* beruht, äußerst begrenzten – Möglichkeiten ab, die Zirkulation von Biomaterialien und daraus entwickelten Produkten zwischen diversen kommerziellen und nicht-kommerziellen Akteuren nachzuverfolgen und zu kontrollieren (vgl. Fernández Ugalde 2007: 6f.). Die Verhandlungsmacht einzelner *provider* ist daher gering. Demgegenüber geht die CBD von einer direkten Beziehung zwischen einzelnen Ressourcen, die genau umgrenzbaren Herkunftskontexten zugeordnet werden können, und darauf beruhenden Produkten aus. Eine solche Konstellation ist freilich nur in Ausnahmefällen gegeben, wie ein Artikel mit dem vielsagenden Titel „The Missing Link in ABS. The Relationship between Resource and Product“ darlegt:

ABS is based on a somewhat unrealistic model, which assumes that access to one specific genetic resource leads to the utilisation of that specific resource in a specific way, which in turn creates specific quantifiable benefits that will be shared with its provider (Tvedt u. a. 2016: 228).

Ob es sich um eine Ironie der Geschichte handelt, dass der Zugang zu Biomaterialien *in situ* gerade dann durch eine internationale Konvention reguliert wurde, als viele Firmen ihre hauseigenen Abteilungen zur Erforschung neuer Naturstoffe schlossen,⁶³ oder ob die CBD zu diesem Trend beitrug, lässt sich hier nicht klären.

Um dem Zusammenhang der neuen regulatorischen Vorgaben mit der Nachfrage nach Naturstoffen auf den Grund zu gehen, lohnt es sich, den Blick einige Jahre zurückzuwenden: Erst kurz zuvor, etwa von Mitte der 1980-er bis Mitte der 1990-er Jahre, hatte es nämlich eine gegenläufige Bewegung gegeben, die Parry als historische Wiederkehr des Sammelns be-

62 Der Topos der *Rainforest Medicine*, der den Bioprospektions-Diskurs der 1990-er Jahre entscheidend prägte, bildet wenig mehr als ein exotisierendes Klischee, wie der Geograf Robert Voeks in seinem Artikel „Disturbance pharmacopeias: medicine and myth from the humid tropics“ erläutert (vgl. 2004).

63 „Ironically, just as the pharmaceutical industry was losing interest in natural products as a source of new drugs, interest in natural products-based drug discovery in the developing world was increased dramatically by the adoption of the Convention on Biological Diversity“ (Kingston 2011: 496).

2. Zum Hintergrund der kommerziellen Naturstoffchemie

schreibt (vgl. 2004b: 107). Einige Jahre früher, zu Beginn der 1980-er Jahre, hatten weite Teile der Industrie die Forschung an Naturstoffen zurückgefahren, wohl inspiriert durch die 1983 erfolgte Entscheidung des US-amerikanischen *National Cancer Institute* (NCI), die Sammlung von Biomaterialien einzustellen und alle akkumulierten Extrakte zu entsorgen, um Stauraum freizumachen. Ab 1985 startete das NCI jedoch eine Sammlungsinitiative, deren Ausmaß alle vorherigen Sammlungen in den Schatten stellte; insgesamt folgten diesem Trend laut einer Umfrage, die Parry nennt, in dem Jahrzehnt bis 1995 über 200 US-amerikanische Firmen bzw. Forschungseinrichtungen (vgl. ebd.: 106ff.). Für Parry lag dies vor allem an erweiterten technologischen Nutzungsspielräumen: Rohmaterialien und Proben ließen sich nun leichter langfristig konservieren und schneller untersuchen (vgl. ebd.: 113ff.). Naturstoffe zu erforschen, setzt indes nicht voraus, Biomaterialien *dauerhaft* zu sammeln bzw. sammeln zu lassen: Folgt man Parrys Rekonstruktion der Geschehnisse, hatten viele Firmen bis Mitte der 1990-er Jahre so große Sammlungen an Biomaterialien, Extrakten oder Naturstoffen angehäuft oder erworben, dass sie keinen Grund sahen, weiter zu sammeln bzw. Sammlungen zu beauftragen (vgl. ebd.: 171ff.). Die CBD scheint zu spät gekommen zu sein. Falls jemals eine Gelegenheit bestanden hätte, die Länder des globalen Südens auf diesem Wege an den Einkünften der Pharmaindustrie teilhaben zu lassen, war sie vielleicht schon vorüber:

Over the course of the 1990s, what had opened as a window of opportunity, allowing the global South to leverage its power as the source of much of the world's biological diversity, quickly closed as the economic space for natural products was defined by the pharmaceutical industry (Scholz 2003: 210).

Was auch immer der Hauptgrund für die Abkehr von Naturstoffen war: Sammlungen *in situ* waren durch die Verabschiedung der CBD aus Sicht der Pharmabranche risikoreicher, teurer und unattraktiver geworden (vgl. Parry 2004b: 167ff.). Denn im Laufe der Jahre führte die Umsetzung der CBD vielerorts zum Wuchern eines bürokratisch-administrativen Apparats, der von ForscherInnen aus Industrie und Akademie mal als bedrohlich, mal als lästig beschrieben wird (vgl. Cressey 2014; Watanabe und Teh 2011; Watanabe 2015). Vermutlich wirkte das aus „layers of contractual and legislative requirements“ resultierende „increasingly baroque regulatory framework“ in der Tat abschreckend auf Pharmafirmen (Parry 2004b: 254). Hinzu kam die gewachsene Rechtsunsicherheit, welche in der naturwissenschaftlichen und juristischen Fachliteratur oft mitverantwortlich

für den Rückgang der Investitionen in die Naturstoffchemie gemacht wird (vgl. z. B. Kingston 2011: 503; Tvedt u. a. 2016: 236). Rechtliche Unklarheiten werden in einer Überblickstudie zu den wenigen ABS-Abkommen, die seit Abschluss der CBD ausgehandelt wurden, u. a. auf folgende Faktoren zurückgeführt:

Only a small minority of States Parties to the Convention or Protocol have been able to put in place the corresponding national legislations. This is notably due to a lack of technical expertise, lack of sufficient budget, lacking strong enough government structures and political support, local social conflict, and conflict over ownership of GR [genetic resources; Anm. KA]. Among the few states that have succeeded in adopting ABS legislation, several have developed fragmented and ambiguous legal frameworks with poorly defining competencies, multiplying PIC [prior informed consent; Anm. KA] to be obtained from different stakeholders and on the basis of different laws. Some existing legislations require long, cumbersome, and complicated procedures to establish MATs [mutually agreed terms; Anm. KA] or obtain access (Pauchard 2017: 8).

Rechtsunsicherheit kann ebenso eintreten, wenn in verschiedenen Rechtsordnungen unterschiedliche Normen für den Umgang mit denselben Ressourcen gelten. Dieser Vorwurf wird z. B. gegenüber der EU-Richtlinie zur Umsetzung des Nagoya-Protokolls erhoben: Aufgrund ihres im Vergleich zu den Gesetzen vieler *provider countries* stark beschränkten zeitlichen Geltungsbereichs sei absehbar, dass Nutzungsformen, welche die Vorgaben der EU-Richtlinie erfüllen, zugleich gegen diejenigen der Herkunftsstaaten von Proben verstoßen können (vgl. Berne Declaration und Natural Justice 2013: 4).⁶⁴ Für viele Firmen war das erhöhte Risiko, in

64 Die genannte Quelle, ein Bericht zweier NGOs, bezieht sich auf einen Entwurf der beschlossenen EU-Richtlinie. Die betreffenden Paragraphen wurden indes ohne maßgebliche Änderungen in die Richtlinie übernommen. Die Kritik bezieht sich auf folgenden Punkt: Auf internationaler Ebene ist umstritten, was für die Verpflichtung zum *Benefit-sharing* ausschlaggebend ist – ob *access* oder *utilization* einer Ressource – und was darunter jeweils zu verstehen ist. Je nachdem, wie dies rechtlich umgesetzt wird, kann der zeitliche Geltungsbereich von ABS-Vorgaben deutlich begrenzt oder ausgeweitet werden (vgl. Kamau u. a. 2010: 255f.). Vage Definitionen, die Nutzern nicht eindeutig anzeigen, wann sie zum Vorteilsausgleich verpflichtet sind, finden sich dabei in vielen Rechtsordnungen, nicht nur in der EU; auch deshalb, weil im Nagoya-Protokoll nicht genau bestimmt ist, was unter „utilization of genetic resources“ zu verstehen ist (vgl. Tvedt u. a. 2016: 232f.).

Rechtsstreitigkeiten zu geraten, neben dem befürchteten bürokratischen Mehraufwand wohl ein wichtigeres Argument als die Verpflichtung, zukünftig im Erfolgsfall einen vorab ausgehandelten, tendenziell eher niedrigen Anteil ihrer Einkünfte mit Lieferanten bzw. deren Herkunftsländern zu teilen. Denn in Anbetracht des hohen Risikos, in der Forschung und Entwicklung zu scheitern, scheuen viele Pharmaunternehmen vermeidbare Zusatzrisiken. Zwar lassen sich rechtlich-administrative Risiken senken, indem Extrakte oder Naturstoffe über spezialisierte Anbieter erworben werden, statt selbst zu sammeln; sie waren nach Abschluss der CBD aber größer als zuvor. Dass viele Pharmafirmen davon Abstand nahmen, Naturstoffe zu isolieren und zu bearbeiten, nachdem der Zugang zu Biomaterialien neuen regulatorischen Auflagen unterworfen worden war, überrascht daher nicht. Veränderte regulatorische und politische Rahmenbedingungen waren nicht der Hauptgrund für den Rückzug der Industrie aus der Naturstoffchemie, doch verstärkten sie einen ohnehin bestehenden Trend, indem sie Risiken und den im Umgang mit Naturstoffen erforderlichen Zeitaufwand erhöhten. In einer politikwissenschaftlichen Studie findet sich ein treffendes Bild – die neuen Regelungen erzeugten zusätzliche Reibung: „[T]he ABS procedures developed in the CBD [...] provide some friction by introducing extra regulation in the transfer of genetic resources“ (West 2012: 38). Auch in dieser Hinsicht wurden Naturstoffe für die Pharmaindustrie zu „ugly ducklings“, um einen Ausdruck aufzugreifen, mit dem sie in einem oben verwendeten Zitat aus medizinisch-chemischer Sicht charakterisiert werden (Strohl 2000: 40). Pharmaunternehmen, die weiterhin an Naturstoffen interessiert waren, griffen zunehmend auf Drittfirmen zurück, an welche sie, soweit möglich, sämtliche Risiken und Zuständigkeiten delegierten, die mit der Aushandlung von Zugangsmodalitäten zu tun hatten.

Was dies für Naturstoffanbieter bedeutet, liegt auf der Hand: Ihre Produkte sollen reibungslos in die Forschung seitens der Kunden einfließen. Hierfür müssen sie von Störfaktoren und Risiken befreit werden, die typischerweise mit Biomaterialien und deren Bestandteilen einhergehen – in *jeglicher* Hinsicht, nicht nur im Sinne der medizinisch-chemischen Optimierung. Die aus der Regulierung durch die CBD resultierenden Bedenken und Überlegungen stehen insofern exemplarisch für die Sichtweise der Pharmaindustrie im Allgemeinen: Naturstoffe sind interessante, nicht ohne Weiteres zu ersetzende Ressourcen, aber nur bedingt für industrialisierte Forschungsprozesse geeignet, die auf einen hohen Durchsatz und standardisierte Verfahren setzen. Zusätzliche Risiken und Verzögerungen, die mit der Nutzung von Naturstoffen einhergehen können, fallen in diesem

2.6 Access & Benefit-sharing: *Die Regulierung des Zugangs zu biologischen Materialien*

infrastrukturell-organisatorischen Zusammenhang besonders ins Gewicht. Wie ich im folgenden Kapitel zeige, eröffnet diese Konstellation eine Nische für spezialisierte Anbieter, die Naturstoffe in einer Form bereitstellen, welche den Anforderungen der Industrie passgenau gerecht wird.

