3. „Dem Zufall eine Chance geben“: Zur praktischen Konstruktion eines Geschäftsmodells in der Naturstoffchemie

Aus dem bei der eingangs erwähnten Sammeltour zusammengetragenen Material, das hauptsächlich in Mitteleuropa übliche, an Bahndämmen und Waldrändern wild wachsende Pflanzen – u. a. Topinambur (*Helianthus tuberosus*), kanadische Goldrute (*Solidago canadensis*) und Pfaffenhütchen (*Euonymus europaeus*) – umfasste, konnten MitarbeiterInnen zahlreiche überraschende, zuvor nicht in der hauseigenen Sammlung vorhandene Substanzen isolieren. Einige Verbindungen waren noch nicht publiziert und so unerwartet, dass mir mehrmals nur halb im Scherz vorgeschlagen wurde, diese Entdeckungen gemeinsam in Fachartikeln zu veröffentlichen. Letztlich wurden die Substanzen in den Katalog zum Verkauf stehender Naturstoffe aufgenommen. Ob sie lediglich nach und nach verkauft werden oder ob einzelne davon weitererforscht werden, ist nicht ohne Weiteres nachvollziehbar. Meine anekdotischen Erfahrungen illustrieren indes wichtige Merkmale des Geschäftsmodells, das ich in diesem Kapitel vorstelle – u. a. die Rolle von Zufallsmomenten, die Fokussierung auf die Akkumulation von Naturstoffen sowie das Nebeneinander von Substanzverkauf und eigenständiger Forschung.

Das in Deutschland ansässige Unternehmen ist mit etwa 70 MitarbeiterInnen relativ klein und hat seit Mitte der 1980-er Jahre eine wechselhafte Geschichte hinter sich. Seit einer Neugründung als Management-*Buyout* aus einer breiter aufgestellten insolventen AG ist es als GmbH organisiert. Im Laufe der Jahre hat es sich auf bestimmte Ansätze innerhalb der Naturstoffchemie spezialisiert, insbesondere darauf, isolierte Reinsubstanzen zum Verkauf anzubieten. Die Naturstoffforschung war zunächst nur einer unter mehreren Schwerpunkten, wie ein früherer Mitarbeiter berichtete:

> X5: [Das Unternehmen] hat eine komplexe Vorgeschichte, [es] ist gegründet worden Mitte der 80-er Jahre, ja, und ich bin dann dazu gekommen als Angestellter, 1993 in die [...] AG. Die war sehr breit aufgestellt und das Thema „Naturstoffe“ war da eins von fünfen, äh, ich war dann ein paar Jahre später Bereichsleiter für diesen Naturstoffpart. Dann ist 2000 [das Unternehmen als AG] in die Insolvenz gegangen, und dann habe ich mit dem Kollegen [Nachname Geschäftsführer X8]

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> [...] eine Neugründung [...] 2000 als GmbH gemacht. Und insofern bin ich Gründer von der GmbH, aber es hatte dann schon eine Vorgeschichte vor meiner Beteiligung (X5, 3.8.2011, P7).

Im Nachhinein war es für zwei langjährige MitarbeiterInnen nicht mehr leicht zu rekonstruieren, wie es zur Spezialisierung auf diese Nische gekommen war:

> I: Und warum habt ihr diese Herangehensweise gewählt, also diese Naturstoffforschung? Weil ihr glaubt, dass das besser ist, oder weil das eben eine Nische ist, [...] die auch nachgefragt wird? Oder glaubt ihr, dass das tatsächlich die bessere Herangehensweise ist?
> X1: Tja (...)!
> X9: Das war halt unsere Vorgeschichte, eine lange Geschichte (lacht)!
> X1: Ach, ja, irgendwo ist es natürlich eine lange Geschichte. Ich meine, [uns] gibt's seit 1985, und man hat halt Naturstoffforschung gemacht und ist dabeigeblieben. Ob das jetzt wirklich überlegen ist – glaube ich nicht! Ich meine, wir sind da ja auch offen, da auch in andere Bereiche reinzugehen, aber irgendwo muss man sich natürlich schon eine kleine Spezialisierung suchen, um als kleine Firma bestehen zu können. Man muss sich ein bisschen abheben von den anderen!
> I: Klar, mit den Großen könnt ihr nicht direkt konkurrieren, das ist klar /
> X1: Und das versuchen wir halt in dem Bereich (X1 & X9, 2.2.2012, P37).

Es gab mithin, soweit die beiden MitarbeiterInnen nachvollziehen konnten, nie eine bewusste Entscheidung für eine Vorgehensweise, die nach sorgfältiger Analyse als überlegen eingeschätzt worden war. Im Laufe der Zeit hat sich vielmehr eine Nische herauskristallisiert und „man [...] ist dabeigeblieben“, wie mein Gesprächspartner explizit unpersönlich formulierte. Das mag für kleine Firmen mit einer wechselhaften Geschichte nicht untypisch sein. Gleichwohl ist der – wie auch immer zustande gekommene – Ansatz sogar innerhalb des Naturstoffsektors ungewöhnlich; insofern ist die Erklärung, dass man eben dabeigeblieben ist, ungenügend. Mehr kann ich zu den Entscheidungen, die im Laufe der Jahre erfolgt sein müssen, nicht sagen, da in den Gesprächen, die ich führte, andere Aspekte im Vordergrund standen. Statt auf die Vorgeschichte zu fokussieren, werde ich in diesem Kapitel die Tätigkeitsfelder des Unternehmens beschreiben und einige ihrer Prämissen und Voraussetzungen analysieren. Vor diesem Hintergrund arbeite ich heraus, wie das Unternehmen sich in dem zuvor umrissenen Feld ein Geschäftsmodell in einer Nische der Naturstoffche-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

mie aufgebaut hat. Insbesondere will ich zeigen, wie arbeitsteilige epistemische Praktiken als Routineverfahren organisiert sind, um zufällige Entdeckungen in Serie produzieren und verwerten zu können.

Die Nische des Unternehmens ist durch eine dreifache Abgrenzung gekennzeichnet: Erstens liegt der Schwerpunkt auf der Arbeit mit Naturstoffen und nicht auf Substanzen, die ohne natürliche Vorbilder synthetisch hergestellt werden. Zweitens handelt es sich bei den Produkten, die zum Verkauf angeboten und teils weitererforscht werden, nicht um Extrakte, sondern um Reinsubstanzen, die in möglichst großer Anzahl gewonnen werden. Drittens – und darin besteht beinahe ein Alleinstellungsmerkmal – isoliert das Unternehmen Inhaltsstoffe, ohne sich vorab zu vergewissern, welche Wirkungen Extrakte zeigen. Das Testen von Extrakten wird übersprungen, um so einen hohen Durchsatz an Substanzen bei überschaubaren Ausgaben zu gewährleisten. Ermittelt werden lediglich einige grundlegende chemische Eigenschaften der isolierten Naturstoffe, z. B. ihre Molekülstruktur und ihr Gewicht. Was ihre etwaigen Wirkungen angeht, werden sie gewissermaßen blind an Kunden abgegeben – es handelt sich um bewusst unfertig belassene Produkte. Neben dem Verkauf isolierter Substanzen erforscht das Unternehmen diese auch selbst. Da Tests auf Bioaktivitäten zeitaufwendig und teuer sind, untersucht es die angesammelten Naturstoffe nur gelegentlich, wenn geeignete Ausgangssubstanzen für interne Forschungsprojekte gefragt sind. Alle angebotenen Verbindungen werden somit irgendwann auf einzelne Wirkungen getestet, meist aber erst, wenn sie bereits seit einiger Zeit zum Verkauf stehen.

3.1 Die Tätigkeitsfelder des Unternehmens

Isolierte Naturstoffe sind – wie in Abschnitt 2.1 und 2.3 erläutert – im Gegensatz zu Extrakten ohne großen zusätzlichen Aufwand mit der pharmazeutischen Forschung kompatibel. Jedoch ist die Gewinnung reiner Naturstoffe im Vergleich zur Herstellung von Extrakten wie auch zur Synthese von Substanzen aufwendig und kostspielig. Für die enorme Zeitersparnis und vergleichsweise reibungslose Anschlussfähigkeit bei der *anschließenden* Bearbeitung nimmt das Unternehmen also einen erhöhten Arbeitsaufwand *vor* der Bereitstellung seiner Produkte in Kauf. Gegenüber anderen Substanzanbietern bezeichnete ein Mitarbeiter seinen Arbeitgeber deshalb als „Luxusdienstleister für die Pharmaindustrie“, der die Nachfrage von Kunden bediene, die großen Wert auf chemische Diversität legten und deren Verfügbarkeit in Form von Reinsubstanzen voraussetzten (X6,

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

5.10.2011, P104). Kaum ein Konkurrent verfolgt genau dieselbe Vorgehensweise. Der Leiter des Forschungsbereichs unterstrich diese geschäftliche und disziplinäre Nischenposition wie folgt:

> I: Das heißt, also so ein bisschen habt ihr auch schon ein Nischenprodukt, eine Nischenstellung?
> X1: Klar, klar! Das ist eine ganz kleine Nische!
> I: Nische jetzt also speziell das, was ihr macht, oder Naturstoffforschung überhaupt?
> X1: Beides (lacht)! Schon die Naturstoffforschung ist eine Nische und wir haben da drin auch nur eine kleine Nische (lacht)!
> I: Naja, gut, aber ich meine, wenn man in einer Nische gut ist, dann ist das ja auch ein Geschäftsmodell, denke ich.
> X1: Ja, doch, wir kommen so über die Runden (lacht) (X1, 2.2.2012, P37)!

Bei allem Understatement, das in dieser Aussage zum Ausdruck kommen mag, verweist sie doch auf die Handlungsspielräume in einer Nische wie auch deren Grenzen. Die Spezialisierung auf Ansätze und Methoden ermöglicht einerseits die Herausbildung fachspezifischer Kenntnisse und Kompetenzen. Beim Personal handelt es sich größtenteils um ChemikerInnen oder BiologInnen, die gelegentlich in Fachzeitschriften veröffentlichen und in der Anwendung spezifischer Verfahren und Instrumente versiert sind. Einige von ihnen verfügen über Expertise in mehreren Bereichen, z. B. der Naturstoffchemie und der Pharmakologie. Viele der technischen AssistentInnen blicken ebenso auf langjährige Erfahrung zurück. Andererseits führt die Spezialisierung auf eine Nische zu einer Asymmetrie im Verhältnis zu Kunden, bei denen es sich häufig um finanzkräftigere Pharmaunternehmen handelt, die von unterschiedlichen Anbietern Substanzen beziehen und diverse Kooperationsprojekte zugleich durchführen.

Angesichts dessen schwankten manche Selbsteinschätzungen nicht zu Unrecht zwischen Selbstironie und realistischer Anerkennung der Abhängigkeit von Kunden und Auftraggebern. Ein langjähriger Mitarbeiter berichtete so davon, dass in der Biotechnologiebranche nur wenige Firmen dauerhaft profitabel seien und das Unternehmen derzeit etwas kürzertreten müsse, was die Einstellung weiterer KollegInnen und die Ausgaben für eigene Projekte angehe. Man sei gut aufgestellt, was Kompetenzen, Ausrüstung und die vorhandenen Sammlungen angehe, jedoch abhängig von einer fluktuierenden Auftragslage. Insgesamt meinte er zur aktuellen Lage: „Es geht so“, man komme „immer durch“. Sein halb ernsthaftes, halb scherzhaftes Fazit lautete: „Wir sind das älteste *Start-Up*-Unternehmen

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Deutschlands“ (X6, 5.10.2011, P107). Darauf angesprochen, lachte ein Kollege laut auf, gestand aber ein, dass – bei aller Nostalgie nach der vermeintlich immer guten alten Zeit – einige Jahre zuvor regelmäßig größere Projekte mit mehr MitarbeiterInnen angegangen wurden. Das sei aber normal: Mal laufe es etwas besser, mal etwas schlechter (vgl. X1, 11.1.2013, P43). Zumindest könne sich das Unternehmen seit einiger Zeit auf dem Markt behaupten, was in der schnelllebigen und risikobehafteten Biotechnologie- und Pharmaziebranche keineswegs selbstverständlich sei:

> X1: [E]s gibt uns ja schon ganz schön lange, die meisten Biotech-Firmen gibt's nicht so lange (lacht)!
> I: Mhm (bejahend), ja, wie meinte [Vorname X6]? Dass ihr das älteste *Start-Up*-Unternehmen Deutschlands seid!
> X1: Schön, ja (lacht)! Ja, gut, wir sind noch nicht untergegangen, aber wir sind eben auch nicht unter den Top 5, die es wirklich zu Milliarden gebracht haben!
> I: […] Du meinst also, wenn es das im Biotech-Bereich in Deutschland überhaupt gibt?
> X1: Ich glaube, in Deutschland sind da ganz wenige dabei, ja! [...] Also, mir fallen, mir fallen eigentlich zwei vor allem ein, die es zumindest zu vielen Millionen gebracht haben (X1, 2.2.2012, P37).

Angesichts des Auf und Ab der Moden in mehreren Industriebranchen Gelassenheit zu bewahren, setzt Vertrauen auf eigene Kompetenzen voraus und ermöglicht dieses zugleich. Insofern ist das Unternehmen konsequent in der Bemühung, langfristig auf das Potenzial isolierter Reinsubstanzen zu setzen und umfassende Expertise im Umgang mit diesen zu entwickeln. Dennoch bleibt es von einer nur teils antizipierbaren Auftragslage abhängig. In Anbetracht dessen ist es entscheidend, die Spezialisierung auf eine Nische mit der Streuung von Risiken und der Diversifizierung von Geschäftsbereichen in Einklang zu bringen. Im Folgenden geht es darum, auf welche Art und Weise dieser strategisch motivierte Balanceakt in den verschiedenen Tätigkeitsfeldern zur Entfaltung kommen.

3.1.1 Substanzverkauf

Nach einer Unterbrechung von einigen Monaten war ich erneut in dem Unternehmen zu Besuch. Im Gespräch mit dem Mitarbeiter, mit dem ich auf Sammeltour gewesen war, erkundigte ich mich auch nach den Pflan-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

zen, die ich zuvor durch alle Bearbeitungsschritte begleitet hatte. Vielleicht hatten sie ja einen vielversprechenden Wirkstoff enthalten?

> I: Kann man eigentlich sagen, was aus meinen Pflanzen, die wir damals gesammelt haben, […] geworden ist? Hat da noch jemand einen Überblick? Oder sind die einfach irgendwie in den Katalog gegangen und hängen da jetzt rum?
> X1: Die sind natürlich irgendwo in den Katalog gegangen, aber klar haben wir da einen Überblick, wir wissen natürlich [für] jede einzelne Substanz, jede einzelne Fraktion, die da rausgekommen ist, in Mengen, was da rausgekommen ist. [...] Und wir können natürlich auch sehen, ob die Substanzen schon an irgendjemanden gegangen sind, klar (X1, 11.1.2013, P43).

Was heißt es, dass die Substanzen „irgendwo in den Katalog gegangen“ sind? Allzu präzise klingt diese Auskunft nicht, wenngleich sich rekonstruieren lässt, welche Verbindungen in welcher Menge isoliert und an wen sie, wenn überhaupt, bereits verkauft worden sind. Daher möchte ich nun den Verkauf von Naturstoffen als wichtigste Quelle laufender Einkünfte genauer erläutern. Dieser Tätigkeitsbereich ist deshalb von besonderer Relevanz, weil die Isolierung von Substanzen, die im Normalfall zunächst für den Verkauf vorgesehen sind, auch eine Voraussetzung für alle anderen Aktivitäten bildet. Die Entscheidung, ob Verbindungen lediglich in den Katalog aufgenommen oder zusätzlich weiterbearbeitet werden, fällt schließlich, *nachdem* sie isoliert und ihre Molekülstrukturen aufgeklärt wurden. Selbst dann, wenn Wirkstoffe weiterentwickelt werden, basiert das Geschäftsmodell somit auf der Gewinnung von Substanzen für den Katalog. Dies gilt sowohl in Bezug auf grundlegende Tätigkeiten, die anschließende Bearbeitungsschritte erst ermöglichen, als auch für die Querfinanzierung interner Forschungsprojekte über den Substanzverkauf. So umschrieb ein Mitarbeiter die strategische Bedeutung der Naturstoffisolierung angesichts der Hoffnung auf einzelne Glückstreffer:

> I: […] Aber was ist denn eigentlich jetzt […] Euer Ziel? Also wirklich [die] Diversität der Bibliothek [zu] erhöhen oder die Hoffnung auf den einen tollen Treffer, der vielleicht mal kommen mag?

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: Ja, wir machen ja beides. Wir machen ja teilweise selber so ein bisschen Forschung, wo wir nach dem einen tollen neuen Taxol[65] suchen, das wir dann halt verkaufen wollen für viele Millionen, und außerdem machen wir ja eben diese Produktion von *Screening-Compounds*, die eben dieses Grundrauschen bilden hier (X1, 2.2.2012, P37).

Wie läuft der Substanzverkauf als organisatorischer und finanzieller Dreh- und Angelpunkt wie auch „Grundrauschen" aller weiteren Tätigkeiten ab? Die verfügbaren Verbindungen werden in einem online zugänglichen Katalog angeboten und lassen sich darin über einen Warenkorb nach Gewicht bestellen:

> I: Die Sachen, die ihr einfach im Katalog verkauft, das ist dann / das muss man sich vorstellen, wie wenn ich jetzt bei Amazon was kaufe?
> X1: Genau!
> I: Also, dann bestelle ich 10 Milligramm von Substanz X und die bekomme ich und /
> X1: Ja (X1, 11.1.2013, P43)!

Für Kunden bestehen keinerlei Einschränkungen oder Bedingungen hinsichtlich der Nutzung erworbener Reinsubstanzen: „[B]eim simplen Substanzverkauf [...] kauft [der Kunde] die Substanz und kann damit im Prinzip machen, was er will" (ebd.). Die angebotenen Naturstoffe werden dementsprechend nicht patentiert, um die Laufzeit etwaiger späterer Patente von Kunden nicht unnötig zu verkürzen, zumal zu diesem Zeitpunkt nicht abzusehen ist, für welche Substanzen sich Patente lohnen könnten. Ebenso wenig ist beim Substanzverkauf eine prozentuale Beteiligung an späteren Einkünften, die ein Kunde womöglich auf der Grundlage eines Naturstoffs erzielt, vorgesehen. Unbearbeitete Verbindungen, deren Aktivitäten nicht bekannt sind, stellen aus Käufersicht bloße – wenngleich

65 Bristol-Myers Squibb (BMS) setzte mit Taxol lange mehr als eine Milliarde USD jährlich um. Oft dient Taxol als Paradebeispiel, um die Möglichkeit der erfolgreichen Entwicklung von Medikamenten auf der Grundlage von Naturstoffen zu illustrieren. Die Hoffnung, das nächste Taxol zu entdecken – auf einen vergleichbaren Treffer, der zu hohen Einkünften führen würde – ist inzwischen ein fester Topos (siehe z. B. Kingston 2011: 503), obwohl mit dem Wirkstoff erst Jahrzehnte nach seiner Erstbeschreibung Gewinne erzielt wurden. Da mit „Taxol" jahrzehntelang der Wirkstoff bezeichnet wurde, bevor BMS diesen in „Paclitaxel" umbenannte und „Taxol" in einem umstrittenen Schachzug zum Handelsnamen einer Arznei machte, wird häufig – wie im vorliegenden Text – auch dann von „Taxol" gesprochen, wenn die Rede von dem Wirkstoff Paclitaxel ist. Zur Geschichte von Taxol siehe Walsh und Goodman (1999, 2002b, 2002a).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

höchst spezifische – Rohstoffe für die Forschung dar. Sie erfordern vor jeder denkbaren Vermarktung einen dermaßen hohen Aufwand, dass Anbieter im Normalfall nicht mehr als eine einmalige Zahlung zum Zeitpunkt der Lieferung durchsetzen können:

> X1: Nur, wenn jetzt einer unserer Kunden diesen tollen Treffer landet, sind wir da ja nicht automatisch mit Prozenten dran beteiligt. Also die meisten Substanzen werden hier ja ohne prozentuale Beteiligung am Endprodukt verkauft, und das wäre natürlich anders, wenn wir selber bis zu einem gewissen Punkt, also bis zu klinisch wirksamen Substanzen kämen. Das würde man natürlich nicht mehr ohne prozentuale Beteiligung verkaufen.
> I: Ach so, ihr verkauft das meiste einfach so nach Gewicht /
> X1: Genau! […] Na, das ist halt bei vielen Reinsubstanzen der erste Schritt. Wenn es dann halt über *Resupply* und sowas [läuft], dann würde man eventuell in bessere Verträge kommen, klar. [Für] das erste Milligramm wird man kein Prozent am Endprodukt kriegen (X1, 2.2.2012, P37).

Da das Unternehmen die isolierten Verbindungen nur nach und nach auf einzelne Wirkungen testet, steht durchaus zu erwarten, dass mitunter Substanzen ohne Gewinnbeteiligung abgegeben werden, die sich später für Kunden als großer Erfolg erweisen. Ob Abnehmer interessante Aktivitäten entdeckt haben, erfährt man meist, wenn überhaupt, nur im Nachhinein; dann, wenn größere Nachbestellungen eingehen, wie ein Forscher aus der Syntheseabteilung betonte:

> X3: Bisher kamen die Leute nur zurück und sagten: „Können Sie uns nicht nochmal 100mg verkaufen?“ Daraus haben wir dann mal geschlossen: „Aha, die haben da was gefunden!“ Aber letztendlich machen die ganzen großen Firmen ihr eigenes Ding und sagen uns das dann nicht mehr (X3, 10.2.2012, P5).

Zeigen Substanzen beim *Screening* durch Kunden vielversprechende Aktivitäten, kann dies zu Folgeaufträgen, Nachbestellungen oder Kooperationsprojekten führen, die Aussichten auf höhere Einkünfte bieten als der bloße Substanzverkauf. Allerdings sind Kunden bei Interesse an größeren Mengen nicht zwangsläufig auf das Unternehmen angewiesen:

> X1: [W]enn man dann Interesse an der Aktivität findet, muss man auch nicht zu uns wiederkommen, man hat ja die Struktur und man kann die synthetisch machen, synthetisch abwandeln, sich anderswo

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> besorgen. […] Kann man alles machen, na klar, darf man, aber man kann natürlich auch zu uns wiederkommen (X1, 11.1.2013, P43).

Um dauerhaft als Anbieter gefragt zu bleiben, hat sich das Unternehmen in mehrerlei Hinsicht spezialisiert. Eine vergleichsweise exklusive Stellung resultiert so aus der Bereitstellung rarer Reinsubstanzen, deren Isolierung einen großen Aufwand erfordert, sowie aus umfassenden Kompetenzen im Umgang mit Naturstoffen, die vielen Pharmafirmen abgehen. Obgleich Kunden diverse Möglichkeiten haben, um Zugang zu ursprünglich von dem Unternehmen erworbenen Substanzen zu erlangen, setzt dieses darauf, dass die meisten Kunden bzw. Konkurrenten kaum in der Lage sind, ohne längere Vorlaufzeiten Naturstoffe in standardisierten Formaten und der nötigen Quantität zu liefern oder selbst zu produzieren.

Diese Nischenstellung wird besser verständlich, wenn man bedenkt, worauf Kunden beim Kauf von Naturstoffen Wert legen: Pharmaunternehmen verfügen über riesige Substanzbibliotheken, die bei großen Firmen meist über eine Million unterschiedliche Verbindungen enthalten (vgl. Janzen 2014: 1163). Allerdings werden diese, wie in Abschnitt 2.1 erläutert, oft durch kombinatorische Syntheseverfahren hergestellt, die aus wenigen Grundstrukturen mithilfe unzähliger Reagenzien eine enorme Zahl an Verbindungen generieren; die Diversität derartiger Sammlungen wird häufig als mangelhaft eingeschätzt. Naturstoffe sind typischerweise komplexer aufgebaut, sie sind ein „ganz anderes Kapitel" (X1, 16.1.2015, P563). Da kaum noch Pharmafirmen hauseigene Abteilungen unterhalten, die Reinsubstanzen isolieren, werden neue Naturstoffe üblicherweise von spezialisierten Anbietern erworben. Das Unternehmen ist demzufolge ein Nischenanbieter für komplexe Substanzen, die zur Diversifizierung von Bibliotheken dienen. Denn in Bezug auf ihre Größe können Naturstoffsammlungen niemals mit synthetischen *libraries* konkurrieren:

> X1: [S]o richtig groß ist Naturstoffforschung ja nie vom Umfang. Ich meine, wenn wir denen 10000 Substanzen schicken, finden wir das wahnsinnig viel und das ist auch für Naturstoffe wahnsinnig viel. Aber wenn man im Hinterkopf hat, dass die [Pharmafirmen] Substanzbibliotheken von einer Million Substanzen haben, ob da jetzt 10000 Naturstoffe mehr oder weniger drin sind, ist vom *Screening*-Aufwand kein Unterschied (X1, 2.2.2012, P37).

Pharmafirmen beziehen neue Substanzen meist von externen Anbietern, unabhängig davon, ob es sich synthetische Verbindungen handelt, die oftmals von Chemikalienherstellern aus Russland, China oder Indien geliefert werden, oder um Naturstoffe. Der Zukauf neuer Verbindungen ist

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

eine regelmäßig stattfindende Routine, die wechselhaften Trends und Schwerpunkten folgt; je nach ihrer Ausrichtung können bestimmte Anbieter davon profitieren. Dem Unternehmen komme es z. B. zugute, wenn – wie derzeit – zunehmend chemisch komplexe Verbindungen gefragt seien (vgl. X1, 16.1.2015, P563). Kunden wählen teils einige wenige Naturstoffe, teils ganze Sammlungen aus, je nachdem, welchen Zweck sie verfolgen. Mitunter kann aufgrund konkreter Hypothesen Interesse an einzelnen Substanzen bestehen, während in anderen Fällen sämtliche Verbindungen, die bestimmte Kriterien erfüllen, für *Screening*-Kampagnen erworben werden: „Substanzen verkaufen wir in ganz unterschiedlichen Zahlen und Mengen. Manchmal nur Einzelverbindungen, manchmal mehrere Tausend auf Mikrotiterplatten in einem *ready to screen*-Format“ (X1, 12.1.2014, P552). Häufig filtern Kunden den Katalog mithilfe von Software, um eine Vorauswahl zu treffen, vor allem dann, wenn viele Substanzen gefragt sind: „Die Auswahl machen meist die Kunden zum Teil mit chemoinformatischen Verfahren, bei denen nach bestimmten Kriterien gefiltert wird (z. B. Molmasse < 500 g/mol oder bestimmte Strukturelemente, die enthalten oder auch gerade nicht enthalten sein sollen)“ (ebd.). Die verkauften Mengen variieren zwischen weniger als 1mg und mehreren Gramm (vgl. ebd.). Dies hängt davon ab, ob lediglich neue Verbindungen, z. B. solche aus bisher unterrepräsentierten Substanzklassen, für eine Bibliothek gesucht werden, oder ob ein Wirkstoff, der interessante Aktivitäten gezeigt hat, weiterentwickelt werden soll, wofür größere Mengen erforderlich sind.

Preise werden erst auf Anfrage genannt. Sie variieren in gewissem Maße, unter anderem nach dem Umfang einer Bestellung:

> X1: [Preise r]ichten sich in erster Linie nach der Herkunft der Verbindungen (pflanzlich ist etwas billiger als mikrobiell, da der Aufwand geringer ist) und danach, wie viele Substanzen in welchen Mengen bestellt werden. Wir haben auch schon über komplexere Preissysteme nachgedacht, in die z. B. die Ausbeute oder die Frage, ob die Substanz anderswo angeboten wird, einfließen, sind aber bisher bei der einfachen Mischkalkulation geblieben (X1, 24.4.2014, P557).

Nach der Einschätzung des Mitarbeiters liegen die Preise für unbearbeitete Naturstoffe nicht allzu hoch, wenn man den Arbeitsaufwand bedenkt, den die Isolierung reiner Substanzen mit sich bringt: „Wir verkaufen ja dauernd irgendwelche Substanzen aus entsprechenden Materialien kommend zu doch, leider, viel zu niedrigen Preisen“ (X1, 25.8.2011, P41). Das Unternehmen tritt folglich mit relativ teuren und in Anbetracht des erforderli-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

chen Aufwands dennoch fast zu billigen Produkten in Konkurrenz zu anderen Anbietern. Da kaum weitere Firmen in Serie Naturstoffe isolieren, konkurriert es hauptsächlich mit Firmen, die andere Ansätze verfolgen, und weniger mit solchen, die sehr ähnliche Produkte bereitstellen. So sind synthetisierte Verbindungen meist günstiger als Naturstoffe, bieten aber nicht dasselbe Maß an struktureller Diversität. Extrakte und Fraktionen sind in Bezug auf die Vielfalt an Verbindungen, die sie enthalten, ebenbürtig und zudem billiger, doch ohne zusätzliche Bearbeitung nicht mit der weiteren Forschung kompatibel. Der Ansatz, auf den sich das Unternehmen spezialisiert hat, stellt insofern ein entscheidendes Kriterium für seinen geschäftlichen Erfolg dar; es bleibt von der Beliebtheit dieser Herangehensweise bei Kunden abhängig. Der Verkauf isolierter Naturstoffe steht daher in einem Spannungsverhältnis zwischen Spezialisierung und Risikostreuung: Einerseits handelt es sich um vergleichsweise teure Produkte, welche die Nachfrage in speziellen Nischen bedienen; andererseits bildet der Substanzverkauf eine Voraussetzung für die eigenständige Forschung an Wirkstoffen, denn er bedingt geringere Investitionen und Risiken und liefert relativ kalkulierbare, kontinuierliche Einkünfte.

Die Naturstoffe werden über Kataloge angeboten, die in unterschiedlichen Formaten zur Verfügung stehen. Über die Homepage des Unternehmens lassen sich nach einer knappen Registrierung – lediglich Name, Institution bzw. Unternehmen und E-Mail-Adresse sind anzugeben – verschiedene Kataloge im Excel-Format sowie Datenbanken im SDF-Format herunterladen.[66] So ist es möglich, die Kataloge sowohl mithilfe chemoinformatischer Software zu filtern als auch manuell einzelne Verbindungen herauszusuchen. Separate Kataloge gibt es u. a. für Substanzen aus Pflanzen, für solche aus Mikroorganismen sowie für halbsynthetische Derivate. In den Katalogen wird auf die CAS-Registrierungsnummern aller Substanzen verwiesen; eindeutige Nummern, die als internationale Standards dienen und allen in der Datenbank des *Chemical Abstracts Service* (CAS) verzeichneten Stoffen zugewiesen werden. Neben den Katalogen auf der eigenen Homepage betreibt das Unternehmen zudem eine Anbieterseite bei *emolecules.com*.[67] Über diese Webseite können Kunden auf der Suche nach

66 Das SDF-Format (*Structure Data Format*) ist ein in der Chemie übliches standardisiertes Textformat zur Wiedergabe von Molekülstrukturen und zusätzlicher Daten.

67 Dabei handelt es sich um eine Suchmaschine für chemische Verbindungen, die als Vertriebsplattform genutzt werden kann und Datensätze zu über sieben Millionen Substanzen diverser Anbieter enthält. Siehe https://www.emolecules.com/#?click=screening-compounds (6.4.2016).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Molekülen nicht nur Strukturformeln sowie Namen, Registrierungsnummern und weitere erwünschte Merkmale in Suchmasken eingeben, sondern auch Molekülstrukturen einzeichnen bzw. hochladen, um Verbindungen zu finden, die diesen ähneln oder Fragmente davon enthalten. Der Substanzkatalog des Unternehmens stellt folglich mehr als nur ein Verzeichnis dar, mit dessen Hilfe die Sammlung verfügbarer Naturstoffe erfasst und geordnet werden kann. Zugleich ist er ein Instrument, das Verkaufs- und Werbezwecken dient und potenzielle Kunden auf Produkte aufmerksam machen soll. Zudem gilt die Aufnahme einer Verbindung in den Katalog als eine Art Veröffentlichung, die Schutz davor bietet, dass Dritte ein Stoffpatent auf eine Substanz einreichen (vgl. X3, 10.2.2012, P5). Im Medium Katalog überlagern sich Inventar, Verkauf und Veröffentlichung.

Die im Katalog einsehbaren Informationen unterliegen keiner Geheimhaltung. Es werden jedoch nur bestimmte Eigenschaften der angebotenen Substanzen offengelegt, z. B. deren Molekülstruktur und Masse. Ob eine Substanz pflanzlicher oder mikrobieller Herkunft ist und ob es sich um eine neue Verbindung handelt, ist ebenfalls ersichtlich. Andere Informationen sind nicht offen zugänglich bzw. nur auf Anfrage und gegen zusätzliche Bezahlung. Insbesondere wird nicht bekannt gegeben, aus welchen Pflanzen oder mikrobiellen Stämmen ein Naturstoff gewonnen wurde, damit Kunden nicht ohne Weiteres auf andere Anbieter ausweichen oder Verbindungen selbst produzieren können. Die Ausbeute, also der Gehalt an Reinsubstanz, die isoliert werden konnte, wird auch geheim gehalten (vgl. X1, 11.1.2013, P43). Andere Informationen werden deshalb nicht in den Katalog aufgenommen, weil sie stark kontextabhängig sind und missverstanden werden können. Die verfügbare Menge wird genannt, obwohl sie ebenso Anlass zu Missverständnissen geben kann:

> X1: [W]as im Katalog steht, ist die verfügbare Menge, aber verfügbare Menge kann ja auch mehrerlei bedeuten: Es war mal viel und ist jetzt nur noch wenig, dann steht halt wenig drin, oder es war nie mehr, also das kann man aus dem Katalog selber nicht ablesen.
> I: Würde das die Kunden interessieren?
> X1: […] Ja, es könnte durchaus relevant sein für bestimmte Entscheidungen. Ähm, möglicherweise würden Substanzen, die nur in geringer Menge drinstehen, priorisiert werden. Aber das kann natürlich auch falsch sein, weil, auch wenn sie nur in geringer Menge drinstehen, weil wir sie nur in geringer Menge isoliert haben, kann das ja auch wieder verschiedene Gründe haben. Zum Beispiel, sie werden nur in geringer Menge produziert und es ist nicht möglich, sie in grö-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> ßerer Menge zu produzieren, das wäre natürlich schlecht für die Substanz. Aber es kann auch sein, dass man durch bestimmte Veränderungen die Menge relativ einfach steigern kann, oder dass wir nur einen Teil der Extraktmenge, die wir haben, aufgetrennt haben, und deshalb da nur eine geringe Menge drinsteht, und das kann diverse Gründe haben (ebd.).

Die Entscheidung, welche Informationen im Katalog einsehbar sind und welche zurückgehalten werden, erfordert strategische Abwägungen: Zu viel offenzulegen kann so sehr schaden wie übertriebene Geheimhaltung. Die Herausforderung besteht darin, genügend Details offenzulegen, um Kunden anzuziehen, und zugleich entscheidende Informationen geheim zu halten, um dauerhaft als Vermittler zwischen Biomaterialien und Wirkstoffen fungieren zu können.

Im Laufe der Jahre hat das Unternehmen über 20000 verschiedene Naturstoffe isoliert. Im Katalog stehen aber nur diejenigen, die aktuell erhältlich sind, zur Zeit meiner Feldforschung etwa 5000 (vgl. ebd.). Substanzen können aus mehreren Gründen nicht mehr verfügbar sein, z. B. dann, wenn die isolierte Menge komplett verkauft wurde oder Biomaterialien restlos verbraucht sind (vgl. ebd.). Unter den isolierten Naturstoffen finden sich etwa 5000 neue, die noch nicht in der Literatur beschrieben waren. Bibliotheken von Pharmakonzernen enthalten oft mehr als 50000 neue Substanzen; gemessen an der Größe der jeweiligen Sammlungen ist der Anteil neuer Verbindungen im Fall des Unternehmens aber viel höher (vgl. X1, 16.1.2015, P563). Viele der angebotenen Naturstoffe sind zudem nicht bei anderen Anbietern erhältlich. Doch werden nicht alle isolierten Substanzen umgehend in den Katalog aufgenommen. Verbindungen, die höchst ungewöhnliche molekulare Grundgerüste aufweisen, werden bisweilen zurückgehalten, bevor sie in den Verkauf gehen:

> X1: Wir halten strukturell besonders einzigartige Verbindungen, zu denen bisher kaum Analoges in der Literatur publiziert ist, aus dem allgemeinen Verkauf heraus, um für bestimmte Projekte ‚Nuggets' zur Verfügung zu haben, die noch niemand anders gescreent oder gesehen hat (X1, 30.5.2015, P564).

Wozu lassen sich solche ‚Nuggets' nutzen? In erster Linie erfüllen sie Marketingzwecke: Sie demonstrieren, dass die eingesetzten „Organismen und Methoden nicht nur Altbekanntes liefern" (ebd.), sondern auch Substanzen, die „strukturell deutlich anders [sind] als alles, was bisher bekannt ist" (X1, 2.2.2012, P39). So stellen sie unter Beweis, „dass wir wirklich Neues finden, nicht nur Varianten von Bekanntem" (X1, 11.6.2015, P565). Die

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

meisten Substanzen sind hingegen, „auch wenn sie neu sind, […] nur kleine Modifikationen von bereits bekannten“ (X1, 2.2.2012, P39) und werden ohne Verzögerungen über den Katalog angeboten. Unter allen neuen Verbindungen seien „ein paar Prozent […], sagen wir mal, (..) so zwei bis fünf Prozent“ derart ungewöhnlich oder, in den Worten meines Gesprächspartners, „richtig neu“ (ebd.). Neben allen Marketingzielen bieten „richtig neue“ Naturstoffe größere Chancen auf einen Durchbruch bei der Suche nach neuartigen Bioaktivitäten als nur punktuell abweichende Varianten bekannter Substanzen und tragen in besonderem Maße zur Diversifizierung von Bibliotheken bei. Nur in Ausnahmefällen veröffentlichen ForscherInnen des Unternehmens aber zu solchen überraschenden Funden (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Publikationen erfordern nicht nur einen hohen Zeitaufwand; darüber hinaus konterkarieren sie einen der Hauptvorzüge des Zurückhaltens ungewöhnlicher Verbindungen. Diese können für Kunden *gerade deshalb* attraktiv sein, weil sie nicht im Katalog verzeichnet und Konkurrenten damit unbekannt sind. Da sie noch nicht publiziert sind, können ihre Strukturen zudem durch Stoffpatente geschützt werden, nicht nur durch Anwendungspatente (vgl. X1, 2.2.2012, P39). Mögliche Interessenten kontaktiert das Unternehmen von sich aus. Die direkte Ansprache potenzieller Kunden kann freilich nur in Einzelfällen den regulären Substanzverkauf über den öffentlich zugänglichen Katalog ergänzen kann.

Naturstoffe zu isolieren und über den Katalog anzubieten, heißt nicht, dass anschließend nichts weiter geschieht, als auf Käufer zu warten. Sammlungen wollen gepflegt werden – als epistemische Ordnungssysteme, Warenlager sowie Ansammlungen materieller Objekte (siehe Abschnitt 3.4). Verbindungen, die für den Substanzverkauf verfügbar sind, existieren dabei in zweifacher Hinsicht: Zum einen als isolierte Reinsubstanz, die auf Trägermaterial und sauber etikettiert in Kühlschränken gelagert wird, zum anderen als Datensatz, der in internen Datenbanken und öffentlich zugänglichen Katalogen verzeichnet ist.

3.1.2 Auftragsarbeiten

Neben dem Substanzverkauf führt das Unternehmen diverse Tätigkeiten im Auftrag von Kunden durch. Dabei handelt es sich um Forschungs- oder Entwicklungsdienstleistungen wie auch um Aufträge, spezifische Verbindungen in größerer Menge zu produzieren. Der Übergang von Substanzverkauf zu Auftragsarbeiten kann fließend sein, z. B. dann, wenn ein ganzes Set von Naturstoffen bestellt wird, die bestimmte Merkmale aufweisen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Aufträge bestehen oftmals darin, aus Biomaterialien, die ein Kunde auswählt oder liefert, alle Reinsubstanzen, die vorab definierte Kriterien erfüllen, zu isolieren und in einem gewünschten Format bereitzustellen. Ein Mitarbeiter berichtete, dass überraschend viele derartige Aufträge aus Japan kämen: Ein Universitätsinstitut aus Tokio habe so „einen ganzen Haufen Extrakte" geschickt, deren Inhaltsstoffe isoliert werden sollten. Die Klärung der Molekülstrukturen war ebenfalls Teil des Auftrags. Dem Mitarbeiter, u. a. für die Herstellung von Extrakten zuständig, war nicht völlig klar, weshalb die in Auftrag gegebenen Tätigkeiten nicht vor Ort in Japan durchgeführt wurden; seine – locker dahingesagte – Vermutung war: „Wahrscheinlich können's die einfach nicht" (X6, 5.10.2011, P123). Später verwies er, nun im Ernst, darauf, dass das Unternehmen viel Erfahrung darin habe, schnell Naturstoffe zu gewinnen. Sämtliche Prozesse sind, wie ich später zeige, darauf ausgerichtet, in Serie und dennoch zuverlässig ein begrenztes Set an Resultaten zu liefern. Im Gegensatz hierzu werden in der universitären Forschung oft wenige Verbindungen umfassend untersucht. Arbeitsteilig organisierte Isolierungsverfahren sind in der Akademie eine Ausnahme. Folglich kann es für universitäre Institute zeitsparend sein, Substanzen durch spezialisierte Anbieter isolieren und analysieren zu lassen. AkademikerInnen können sich so auf die Forschung an Naturstoffen konzentrieren, statt diese mühsam selbst gewinnen zu müssen.

Auftragsarbeiten können die Produktion von Substanzen wie auch die von Daten umfassen. Erfahrung mit Naturstoffen bildet so auch den Ausgangspunkt für Dienstleistungen, die mehr Herumprobieren und Forschung im engeren Sinne voraussetzen. Auf Anfrage entwickelt das Unternehmen für Kunden z. B. Protokolle und Methoden für eine möglichst effiziente Isolierung von Substanzen in größerem Maßstab. In anderen Fällen macht es sich für Kunden auf die Suche nach alternativen Quellen bestimmter Naturstoffe, z. B. dann, wenn Biomaterialien gefragt sind, die Verbindungen in höherer Konzentration enthalten als deren bislang bekannte Quellen. Mitunter ermittelt das Unternehmen auch, ob Substanzen, die meist synthetisch hergestellt werden, aus Biomaterialien isoliert werden können, in Umkehr der in der Arzneimittelforschung sonst üblichen Vorgehensweise, u. a. dann, wenn Syntheseverfahren zu aufwendig oder unergiebig sind. Außerdem bevorzugen manche Kunden aus zulassungsrechtlichen Gründen Verbindungen, die aus natürlichen Ausgangsmaterialien isoliert werden; Aromastoffe können in diesem Fall z. B. als natürliche Aromen deklariert werden. Für die öffentliche Wahrnehmung von Lebensmitteln kann dies von großer Bedeutung sein. Aufträge, alternative Quellen von Substanzen zu erschließen, erfordern neben Erfahrung

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

eine wohlgeordnete Sammlung mit zahlreichen Naturstoffen sowie Daten zu deren Verbreitung. Daten zu typischen Quellen bekannter Substanzen erlauben, grob abzuschätzen, welche Biomaterialien bestimmte Verbindungen enthalten können. Auf dieser Grundlage macht sich das Unternehmen auf Anfrage auch auf die Suche nach Naturstoffen, die bislang nicht in der Sammlung vorhanden sind. Ferner gehen regelmäßig Aufträge zur Herstellung synthetischer Derivate ein (siehe Abschnitt 3.1.3).

In anderen Fällen führt das Unternehmen für Kunden Forschungsprojekte durch. Auftragsforschung lässt sich dabei nicht immer trennscharf von Kooperationsprojekten unterscheiden, der Übergang kann fließend sein. In welche Kategorie ein Projekt fällt, hängt u. a. vom Grad an Eigeninitiative und eigenständigen Handlungsspielräumen ab. Zudem ist ausschlaggebend, wer die anfallenden Kosten trägt: Werden Aufgaben auf beide Partner verteilt und jeder finanziert seinen Beitrag zu einem gemeinsamen Projekt? Oder werden alle durchgeführten Tätigkeiten in Rechnung gestellt und von einem Auftraggeber übernommen? Ebenso relevant ist, wer Forschungsergebnisse auf welche Art nutzen darf: Profitieren beide Kooperationspartner in gleicher Weise oder fallen alle Rechte an den Auftraggeber? Ist im Erfolgsfall eine Beteiligung an Einkünften des nachgelagerten Partners vorgesehen oder sind mit Bezahlung der Dienstleistungen alle Ansprüche abgegolten? Ferner bieten Auftragsarbeiten mitunter die Möglichkeit, weitergehende gemeinsame Forschungsprojekte anzustoßen.

Als Beispiel mag ein um die Jahrtausendwende durchgeführtes Projekt dienen, in dessen Rahmen einzelne Dienstleistungen in Auftrag gegeben wurden. Beide Partnerfirmen verband ein gemeinsames Forschungsinteresse; ob es sich eher um Auftragsforschung oder ein Kollaborationsprojekt handelte, lässt sich ohne Kenntnis der abgeschlossenen Verträge nicht einschätzen. Der Partner war eine große, international tätige Pharmafirma, die in den 1990-er Jahren die Arbeit mit Extrakten aufgegeben hatte. Stattdessen beabsichtigte der Konzern, auf isolierte Naturstoffe zu setzen, ohne deren Aktivitäten vorab zu untersuchen; eine Kooperation mit einem Anbieter ebensolcher Substanzen lag nahe. Da dieser Ansatz damals verhältnismäßig neu war, stellte das Projekt für beide Partner eine Gelegenheit dar, um zu prüfen, inwieweit sich in kurzer Zeit eine ausreichend große Zahl reiner Verbindungen gewinnen ließ. Dem Unternehmen bot sich ferner die Chance, über die Veröffentlichung der Resultate seinen Bekanntheitsgrad zu steigern und Werbung in doppeltem Sinne zu machen: Für die gewählte Vorgehensweise wie auch für die Qualität der angebotenen Leistungen und Produkte. Nach Abschluss des Projekts veröffentlichten MitarbeiterInnen beider Firmen gemeinsam einen Artikel in einer Fach-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

zeitschrift (vgl. 2001, P544).[68] Das Ziel bestand darin, innerhalb von 18 Monaten 4000 verschiedene Substanzen zu isolieren, die vorab definierte Anforderungen hinsichtlich ihrer Reinheit und Mindestmenge erfüllen sollten. Das Unternehmen hatte die Aufgabe, aus pflanzlichen und mikrobiellen Materialien, die von beiden Partnern stammten, Naturstoffe zu isolieren und deren Strukturen aufzuklären. Um Zeit und Kosten zu sparen, wurde vereinbart, nur für 400 zufällig ausgewählte Substanzen, also ein Zehntel der angestrebten Gesamtzahl, eine vollständige Strukturaufklärung durchzuführen, um so den Neuheitsgrad der Sammlung abzuschätzen. Die Auswahl geeigneter Rohmaterialien war ein entscheidender Faktor: Es ging darum, möglichst wenige redundante Substanzen zu isolieren; andernfalls hätten mehr Biomaterialien als nötig bearbeitet werden müssen, um die beabsichtigte Anzahl an Verbindungen zu gewinnen. Die Wahl fiel deshalb z. B. auf Material aus Pflanzenfamilien, die dafür bekannt sind, viele Inhaltsstoffe zu enthalten, und innerhalb dieser Familien auf Spezies, die bislang kaum untersucht worden waren. Zunächst wurden Extrakte einer groben Vorab-Analyse unterzogen, die als Grundlage für die Entscheidung diente, welche Biomaterialien in großem Maßstab analysiert und aufgetrennt werden sollten. Die Ergebnisse waren teils überraschend: Während sich die Erwartung, dass etwa jeder dritte pflanzliche Extrakt geeignet sein dürfte, als zutreffend erwies, enthielt nur jeder 20. mikrobielle Extrakt eine genügende Zahl an Substanzen in der gefragten Quantität. Die erwünschte Zahl an Substanzen aus Pflanzen zu gewinnen, erforderte weniger Aufwand als erwartet, da die ‚Produktivität' – so der verwendete Ausdruck – der ausgesuchten Materialien hoch war; viele enthielten zahlreiche nicht-redundante Inhaltsstoffe in ausreichender Menge. Demgegenüber blieb die Produktivität der mikrobiellen Proben hinter den Erwartungen zurück, in erster Linie aufgrund eines hohen Anteils redundanter Verbindungen. Daher wurde nur ein geringer Prozentsatz der mikrobiellen Extrakte weiterbearbeitet; der pro Substanz nötige Aufwand war größer als im Fall pflanzlicher Materialien. Zudem erwies sich das Kriterium einer Mindestmenge von 5mg Reinsubstanz – zur damaligen Zeit das Minimum für *Screening*-Programme – als Hindernis; eine Schwelle bei 1mg hätte es erlaubt, über 3000 weitere Verbindungen zu produzieren. Beinahe 40 % der Substanzen waren neu und etwa 80 % wiesen eine Molekülmasse im Bereich zwischen 200 und 700Da auf, der für pharmazeutische Wirkstoffe typisch ist. Bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wurden fast zwei Drittel der isolierten Naturstoffe auf unterschiedliche Wirkungen getestet; da-

68 Alle Informationen zu dem Projekt stammen aus diesem Artikel.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

bei zeigten sie im Durchschnitt höhere Trefferraten als synthetische Verbindungen. Alles in allem sahen beide Firmen das Projekt als Erfolg.

Das Unternehmen führte in diesem Fall jedoch nicht nur Forschungsdienstleistungen im Auftrag eines Kooperationspartners durch; es hatte großes Eigeninteresse an den Ergebnissen. Dieses Interesse richtete sich einerseits darauf, Isolierungs- und Analyseverfahren zu testen und zu optimieren sowie den nötigen Zeitaufwand zu überprüfen. Andererseits bot das Projekt die Möglichkeit, an neue Substanzen zu gelangen und deren Bioaktivitäten zu untersuchen. Da der gewählte Ansatz relativ neu war, bestand zudem Interesse an einer öffentlichkeitswirksamen Außendarstellung: Den Lesern als potenziellen Kunden sollte demonstriert werden, dass diese Vorgehensweise funktioniert. Wenn der Artikel ein „neues Paradigma“ in der Naturstoffforschung postuliert, handelt es sich mithin um eine Beschreibung einer ungewöhnlichen Methode wie auch um Öffentlichkeitsarbeit. Die beteiligten Firmen waren natürlich an positiven Schlussfolgerungen interessiert; ob es zu einer Veröffentlichung gekommen wäre, wenn das Projekt nicht als Erfolg beurteilt worden wäre, muss offenbleiben. Die Überprüfung neuer Methoden überlagerte sich mit Werbe- und Kommunikationsstrategien.

Aus der Veröffentlichung geht nicht hervor, unter welchen Bedingungen beide Unternehmen über die gewonnenen Substanzen und Daten verfügen durften; die Spannung zwischen Auftragsforschung und gleichberechtigter Kooperation bleibt in der Schwebe. Behielt jeder nur diejenigen Verbindungen, die aus den selbst bereitgestellten Materialien isoliert worden waren, oder konnten alle Naturstoffe von beiden Partnern genutzt werden? Durfte gar allein der große Pharmakonzern, der das Projekt mutmaßlich finanziert hatte, die Ergebnisse verwerten? Derartige Interna werden in dem veröffentlichen Artikel, wie kaum anders zu erwarten, nicht ausgeführt; es ist gleichwohl anzunehmen, dass sie vertraglich geregelt wurden. Vorab ausgehandelt wird bei Auftragsarbeiten und Kooperationsvorhaben nicht nur, wessen Eigentum isolierte Substanzen sind und wie ermittelte Daten verwendet werden können. Darüber hinaus werden manchmal Sperrfristen festgelegt, nach deren Ablauf zunächst eingeräumte Rechte auf exklusive Nutzung erlöschen. Die Resultate von Aufträgen unterliegen meist umfassenderen Restriktionen als die von Kooperationsprojekten; für Kunden gewonnene Naturstoffe dürfen z. B. oft nicht in den Katalog aufgenommen werden. Im Extremfall ist nicht einmal bekannt, welche Biomaterialien zur Bearbeitung geliefert wurden:

> X1: [E]s gibt aber auch einen ganzen Haufen Substanzen, die wir wirklich exklusiv im Kundenauftrag aus den Materialien des Kunden iso-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> liert haben. Also zum Beispiel haben wir von einem japanischen Unternehmen Extrakte bekommen, die sie bei sich hergestellt haben, die haben wir halt getrennt und Substanzen isoliert und komplett auch natürlich an die Firma dann ausgeliefert, und da haben wir keinen Zugriff auf die [isolierten Verbindungen].
> I: Ach so, und die stehen auch gar nicht im Katalog dann?
> X: Die stehen nicht im Katalog, standen da nie, da haben wir halt nur die Daten dazu, aber die Substanzen können wir selber nicht nachproduzieren, weil wir keinen Zugriff auf den Organismus haben. Wir wissen noch nicht mal, aus welchem Organismus sie gemacht wurden. Wir wissen nur: Bakterium oder Pilz haben die fermentiert, das haben sie uns gesagt, weil das für die Strukturaufklärung hilfreich ist.
> I: Ach so, die haben euch dann praktisch wirklich Proben geliefert?
> X1: Genau. Und es gibt eben auch noch den Fall, da haben wir Stämme bekommen, die bei uns fermentiert wurden, aber wir dürfen über diese Stämme nicht verfügen (X1, 11.1.2013, P43).

Doch selbst dann, wenn das Unternehmen kein Recht hat, für Kunden isolierte Substanzen selbst zu verwerten, oder diese restlos ausgeliefert hat, können die Ergebnisse von Auftragsarbeiten indirekt hilfreich sein: So wird die Strukturaufklärung durch den Rückgriff auf Daten zu bereits isolierten Substanzen erleichtert, obgleich diese nicht in materieller Form vorhanden sind (vgl. ebd.). Verfügungsrechte über Substanzen und Daten auszuhandeln, ist daher für Aufträge und Kooperationsprojekte von großer Bedeutung.

3.1.3 Entwicklung und Produktion synthetischer Derivate

Neben isolierten Reinsubstanzen verkauft das Unternehmen auch von Naturstoffen abgeleitete, synthetisch hergestellte Derivate. Im Selbstverständnis der MitarbeiterInnen handelt es sich bei diesem Tätigkeitsfeld um „echte Chemie“, im Gegensatz zur Auftrennung von Biomaterialien:

> I: Das ist dann schon, so meinte zumindest [ein Kollege], Chemie, wie man sich es so vorstellt, also dass es zischt und blubbert?
> X1: Ja (lacht)! Echte Chemie und nicht nur Chromatografie (X1, 2.2.2012, P39)!

Die Rede von echter Chemie verweist darauf, dass in den Laboratorien der Syntheseabteilung mithilfe chemischer Reaktionen gearbeitet wird. Nicht umsonst riecht es dort nach Chemikalien, mitunter stinkt es regelrecht.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Zudem stehen zahlreiche Reagenzien und Apparaturen herum, nicht nur Lösungsmittel und Analyseinstrumente wie in den Räumlichkeiten, in denen Naturstoffe isoliert und analysiert werden (vgl. Feldnotizen 10.2.2012, P92ff.).

Unter chemischer Synthese versteht man „den planmäßigen und praktisch realisierbaren Aufbau von chemischen Verbindungen aus anderen chemischen Verbindungen oder Elementen“, also „die Herstellung von Ziel-Verbindungen (Produkten) aus einem oder mehreren Ausgangsstoffen (Edukten) unter definierten Reaktionsbedingungen und meist unter Verwendung einer bestimmten Apparatur“ (Kogge und Richter 2014: 125). Die Synthese und die Analytik, „mit der das Ziel verfolgt wird, chemische Substanzen hinsichtlich ihres chemischen Aufbaus und ihrer Eigenschaften aufzuklären“ (ebd.), bedingen sich gegenseitig; ohne eine zusätzlich durchgeführte Analyse stehen die Eigenschaften eines Syntheseprodukts nicht eindeutig fest (vgl. ebd.). Doch hat sich die Synthese seit etwa 1960 von ihrer Beweisfunktion für die Analytik emanzipiert: Während postulierte Strukturformeln einer Verbindung zuvor erst anerkannt wurden, wenn auch deren Synthese gelang (vgl. Reinhardt 2006a: 208), übernehmen seitdem physikalische Methoden wie die Massenspektrometrie und Magnetresonanzspektroskopie „die Hauptlast bei der Strukturaufklärung“ (Hoffmann 2013: 135). Die Synthesechemie wurde so von der Aufgabe des Strukturbeweises entlastet. Stattdessen trat „die Entwicklung von Methoden für die Synthese“ (ebd.) in den Vordergrund: „Die Synthese selbst wurde das Untersuchungsobjekt“ (ebd.). In Bezug auf Naturstoffe heißt dies, dass Syntheseverfahren nun verwendet wurden, um zuvor isolierte Verbindungen in größeren Quantitäten bereitzustellen (vgl. ebd.: 137) und „eine Diversität von modifizierten Produkten“ zu gewinnen (ebd.: 138): Naturstoffderivate, wie sie auch das Unternehmen anbietet.

Bei der Synthese von Derivaten fungieren isolierte Naturstoffe als Ausgangspunkt für davon abgeleitete Verbindungen. Erweisen sich einzelne dieser Derivate im Zuge nachfolgender Untersuchungen als besonders vielversprechend, werden davon ausgehend durch gezielte chemische Modifizierung erneut zahlreiche Varianten produziert. Im Rahmen pharmazeutischer Forschungsprojekte werden also ebenfalls Derivate synthetisiert; umgekehrt umfasst die Herstellung von Derivaten aber zumeist keine Erforschung der Wirkungen von Substanzen. Das Ziel, das mit Derivaten verfolgt wird, ist anders beschaffen: Zunächst geht es nicht darum, besondere Einzelsubstanzen zu gewinnen, sondern Kollektionen mehr oder weniger ähnlicher Substanzen, die dieselbe Grundstruktur aufweisen. Aus Sicht des Unternehmens dienen derartige ‚Wolken‘ an Derivaten dazu, auf eine pro-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

fitablere Art und Weise an der Wirkstoffentdeckung zu partizipieren als durch den Verkauf isolierter Naturstoffe. Denn vor jeder medizinalchemischen Optimierung einer Leitstruktur werden zahlreiche abgeleitete Verbindungen synthetisiert. Durch die Bereitstellung fertiger Kollektionen von Derivaten bietet das Unternehmen Kunden an, diesen Zwischenschritt für sie zu übernehmen. Zudem diversifiziert es so das Spektrum der angebotenen Produkte. Dies betonte der Leiter einer Arbeitsgruppe in der Syntheseabteilung im Rückblick auf seine Tätigkeit in dem Unternehmen seit 1997:

> X3: Als ich […] angefangen, gab es ja nur [isolierte Naturstoffe], und ich war also der Erste, der dann mit für die Synthese eingestellt wurde. […] Wenn man so jetzt die Geschäftsjahre, die ich miterlebt habe, betrachtet, dann gab es, so von den Projekten her, [im Naturstoffbereich] gute Jahre, wo dann mehr Geld eingespielt wurde als bei [der Synthese], aber im Moment ist es wieder so, dass [die Synthese] doch mehr gefragt ist. Also das sind schon zwei wichtige Bereiche, glaube ich, mittlerweile, die sich gegenseitig gut ergänzen.
> I: So ein bisschen Diversifizierung auch?
> X3: Ja. […] Also, es dauert, ich sehe es ja selber, also, ich habe damals in der Synthese angefangen und das braucht so seine Zeit, bis sich da was etabliert. Wie gesagt, am Anfang habe ich auch mit dieser Derivatisierung nur angefangen, […] und dann ab 2000 kam dann wirklich richtig das Geschäft […] mit der kombinatorischen *library*-Chemie. [...] Und das hat sich jetzt mittlerweile, tja, gute zehn Jahre mindestens hat sich das wirklich enorm entwickelt (X3, 10.2.2012, P3).

Sammlungen synthetisierter Varianten eines Naturstoffs werden in der Branche als *libraries* bezeichnet: „*Library* heißt bei uns mindestens 500 Verbindungen“ (ebd.), wie der Mitarbeiter hervorhob. Eine *library* besteht aus ganzen Familien leicht variierter Substanzen, die um bestimmte Kernmotive eines Naturstoffs herum angeordnet sind. Zu Beginn werden durch Anhängen und Entfernen von Molekülfragmenten probeweise einige Varianten einer interessanten Struktur produziert:

> X3: [E]igentlich fängt man immer an, […] mit einer ganz einfachen Derivatisierung / man nimmt den Naturstoff und kuckt, welche Ecken, wo kann man was anhängen, sage ich mal ganz einfach, und testet dann praktisch die Derivate. Das hat also mit einer *library* letztendlich noch nix zu tun. Wenn, dann maximal mit einer kleinen *library*, und einer einfachen *library*, weil man da dann gar nicht groß For-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> schung und Entwicklung braucht, sondern Standardchemie nutzt eben, um die Derivate davon zu machen (ebd.).

Wenn Derivate in dieser Phase getestet werden, dann nicht auf ihre Bioaktivität, sondern auf ihre chemische Machbarkeit. Derartige „Standardchemie“ bedingt keine Forschung an Substanzen im engeren Sinne; deren Wirkungen sind zu diesem Zeitpunkt nebensächlich. Vielmehr geht es darum, die Machbarkeit einer Kollektion durch Naturstoffe inspirierter Verbindungen sicherzustellen.

Für die Entscheidung, welche Naturstoffe als Grundlage einer *library* infrage kommen, ist zunächst ausschlaggebend, ob isolierte Verbindungen genügend Ansatzpunkte für eine chemische Modifizierung bieten:

> X3: [D]as hängt ja auch immer davon ab, sind da so chemische Voraussetzungen gegeben, dass man daraus überhaupt was machen kann? Oder ist da ziemlich von vornherein keine Möglichkeit, chemisch daran was zu verändern? [...] Funktionalitäten müssen vorhanden sein, wo man chemisch dann eingreifen kann. Das können Substanzen sein, die sehr, sehr attraktiv für die Synthese sind, wo man sich dann sagt, okay, das nimmt man und daraus macht man eine große *library* (ebd.).

Neben der Veränderbarkeit von Substanzen sind Parameter entscheidend, die durch Erwartungen der Kunden bezüglich der typischen Beschaffenheit von Wirkstoffen umgrenzt werden. Ein häufiges Ausschlusskriterium ist z. B. die Molekülmasse, wie der Leiter der Forschungsabteilung betonte:

> X1: Also bei den synthetischen Substanzen, die für die Pharmaindustrie interessant sind, gelten zum Beispiel bestimmte Kriterien, dass die bestimmte Molmassen nicht überschreiten sollen. Und wenn dein Ausgangsmaterial schon Molmasse 500 [Da; Anm. K.A.] hat! Man macht da noch Synthese, also hängt eigentlich normalerweise noch was dran, da wird’s ja nicht leichter, und 500 ist so eine Schallgrenzen-Molmasse, also eigentlich eher 400 soll nicht überschritten werden. Und von daher kommen natürlich auch ganz viele nicht infrage. Und dann gibt’s natürlich ganz viele synthetische Restriktionen! Die Substanz muss sich auch mit, naja, nicht zu viel Aufwand gezielt modifizieren lassen.
> I: Und muss natürlich vielversprechend sein, wie auch immer, dass ihr erwartet, dass /?
> X1: Naja (..), da geht’s nur um die Struktur!
> I: Oder geht’s dann auch erstmal nur im ersten Schritt darum, ob sich das machen lässt mit der Substanz?

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: Da geht's eher um strukturelle Fragen und weniger um Aktivität von der Substanz, also das spielt überhaupt keine Rolle (X1, 2.2.2012, P39)!

Weitere Parameter, die mit Blick auf die Präferenzen der Kundschaft berücksichtigt werden, betreffen die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von Substanzen. Eine besonders große Rolle spielen die sogenannten ADME-Parameter; das Akronym steht für *absorption*, *distribution*, *metabolism* und *excretion* – pharmakokinetische Prozesse, die dafür verantwortlich sind, wie ein Wirkstoff in einem Organismus verarbeitet wird (vgl. X1, 25.10.2015, P566). Unabhängig von jeglicher Bioaktivität handelt es sich dabei, so mein Gesprächspartner aus der Syntheseabteilung, um „Werte, die dann sehr genau darüber aussagen, wie gut sind die Sachen und wie hoch ist die Chance, dass die jemals überhaupt zu einer *Drug* entwickelt werden können" (X3, 10.2.2012, P3). Diese Parameter „müssen stimmen, damit das dann auch entsprechend durch den Körper geht oder auch in den Körper geht, und dann auch entsprechend wirkt" (ebd.). Vor der Auswahl von Verbindungen, die für eine Derivatisierung geeignet sind, werden pharmakokinetische Werte allerdings nicht ermittelt, indem Substanzen *in vitro* oder *in vivo* getestet werden, sondern durch Computermodelle abgeschätzt. Diese beruhen auf Erfahrungswerten darüber, welcherlei Moleküle die erwünschten Parameter typischerweise erfüllen (vgl. Nicolaou 2014a: 9129). Häufig kommt eine Faustregel zur Anwendung, die als *Lipinski's rule of five* bekannt ist und Grenzwerte für einige molekulare Strukturmerkmale vorsieht, die z. B. eine gute Permeabilität und Absorption nahelegen (vgl. ebd.). Zwar besagt Lipinskis fünfte Regel ausdrücklich, dass die anderen vier Regeln nicht auf Naturstoffe anwendbar sind, zumal einige Wirkstoffe natürlicher Herkunft wie z. B. Taxol weit außerhalb des durch solche Parameter umrissenen Spektrums liegen (vgl. Newman und Cragg 2012: 311f.; Nicolaou 2014a: 9133). Gleichwohl fällt es Pharmafirmen schwer, für Naturstoffe bzw. Derivate von ihren üblichen Präferenzen abzusehen. Wie aussagekräftig auch immer diese Parameter sind – zweifellos haben sie großen Einfluss. Denn weite Teile der Industrie gründen ihre Entscheidungen auf die Annahme, dass aussagekräftige und relevante Korrelationen zwischen physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Molekülen bestehen (vgl. Kenny und Montanari 2013: 1). Auch die Kunden des Unternehmens filtern die angebotenen Derivate mithilfe von Software, die Erwartungen bezüglich diverser Parameter implementiert:

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X3: Und sämtliche Verbindungen, die wir herstellen, die, sage ich mal, die werden von den Kunden durch ein Computerprogramm geschickt und dann kucken die, was unten für sie rauskommt, und wir müssen uns einfach in bestimmten Bereichen halten […]. Und wenn wir da nicht drin liegen, dann kaufen die nicht (X3, 10.2.2012, P3).

Physikochemische Werte von Derivaten beeinflussen also deren Verkaufsaussichten. Da viele unmodifizierte Naturstoffe „ziemlich aus dem Rahmen dieser Parameter“ fielen, müsse man daher „von der synthetischen Seite da Dinge oder Fragmente wieder einbauen, die uns diese schönen Parameter liefern“ (ebd.). Der Spielraum für Veränderungen, welche die Masse von Molekülen erhöhen, ist freilich beschränkt, denn deren Größe ist, wie gesagt, ebenso ein wichtiges Kriterium. Meist wollen Kunden „möglichst kleine Sachen“, um sich die Möglichkeit offenzuhalten, bei der medizinalchemischen Optimierung selbst Molekülfragmente anzufügen, ohne die typische Gesamtmasse von Wirkstoffen zu überschreiten (ebd.). Naturstoffe, die als Ausgangspunkt für *libraries* infrage kommen, müssen demnach eine ganze Reihe an sich teilweise widerstrebenden Anforderungen erfüllen. Insbesondere dürfen sie nicht zu groß sein und sollten mindestens zwei Molekülgruppen enthalten, die sich ohne großen Aufwand chemisch bearbeiten lassen (vgl. X7, 16.1.2012, P218). Nur so ist gewährleistet, dass sich Derivate synthetisieren lassen, die allen pharmakokinetischen und anderweitigen Parameter gerecht werden. Letztlich ist unter den isolierten Substanzen „nur ein ganz, ganz kleiner Anteil […] für diese Ausnutzung für Bibliotheken wirklich [ge]eignet […], vielleicht 10 bis 20 pro Jahr“ (X1, 2.2.2012 P37).

Ob eine Substanz aus einer Pflanze oder einem Mikroorganismus gewonnen wurde, ist für ihre Eignung als Grundlage einer *library* gleichgültig (vgl. X3, 10.2.2012 P3). Auf eine prosaische Art und Weise kann die Herkunft eines Naturstoffes dennoch bedeutsam sein, wenn Entscheidungen bezüglich neuer *libraries* anstehen. Derivate werden nämlich oft halbsynthetisch hergestellt, d. h. unter Verwendung großer Mengen an isolierter Reinsubstanz:

> I: Habe ich das richtig verstanden? Ich habe mir notiert: 30 bis 50 Gramm Ausgangsmaterial braucht ihr davon?
> X1: Ja, eher mehr!
> […]
> I: Also auch ein ganz schöner Haufen eigentlich, oder?

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: Richtig viel (lacht)!
> I: Und das wird dann da auch verbraucht bei der Herstellung von Derivaten?
> X1: Ja, am liebsten hätten [die Kollegen] noch mehr (X1, 2.2.2012, P39)!

Für den Substanzverkauf werden Verbindungen lediglich im Milligramm-Bereich gewonnen; für die Produktion von Derivaten muss viel mehr isoliert werden. Die Ausbeute an Reinsubstanz pro Gramm getrocknetes Biomaterial ist bekannt; es lässt sich also berechnen, wie viel davon nötig ist, um genug Ausgangsmaterial für Halbsynthesen bereitstellen zu können. Zahlreiche Naturstoffe sind daher von vornherein kaum als Ausgangspunkte einer Derivatisierung geeignet: Weder Verbindungen aus seltenen, teuren oder schwer zugänglichen Rohmaterialien kommen infrage noch solche, die nur in niedriger Konzentration in Pflanzen oder Mikroorganismen enthalten sind. Die erforderliche Menge an Reinsubstanz stellt ein Ausschlusskriterium dar (vgl. ebd.). Insbesondere bei Verbindungen aus Pflanzen kann es schwerfallen, genug zu isolieren. Denn es gibt keinen anderen Weg als den, große Quantitäten an Pflanzenmaterial aufzutrennen und, wenn möglich, noch mehr davon auf Vorrat zu lagern. Der Nachschub von Naturstoffen aus Mikroorganismen gestaltet sich meist einfacher, sofern ein Pilz oder Bakterium sich kultivieren lässt. Tiefgekühlt aufbewahrte Kulturen können fermentiert werden, um mehr von einer Verbindung zu produzieren, die für die Synthese von Derivaten erforderlich ist.

Kunden nutzen Derivate als Ressource für die Wirkstoffentdeckung, die sie eigenständig durchführen. Ihr Interesse liegt zunächst auf der Gesamtheit ähnlicher Substanzen, nicht auf einzelnen Derivaten in einer *library*. Besser gesagt: *Libraries* sind ein Mittel zum Zweck der Identifizierung und Weiterentwicklung von Wirkstoffen. Dies kann u. a. durch ein *Screening* der Derivate geschehen oder dadurch, dass abgeleitete Verbindungen das Verständnis der Zusammenhänge zwischen molekularen Strukturen und biologischen Funktionen voranbringen. Insofern *libraries* Grundstrukturen von Naturstoffen durchvariieren, dienen sie in doppeltem Sinne zur Diversifizierung von Bibliotheken: Sie gründen auf ungewöhnlichen molekularen Grundgerüsten und stellen diese in zahlreichen abgeleiteten Varianten bereit. Die besonderen Qualitäten, die Naturstoffe bieten, werden durch synthetische Abwandlungen somit zusätzlich in quantitativer Hinsicht aufgefächert. Die so zugänglich gemachte chemische Diversität wird zudem in gebrauchsfertigen Standardformaten geliefert. Kunden sollen direkt zur Forschung übergehen können, wenn sie *libraries* erwerben; die Suche nach

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

geeigneten molekularen Grundstrukturen und die Herstellung von Derivaten können sie sich sparen.

Zum Verkauf stehen ganze *libraries*, die jeweils aus einigen Hundert Substanzen bestehen, die von einer gemeinsamen *core-structure* abgeleitet sind. Mitunter stellt das Unternehmen aus verschiedenen *libraries* Sets zusammen, die auf bestimmte Nutzerkreise zugeschnitten sind. Kollektionen von Derivaten, die einen repräsentativen Querschnitt durch die vielfältigen Grundstrukturen der Naturstoffchemie liefern sollen, können z. B. für universitäre Institute oder Firmen, die nur wenige Naturstoffe vorrätig haben, interessant sein. Da solche Sets in fester Zusammensetzung vorgefertigt werden, ist es möglich, sie zu verhältnismäßig günstigem Preis zu verkaufen. In einer E-Mail, die alle für die Online-Kataloge registrierten Nutzer erhielten, wird z. B. wie folgt für ein solches Angebot geworben:

> [Company X] is pleased to announce the launch a of special screening set of chiral natural product-based compounds. This set of structurally diverse, drug-like compounds is ideal for hit identification and assessment in high-throughput screening:
> 5000 [...] compounds from 70 different chemotypes, purity > 85 % by HPLC/UV (by 215 nm) in
> 0,1mg per compound at a price of 5.000 Euro / 6.500 USD
> 0,5mg per compound at a price of 15.000 Euro / 19.500 USD
> The set will be preplated on HJ Bioanalytik plates (Microtitreplate V-bottomed PP 0,3ml, Part.No. 601 807 (28.3.2012, P60, Betreff „Screening Set from [Company X]“).

Herkömmliche *libraries* werden wie isolierte Naturstoffe in einen Online-Katalog aufgenommen und nach und nach verkauft. Allerdings ist der Derivatekatalog auf einer anderen Ebene untergliedert; er listet ganze Kollektionen ähnlicher Substanzen auf, nicht Einzelverbindungen. Abgesehen davon unterscheiden sich die Geschäftsstrategien beider Bereiche kaum: „[D]as ist unser, unser tägliches Geschäft, so wie [der Naturstoffbereich] eben Naturstoffe isoliert, stellen wir dann also praktisch unsere *libraries* her, weil wir die kontinuierlich abverkaufen“ (X3, 10.2.2012, P3). Wie die isolierten Naturstoffe werden Derivate ohne weitere Rechte an den verkauften Produkten abgegeben, also ohne Beteiligung an späteren Einkünften von Kunden. Gegen Bezahlung gewährt das Unternehmen zudem exklusiven Zugang und Prioritätsrechte:

> X3: [W]enn das sogenannte *Customs* sind, also Projekte, wo der Kunde sich dann bestimmte Sachen aussucht und oftmals sagt, er braucht ein Prioritätsrecht für diese *library*, wir dürfen ein halbes Jahr lang nicht

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> verkaufen, und bezahlt natürlich entsprechend dafür, dann machen wir das, nicht (ebd.)?

Abgesehen von Projekten, die im Auftrag von bzw. in Kooperation mit anderen Firmen stattfinden, werden *libraries* auf eigene Initiative hergestellt. Geliefert wird eine kleine Menge jedes einzelnen Derivats in von Kunden gewünschten Formaten, oft auf Mikrotiterplatten, die für Hochdurchsatz-Tests geeignet sind. Die Syntheseprotokolle werden dabei geheim gehalten bzw. nur gegen Aufpreis offengelegt. Syntheseverfahren zu entwickeln, ist zeitaufwendig. Deshalb hofft das Unternehmen, dass Kunden lieber erneut bestellen, falls sie Interesse an größeren Mengen oder weiteren Derivaten haben, statt diese selbst zu synthetisieren. Doch stellt dieser zusätzliche Aufwand für Kunden kein allzu großes Hindernis dar:

> X3: Ne, also die haben auch solche guten Syntheseabteilungen, die sagen sich von vornherein: „Das machen wir selber". Also, die Verbindungen, die wir machen, die sind nicht so kompliziert, dass da wirklich gute Syntheseabteilungen nicht selber eine Synthese dafür entwickeln. Die kriegen von uns zwar nicht die Synthesevorschriften /
> I: Ah, okay, also das wird nicht mitgeliefert?
> X3: Das wird nicht mitgeliefert, nur auf besonderen Wunsch und wenn es auch entsprechend bezahlt wird. Das haben wir zum Beispiel mit der Firma Genentech aus den USA schon mal gehabt, die wirklich richtig gut bezahlt haben für die Vorschriften, aber sonst normalerweise [...] nicht /
> I: Ansonsten dürfen die das wenigstens, wenn sie es schon selbst machen wollen, auch selbst sich erarbeiten?
> X3: Ja, ja, dann müssen sie! Aber das sind Riesensyntheseabteilungen /
> I: Also, wenn die gut sind, sollte es kein Problem sein für die?
> X3: Ne (X3, 10.2.2012, P5)!

Kunden sind also nach der Lieferung einer *library* nicht zwangsläufig auf Nachbestellungen angewiesen, um etwaigen Mehrbedarf zu decken. Ferner können Kunden Datenbanken machbarer *libraries* einsehen, die noch gar nicht produziert worden sind. In diesem Fall ist der Grad der Ableitung eine Stufe indirekter: Es handelt sich um *mögliche* Derivate, die bislang nicht in materieller Form existieren. Lediglich erste Machbarkeitsstudien liegen vor; dies kann bedeuten, dass einzelne Vorstufen synthetisiert worden sind oder einige wenige aus einer ganzen Familie denkbarer Derivate. Kleinere Abweichungen der anschließend produzierten Verbindungen von ihrer vorherigen virtuellen Modellierung sind akzeptabel, sofern die Grundstruktur erhalten bleibt, um die sie gruppiert sind:

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X3: [W]ir müssen ja auch den Kunden was anbieten, und geben auch hin und wieder Dinge an den Kunden / der kriegt dann also eine Datenbank mit so und so vielen *libraries*, die wir herstellen könnten, wo wir bei einigen gar nicht die Zeit hatten, da irgendwelche Entwicklung schon durchzuführen, und manche sind dann so attraktiv, dass der Kunde die haben will. Und dann sind wir unterm Strich zum Erfolg verdammt […] / Ja, und bisher haben wir das eigentlich immer gemeistert, nicht? Also […] es gibt dann oftmals [den Fall], dass man das ein bisschen variieren muss, was man den Kunden anbietet, aus chemischen Gründen, aber das verstehen die dann, weil das sind selber Chemiker und die sagen sich: „Okay, so ist halt Chemie, wir müssen das ein bisschen verändern“. Das geht eigentlich problemlos, dass die das akzeptieren. Also [es] wird ja grundsätzlich, die *Core*-Struktur / wird ja nix verändert dran (X3, 10.2.2012, P3).

Welche Gestaltungsmöglichkeiten sich ausgehend von einer molekularen Grundstruktur eröffnen, hängt neben dem Geschick von Syntheseabteilungen auch davon ab, was chemisch machbar ist, welche Veränderungen die Bindungen zwischen Atomen also zulassen. Dies lässt sich nicht vollständig antizipieren; was im Detail chemisch machbar ist, ist eine Frage, die sich erst empirisch, durch die Arbeit an und mit konkreten Substanzen, beantworten lässt. Nicht umsonst umschreibt Bensaude-Vincent die Erkenntnismodalität der Chemie mit dem Stichwort „knowing through making“ (2009: 369ff.). Auf welche Art und Weise Moleküle *genau* modifiziert werden können, ist für Kunden zu Beginn der Wirkstoffentdeckung allerdings nicht ausschlaggebend. Wichtiger ist, *dass* es eine *library* überhaupt gestattet, zahlreiche weitere Ableitungen herzustellen, nicht so sehr, welche dies im Detail sind. Schließlich sind selbst dann, wenn sich eines der Derivate im *Screening* als *Hit* erweisen sollte, langwierige chemische Optimierungen erforderlich, bevor ein Wirkstoff eventuell in klinischen Studien getestet wird. Dies umfasst die Synthese unzähliger mehr oder weniger ähnlicher Moleküle. Die *Möglichkeit*, Derivate zu variieren und im Hinblick auf diverse Parameter anzupassen, ist mehr als ein zentrales Auswahlkriterium – *de facto* geht sie meist mit der *Notwendigkeit* zusätzlicher Modifizierungen einher. Dennoch wählen Kunden *libraries* nicht auf gut Glück aus. Sie folgen ähnlichen Erwägungen wie beim Erwerb von Naturstoffen: Sie wollen ihre Sammlungen in bestimmten Substanzklassen diversifizieren oder suchen nach einer Gruppe von Verbindungen, die für ein konkretes Projekt geeignet ist.

Zu den Aufgaben der Syntheseabteilung gehört es ferner, Substanzen in Quantitäten herzustellen, die über die Isolierung aus Biomaterialien kaum

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

gewonnen werden können. Denn hierfür wären nicht nur enorme Mengen an Rohmaterial erforderlich, sondern auch Arbeitsabläufe und Instrumente einer anderen Größenordnung – solche, die weniger auf die rasche Analyse zahlreicher kleiner Proben als vielmehr auf die Isolierung großer Mengen einzelner Substanzen ausgerichtet wären. Synthetisch werden somit nicht nur Derivate für *libraries* produziert, sondern auch Einzelsubstanzen, die in großer Menge gefragt sind. Denn über den Substanzkatalog werden Naturstoffe meist nur im Milligramm-Maßstab verkauft. Wenn Kunden großes Interesse an einzelnen Verbindungen haben und Nachschub benötigen, wird daher oft versucht, Naturstoffe zu synthetisieren, so mein Gesprächspartner aus der Syntheseabteilung:

> X3: Und dann kommen oftmals natürlich die Kunden dann wieder und fragen nach den Substanzen, ob sie jetzt mehr haben können. Und da ist dann oftmals das Problem, dass ja oftmals nur Milligramm isoliert werden, und das ist also ein Mengenproblem, was da vorliegt. Und dann kommt oftmals dann die Anfrage […] zur Synthese: „Können wir die Substanz da nicht chemisch, also, synthetisch herstellen?" [...] Weil es ist wirklich oftmals das, was jetzt aus [...] diesem Prozess kommen kann, ganz einfach ein Mengenproblem. [...] [U]nd in der Synthese ist es natürlich einfacher, mehr herzustellen als […] in der Isolierung (X3, 10.2.2012, P3).

Kunden ist es im Normalfall gleichgültig, ob eine Verbindung synthetisiert oder isoliert wird, sofern genügend Reinsubstanz zu einem akzeptablen Preis verfügbar ist. Das ausschlaggebende Referenzsystem ist der molekulare Aufbau von Verbindungen. Daher werden auch synthetisierte Substanzen als Naturstoffe bezeichnet, sofern ihre Molekülstruktur mit derjenigen einer Verbindung übereinstimmt, die ursprünglich aus Biomaterialien gewonnen wurde.[69] Insofern liegt kein Widerspruch vor, wenn von einem Naturstoff – in diesem Fall einem Aromastoff – die Rede ist, der aus Chemikalien synthetisiert wird, die man von speziellen Anbietern erwerben kann:

> X3: [A]lso man versucht dann [...], möglichst bestimmte Bausteine bei anderen Anbietern zu kaufen, es gibt da so einen speziellen Anbieter / zum Beispiel Kohlenhydrate, also Zucker, da haben sich einige spezia-

69 Dies gilt selbst für weitverbreitete, vor Langem erstmals beschriebene Wirkstoffe wie Morphin, die Penicilline oder viele Statine. Unabhängig von ihrer heute gängigen Herstellungsweise zählen sie als Naturstoffe, da sie Inhaltsstoffe von Biomaterialien sind.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> lisiert drauf und dann, um da wirklich Zeit zu sparen, kauft man oftmals spezielle Bausteine, dann fügt man sie in einer selber ausgedachten Synthese dann zusammen zu dem Naturstoff, der dann gerade angefragt wird (ebd.).

Entscheidend ist für Kunden wie für Anbieter nicht die Natürlichkeit oder Künstlichkeit der Produktionsweise einer Substanz, sondern deren Molekülstruktur.

Wie werden Substanzen – Derivate in *libraries* wie auch Einzelverbindungen – synthetisch hergestellt? Dienen meist isolierte Naturstoffe als Ausgangsmaterial, das in Halbsynthesen chemisch abgewandelt wird? Oder finden überwiegend Totalsynthesen statt, in deren Rahmen Substanzen aus handelsüblichen Chemikalien Schritt für Schritt zusammengebaut werden? Meine GesprächspartnerInnen gaben hierzu uneinheitliche Auskünfte. Vermutlich hingen ihre Antworten davon ab, worauf sie sich jeweils bezogen: Die Voraussetzungen und Zielsetzungen synthesechemischer Arbeit unterscheiden sich je nachdem, ob es sich um den Versuch handelt, eine große Menge einer Substanz zu produzieren, an der ein Kunde Interesse zeigt, oder um erste Schritte auf dem Weg zu einer neuen *library*, deren Wert und Nutzen völlig offen ist. Ferner waren meine Fragen teils zu unspezifisch; mitunter fragte ich vage nach der Vorgehensweise „bei der Synthese“ oder bei „der Herstellung von Derivaten“ und differenzierte nicht durchweg nach spezifischen Fallkonstellationen. Daher lassen sich die Unklarheiten, die aus den uneinheitlichen Aussagen resultieren, nicht restlos klären; vermutlich bezogen sich die Antworten auf verschiedene Teilaufgaben der Syntheseabteilung. Zudem ist anzunehmen, dass die Ansichten zur Bedeutung der Synthesechemie durch die Position der jeweiligen Akteure im Unternehmen geprägt wurden. Genaue Zahlen zum Anteil der Halb- bzw. Totalsynthesen hatte keine der befragten Personen parat. Die Schätzungen gingen weit auseinander – meist wurde aber der Ansatz als vorherrschend bezeichnet, der mehr mit dem *eigenen* Tätigkeitsbereich zu tun hatte. So betonte der Leiter einer Forschungsgruppe in der Syntheseabteilung, dass die große Mehrheit aller *libraries* mithilfe chemischer Reaktionen aus gängigen Chemikalien zusammengesetzt werde, und nicht durch Halbsynthesen auf der Grundlage isolierten Ausgangsmaterials (vgl. ebd.):

> X3: [W]ir haben es versucht, wir haben auch den einen oder anderen Naturstoff genommen, wo wir dann praktisch die entsprechenden Mengen über [die Naturstoffisolierung] bereitgestellt bekommen haben, aber das sind eigentlich nur sehr wenige Beispiele. Und oftmals

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> geht unser Weg, naja, zu mindestens 80 % kann man sagen, über das eigene Design. Aber [...] für dieses Design kuckt man sich natürlich in der Natur oder von den Naturstoffen sehr viel ab.
> I: Mit eigenem Design meinen Sie jetzt also, dass es nicht eine Halbsynthese ist, für die Sie Ausgangsmaterial benötigen, das dann umgebaut wird, sondern eine / von Grund auf eine Totalsynthese, oder was meinten Sie mit eigenes Design?
> X3: Hm, ja, eigentlich schon. Also entweder es gibt so bestimmte *Core*-Strukturen, die man in den Naturstoffen [findet] / es gibt die, sage ich mal, manchmal im Handel im Angebot, aber wir fangen manchmal, oder, ja, des Öfteren, einfach bei ganz, ganz einfachen Sachen an, die Sie im ganz normalen Katalog / also Verbindungen, die man bei mehreren Anbietern kaufen kann.
> I: Also relativ grundlegende Sachen?
> X3: Ja! Und da baut man sich praktisch aus vielen einzelnen kleinen, einfachen Baustellen was Schönes, Kompliziertes zusammen, sage ich mal. [...] [W]enn man es von vornherein aufbaut, also von ganz kleinen Baustellen, dann wird natürlich *peu à peu* das aufgebaut, bis dann die Endverbindung / [fertig ist; Ergänzung K.A.] (ebd.).

Der Leiter des Forschungsbereichs – in koordinierender Funktion stark mit der Auswahl und Isolierung von Naturstoffen befasst – ging hingegen davon aus, dass Derivate hauptsächlich mithilfe von Halbsynthesen produziert werden, also unter Rückgriff auf isolierte Naturstoffe, die chemisch modifiziert werden (vgl. X1, 2.2.2012 P39). Eine andere Mitarbeiterin, die für die Registrierung und Einlagerung von Naturstoffen sowie die Auslieferung bestellter Teilmengen zuständig war, teilte seine Einschätzung. Um 50 bis 100mg von jedem einzelnen der etwa 500 Derivate einer *library* herstellen zu können, benötige man, so betonte sie, sehr viel Ausgangsmaterial: mindestens 50g Reinsubstanz, viel mehr als die Ausbeute bei der routinemäßigen Isolierung von Naturstoffen (vgl. X7, 16.1.2012, P218).

Vielleicht lassen sich diese uneinheitlichen Einschätzungen folgendermaßen zusammenführen: Zunächst werden isolierte Verbindungen, die als Grundlage einer neuen *library* infrage kommen, oft halbsynthetisch bearbeitet. Ein Mitarbeiter beschrieb diesen Vorgang wie folgt: „Wenn man von bestimmten Naturstoffen ausgeht, da wird dann erstmal was weggenommen, aber man versucht, wie gesagt, diese *Core*-Struktur zu erhalten, und dann wird was hinzugefügt“ (X3, 10.2.2012, P3). Indem Molekülfragmente entfernt und hinzugefügt werden, wird ermittelt, ob die *Core*-Struktur eines Moleküls ausreichend Ansatzpunkte für Ableitungen bietet. Lautet der Schluss, dass sich die Produktion einer *library* lohnt, werden entwe-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

der isolierte Reinsubstanzen mit zahlreichen Reagenzien abgewandelt oder es wird versucht, eine Totalsynthese zu entwerfen. Welche Vorgehensweise gewählt wird, hängt von dem zeitlichen und finanziellen Aufwand ab, der zu erwarten ist. Wichtige Kriterien sind u. a., wie viel von einem Naturstoff verfügbar ist, in welcher Konzentration dieser im jeweiligen Rohmaterial enthalten ist und wie kostspielig das erforderliche Biomaterial ist. Ebenso entscheidend ist, wie der synthesechemische Aufwand eingeschätzt wird: Wie kompliziert sind denkbare Syntheseverfahren? Sind brauchbare Molekülfragmente im Handel erhältlich? Je nachdem kann die eine oder die andere Option vorteilhaft sein, d. h. eine Totalsynthese zu planen oder aber zusätzliche Mengen zu isolieren. Da die Entwicklung neuer Syntheseprotokolle riskanter und zeitintensiver ist als die halbsynthetische Modifizierung von Naturstoffen, erhält oft letztere den Vorzug, sofern ausreichend Reinsubstanz verfügbar ist. Falls nicht genügend Ausgangsmaterial vorhanden ist bzw. nachisoliert werden kann oder dies zu aufwendig ist, bleibt nur, eine Totalsynthese zu versuchen. Falls dies nicht gelingt oder zu kostspielig ist, muss ein Projekt abgebrochen werden:

> X3: [B]isher hat das auch sehr wenige *libraries* gegeben, die in der Forschung und Entwicklung dann praktisch gecancelled wurden, weil man sagt: „Also es geht partout nicht“, und alle Möglichkeiten ausgeschöpft hat. Ich glaube, der Ausschuss, der ist da sehr, sehr gering, so dass man praktisch vielleicht nach anderthalb, zwei Monaten sagen muss: „Ne, das wird nix“ (ebd.)![70]

Meist gelingt es somit, Substanzen vollsynthetisch herzustellen. Mein Gesprächspartner betonte dies in Bezug auf die Synthese größerer Mengen von Einzelverbindungen, die als Aromastoffe infrage kommen; seine Aussage gilt aber ebenso für *libraries*: „Ja, meistens klappt es. Es gibt Fälle, wo es scheitert, aber, ich glaube, wir haben eine sehr, sehr große Erfolgsrate.

70 Gleichwohl ist keineswegs jede grundsätzlich mögliche Totalsynthese in der Industrie konkurrenzfähig. Mitunter sind Synthesewege zu zeitaufwendig und damit teuer, zu spezifisch (d. h. nur bedingt für die Produktion ähnlicher Verbindungen geeignet), zu unergiebig oder nur mit großer Mühe zu skalieren und zu reproduzieren. Zweierlei sollte klar sein: Nicht alle Verbindungen lassen sich überhaupt synthetisieren und nicht alle in der Literatur beschriebenen Vollsynthesen sind für Firmen in der Praxis brauchbar. Daher werden selbst erfolgreiche Wirkstoffe wie Taxol weiterhin halbsynthetisch produziert: Die Vollsynthese von Taxol ist so aufwendig, dass es bis heute – neben der Produktion durch Pflanzenzellkultur – halbsynthetisch aus Vorstufen gewonnen wird, die aus Nadeln relativ schnell wachsender Eibenspezies isoliert werden (vgl. Cragg u. a. 2009: 3021; Kingston 2007: 1846).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Im Moment gerade, das, was mit den Süßstoffen im *Food*-Bereich läuft, das ist an sich sehr erfolgreich" (ebd.). Ist eine Totalsynthese ergiebig genug und mit vertretbarem Aufwand machbar, ist zudem die Verfügbarkeit einer Substanz auf Dauer gewährleistet. Unsichere Zugangsbedingungen oder schwankende Preise für Biomaterialien spielen keine Rolle mehr. Für *libraries* greift das Unternehmen daher sowohl auf Halbsynthesen zurück wie auch auf selbst entwickelte Totalsynthesen. Die Frage, wie hoch die Anteile beider Vorgehensweisen genau sind, kann ich leider nicht abschließend klären. Vielleicht ist dies gar nicht entscheidend: Was zählt, ist, *dass* es verschiedene Wege gibt, wodurch die Abhängigkeit vom Erfolg einzelner Ansätze gemindert wird. Vor diesem Hintergrund hört die isolierte Menge an Reinsubstanz auf, ein zwingendes Ausschlusskriterium für die Auswahl von Naturstoffen für die Entwicklung neuer *libraries* zu sein. Ein Mangel an Ausgangsmaterial ist gewiss ein Nachteil für eine etwaige Halbsynthese. Doch zu einem Ausschlusskriterium wird dieser Nachteil nur dann, wenn eine Totalsynthese nicht möglich oder zu aufwendig ist.

Die Arbeit der Syntheseabteilung ist gekennzeichnet von einem Nebeneinander von Tätigkeiten, die Standardprotokollen unterliegen, und Schritten, in denen experimentiert und herumprobiert wird. Teilweise gehen Forschung und Produktion fließen ineinander über. Oft folgt auf die vorläufige Auswahl einer Verbindung zunächst eine Phase, in der mögliche Synthese- bzw. Derivatisierungswege erkundet werden. Um dies an einem Beispiel zu verdeutlichen: Ein Kunde aus der Lebensmittelindustrie war auf der Suche nach im Sinne der EU-Aromenverordnung natürlichen Süßstoffen. Da von allen Naturstoffen mit süßem Geschmack, die infrage kamen, nur geringe Mengen verfügbar waren, galt es, Verfahren für Vollsynthesen zu entwickeln. Zu Beginn war zu prüfen, ob die chemischen Reaktionen überhaupt das gewünschte Ergebnis lieferten; anschließend ging es darum, ob der gewählte Syntheseweg skalierbar war, ob er sich also für die Produktion im großen Maßstab eignete:

> X3: [D]as ist zur Synthese gekommen und man wollte so in zwei Schritten erstmal sehen, ob das überhaupt machbar ist über die Synthese – es ist oftmals gelungen. Und dann kommen die Anfragen / kann man jetzt die Sachen [synthetisieren, so] dass die Kunden das auf ihrem Gebiet entsprechend, für ihre Zwecke entsprechend durchtesten können? Und zwar so eine bestimmte Grammmenge schon auf Vorrat (ebd.).

Das Ziel dieser in zwei Schritte unterteilten forschungsintensiven Frühphase war es, Syntheseprotokolle zu entwerfen, um einen Vorrat mehrerer

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ähnlicher Verbindungen produzieren zu können. Die Serienproduktion von Aromastoffen im industriellen Maßstab gehörte nicht zu den angebotenen Leistungen; es ging lediglich darum, genügend Substanz für die weitere Forschung seitens des Kunden zu synthetisieren. Aus Sicht des Unternehmens zählt der letztgenannte Schritt allerdings bereits als Produktion; dies gilt sowohl in Bezug auf die gefragten Mengen als auch hinsichtlich der Tätigkeiten, die im Anschluss an die Entwicklungsphase vorherrschen.

Nimmt man die Entwicklung und Herstellung von *libraries* in den Blick, stößt man auf eine ähnliche Abfolge von Tätigkeiten. Die Einordnung im Spannungsfeld zwischen Forschung und Produktion erschien mir zunächst mehrdeutig: In ein und demselben Gespräch fielen vermeintlich widersprüchliche Aussagen; einerseits wurde die synthesechemische Arbeit als Standardprozess und bloße Routine beschrieben, andererseits als Forschung. Dieser vordergründige Widerspruch löst sich auf, sobald die verschiedenen Schritte genauer unterschieden werden. Bis nämlich zuverlässige und ergiebige Syntheseprotokolle für eine Grundstruktur und einzelne Derivate vorliegen, ist eine mehr oder weniger lange und aufwendige Entwicklungsphase unumgänglich. Erst im Anschluss daran können mithilfe von Standardverfahren zahlreiche weitere Derivate produziert werden. Während viele seiner KollegInnen in anderen Bereichen – z. B. der Naturstoffisolierung – ihren Arbeitsalltag ausdrücklich als routinemäßige Produktion von Daten oder Substanzen begriffen, überrascht es daher nicht, dass mein Gesprächspartner die Anfangsphase der Synthese von *libraries* als Forschung beschrieb:

> X3: [W]ir sprechen immer von *Feasibility*-Studien. Ja, also das ist richtig […] Forschung und Entwicklung, und da müssen Sie praktisch jede *Library* neu machen. […] [W]ir unterteilen das dann immer in *Feasi*-1 und *Feasi*-2. Also, *Feasi*-1 heißt, zu zeigen, dass man in der Lage ist, den Syntheseweg, den man sich ausgedacht hat, äh, (..) durchzustehen und am Ende eine Verbindung dieser *library* damit herstellen kann […]. Weil Sie sind im nächsten Schritt, sind Sie schon gezwungen, zu sagen: Okay, mit dieser *Feasi*-1-Studie ist es mir gelungen, eine Verbindung herzustellen, aber ich muss ja dran denken, ich muss 500 herstellen, und demzufolge muss ich den Syntheseweg so optimieren, dass ich zum Schluss auch entsprechende Mengen habe, dass ich die 500 Verbindungen a 50mg herstellen kann, nicht? Und das ist dann der nächste Schritt, das zu optimieren, und am Ende dieser Optimierung steht dann so eine kleine *library* von 20 bis 30 Verbindungen, die Sie dann daraus machen, um zu zeigen: Okay, die sind okay, die 20, 30 Verbindungen, jetzt kann ich die Synthese nehmen, kann so viel Sub-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> stanz herstellen, dass die Produktion in einem extra Labor / also, wir haben sozusagen ein Produktionslabor, nach Standardbedingungen dann durchlaufen kann.
> I: Das heißt also, in diesem ersten größeren Schritt ist das schon wirklich Forschung und Rumprobieren und Versuchen?
> X3: Ja, das ist es (ebd.).

Zu forschen bedeutet in diesem Fall, Synthesewege zu entwerfen, auszuprobieren, zu testen und zu optimieren. Bevor zur Produktion übergegangen wird, müssen Machbarkeitsstudien zeigen, dass tatsächlich die angestrebten Verbindungen synthetisiert werden und die Reaktionen ausreichend ergiebig sind. Analyse und Synthese sind weiterhin miteinander verschränkt, doch in Umkehr der bis in die 1960er-Jahre wirkmächtigen Aufgabenteilung: Die unterstützende Rolle übernimmt nunmehr die Analyse. Die Synthese dient nicht mehr dazu, die Richtigkeit einer vorgeschlagenen Strukturformel zu bestätigen; stattdessen werden synthetisierte Substanzen mithilfe physikalischer Methoden routinemäßig analysiert, um zu überprüfen, ob Synthesewege funktionieren. Neben modernen Analyseinstrumenten bleibt langjährige Erfahrung in der Synthesechemie freilich hilfreich; nicht zuletzt, um Sackgassen und mögliche Hindernisse früh zu erkennen und ein Gespür dafür zu bekommen, welche Ansätze einen Versuch wert sind:

> X3: Also man zehrt natürlich von den Erfahrungen, […] also, ich mache das jetzt, glaube ich / wann habe ich angefangen, wirklich richtig synthetisch zu arbeiten? 30 Jahre, würde ich sagen. Und man zehrt schon sehr von den Erfahrungen, die man hat. Also, es gibt so Standardwissen, was man hat, es gibt neue Dinge, die man ausprobiert, und man greift man doch wirklich auch auf seine Erfahrungswerte oftmals zurück und sagt sich: „Also, das probiere ich erst gar nicht, das wird eh nix. Ich fokussiere mich darauf, da sind die Chancen viel größer“, und das hilft doch unheimlich (ebd.).

Die Synthese von *libraries* umfasst somit Entwicklungsprozesse im engeren Sinne: Neue Syntheseverfahren müssen erdacht, getestet und verbessert werden. Ein Scheitern lässt sich, aller Erfahrung zum Trotz, niemals ganz ausschließen. Es genügt nicht, mehr oder weniger etablierte Methoden zu verfeinern, wie es bei der Isolierung von Naturstoffen der Fall ist.

Das Ziel der forschungsintensiven Frühphase ist es, Syntheseverfahren zu entwickeln, durch die mehrere von der Grundstruktur einer *library* abgeleitete Verbindungen bzw. deren Vorstufen auf einmal hergestellt wer-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

den können – „eine kleine *library* von 20 bis 30 Verbindungen“, wie es oben heißt. In der Literatur wird dies folgendermaßen beschrieben:

> Im Zuge einer Naturstoffsynthese werden Zwischenstufen erreicht, die bereits charakteristische Strukturelemente des Naturstoffs enthalten, nicht jedoch dessen volle Komplexität erreichen. Diese Zwischenprodukte ermöglichen es, den minimalen Pharmakophor eines Wirkstoffs zu definieren und dienen als willkommene Ausgangspunkte der „umgelenkten Totalsynthese“ (Hoffmann 2013: 138).

Ein Pharmakophor dient als Grundlage für die Produktion strukturell verwandter Derivate. Wird eine *library* ausgehend von einem isolierten Naturstoff halbsynthetisch entwickelt, müssen einige Molekülfragmente entfernt werden, bis eine derartige Grundstruktur vorliegt. Dies ist oft weniger anspruchsvoll und zeitaufwendig, als einen Pharmakophor vollsynthetisch aufzubauen. Dadurch kann im Normallfall die erste der zwei *Feasibility*-Studien übersprungen werden. Es bleibt lediglich zu überprüfen, ob die angestrebten Abwandlungen der Grundstruktur gelingen.

Unabhängig davon, wie eine *library* hergestellt wird: Nach der anfänglichen Entwicklungsphase steht die Produktion der Derivate an. Sind alle Machbarkeitsstudien abgeschlossen, läuft der weitere Prozess anders – arbeitsteilig und darauf ausgerichtet, schnell zahlreiche Substanzen herzustellen. Die meisten Abwandlungen einer *Core*-Struktur folgen mehr oder weniger festen Standards:

> I: Und die Veränderungen, die man dann herstellt, […] sind das Standardveränderungen, die man durchführt? Weil ich kann mir vorstellen, für 500 Derivate kann man jetzt ja nicht bei allen, bei jedem einzelnen wirklich lange nachdenken, was man jetzt machen könnte?
> X3: Diese 500 Verbindungen haben dann ja auch oftmals, oder haben eigentlich in der Regel die gleiche *Core*-Struktur, […] und dann sind dann nur an, sagen wir, zwei Stellen, Diversitätsstellen sagen wir immer, sind da unterschiedliche Reagenzien angetackert (lacht)!
> I: Okay, aber das ist relativ Standardprozedur, was man da dann macht?
> X3: Ja, ja, das ist ein Standardprozess, das macht die Großindustrie auch, wenn die ihre *libraries* herstellen, und das ist gang und gäbe. Und man weiß auch, welche Reagenzien man da nimmt, also wir haben so ein Set von 200, 300 Reagenzien, die man immer wieder nimmt (X3, 10.2.2012, P3).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Die Herstellung von *libraries* erfordert also keine Forschung, die über die Entwicklung von Syntheseprotokollen für eine Vielzahl an abgeleiteten Substanzen hinausginge. Synthesewege zu entwerfen und zu optimieren, gilt nichtsdestotrotz als anspruchsvolle Forschungstätigkeit. Welch zentrale Rolle die explorative, durch suchendes Herumprobieren geprägte Frühphase bei der Synthese von *libraries* spielt, zeigt deren zeitliche Untergliederung:

> X3: [D]er Entwicklungsprozess, das ist der längste Prozess eigentlich […] bei der *library*-Synthese, und den will man möglichst verkürzen.
> I: Wie lange kann sowas dauern?
> X3: Also wir geben uns immer Zeit ein Vierteljahr, also das ist schon sehr, sehr begrenzt. Und dann brauchen Sie ja auch noch dann Zeit, um die entsprechenden Vorstufen für die Produktion auf den Tisch zu stellen, nochmal ein Monat, und zwei Monate in der Regel für die Produktion. Also eine *library* soll innerhalb eines halben Jahres abgeschlossen sein. […] Aber dann kommen, wie gesagt, andere Aufträge dazwischen, wo das dann unterbrochen wird, und wo man zum Beispiel jetzt im *Food*-Bereich diese anderen Aufträge erfüllt erstmal (ebd.).[71]

Auch in finanzieller Hinsicht fällt die Entwicklung besonders ins Gewicht. Viele „Bausteine für die *library*" (ebd.) kann man über spezialisierte Anbieter beziehen; daher ist das „Material […] nicht der Kostenfaktor […], sondern die Zeit, die man für die Entwicklung braucht, also die Personalkosten letztendlich" (ebd.). Um die Synthese von *libraries* zu beschleunigen, laufen oft mehrere Projekte gleichzeitig. Diese sind arbeitsteilig organisiert; Aufgaben werden verschiedenen Mitarbeitergruppen zugeordnet. Forschungstätigkeiten werden ausdrücklich von denjenigen der AssistentInnen abgegrenzt:

> I: Und wird da parallel an mehreren *libraries* gearbeitet oder meistens nur an einer?
> X3: Ja! Man hat in der Regel zwei TAs, wenn man nicht gerade produziert, da hat man drei TAs. […] [W]enn man voll im Prozess […] drin ist, arbeitet jede TA an einer *library*, so dass dann im Jahr pro Wissenschaftler vier *libraries* mindestens rauskommen, wenn er das ganze Jahr daran arbeitet (ebd.).

71 Derartige Aufträge betreffen z. B. die Synthese gefragter Einzelsubstanzen im großen Maßstab; hier ist das oben genannte Beispiel natürlicher Süßstoffe gemeint.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Passend zur Selbsteinschätzung als Wissenschaftler hob mein Gesprächspartner die Spielräume für kreatives Handeln hervor, welche die Konzeption von *libraries* bietet. Die Gestaltungsmöglichkeiten gehen so weit, dass erfahrene KollegInnen die hergestellten *libraries* sogar den jeweils verantwortlichen Chemikern zuordnen könnten:

> X3: Ich glaube, wenn da ein Außenstehender wie [Vorname Kollege X1] / wenn man ihm jetzt die *libraries* / alle, die wir bisher hergestellt haben, zeigen würde, dann würde er [...] sagen können: „Die *Library* ist von [Vorname X3], also das ist eine typische [Vorname X3]-*library*“. Also das ist schon ziemlich eine persönliche Vorliebe, und das ist gut, also, Diversität brauchen wir, suchen wir, und die kommt dann noch durch die persönliche Note dazu (ebd.).

In der Synthesechemie tätige WissenschaftlerInnen verfügen also über mehr Handlungsspielraum als ihre KollegInnen in der Naturstoffisolierung. Sie sind gezwungen, Grundstrukturen auszuwählen, die als Ausgangspunkt für *libraries* geeignet sind, und zu überlegen, wie diese synthetisch hergestellt und abgewandelt werden können. Jede *library* erfordert einen Arbeitsaufwand von mehreren Monaten, im Unterschied zur fließbandartigen Isolierung von Naturstoffen, bei der täglich mehrere Verbindungen anfallen. Größere Freiräume implizieren, dass mehr ausprobiert werden kann und muss. Nicht umsonst unterstrich mein Gesprächspartner, wie sehr es ihn reize, unkonventionelle Derivate zu entwerfen – auch solche, die normalerweise durch Kunden ausgefiltert werden:

> X3: [E]igentlich müsste man noch viel mehr ausprobieren, also, Dinge auch wirklich mal herstellen, die nicht unbedingt in diese Parameter-Schiene reinpassen, sondern einfach mal (...) Dinge machen, die attraktiv sind. Ein paar haben wir zum Beispiel, die von der Mol-Masse her über diese eigentliche 500er-Grenze hinausgehen […], mal sehen, wie die Kunden damit umgehen. Weil [den Kunden] muss ja auch klar sein: Okay, Mol-Masse ist zwar blöd, das würde sofort rausfallen, aber wenn wir sie von vornherein darauf hinweisen, dass zum Beispiel die Natur viele Makrozyklen bildet, also, Ringe, wo die Moleküle zusammen zum Ring zusammengebaut sind, und die dann auch wirklich entsprechende Wirkung haben / Ja, das ist immer die Frage, wie kommt das an? Und man müsste eigentlich mehr die Zeit haben [und] solche Dinge, die so ein bisschen aus dem Rahmen fallen, auch entsprechend einfach mal dem Kunden vorwerfen, nicht (ebd.)?

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Die Parameter, welche Kunden zum Filtern von Substanzen heranziehen, schränken die Spielräume für das Design von *libraries* dennoch ein. Dies zeigte sich, als ich meinen Gesprächspartner Monate später fragte, was aus seinem Vorhaben geworden sei:

> X3: [V]or einem Monat haben wir unser neues Design von 15 neuen *Chemotypes* durchgeführt. Darunter ist ein von mir designter Makrozyklus. Diese Liste ist zunächst an eine Pharmafirma gegangen, mit der wir seit zwei Jahren intensiv zusammenarbeiten. Sie hat für die weitere Zusammenarbeit fünf *Chemotypes* aus der Liste ausgewählt, darunter war zunächst nicht mein Makrozyklus. Aber sie würden die Produkte davon schon gern nehmen, wenn wir entsprechende Reste für die Synthese verwenden würden und die Molmasse nicht größer als 500 ist (X3, 24.9.2012, P51).

Der Mitarbeiter hatte seine Gestaltungsmöglichkeiten ein Stück weit genutzt: Eine der neuen *libraries* bestand aus Derivaten eines Makrozyklus. Die *libraries* waren noch nicht über Machbarkeitsstudien hinausgekommen; ihre Produktion sollte in Absprache mit Kunden erfolgen. Gleichwohl stießen die Spielräume für synthesechemische Kreativität an ihre Grenzen – aufgrund physikochemischer Kriterien, die in der Industrie standardmäßig eingesetzt werden, um die Chancen von Wirkstoffen im Voraus abzuschätzen. Anbietern wie Kunden ist bewusst, dass interessante Substanzen durch dieses Raster fallen können. Doch fällt es schwer, sich völlig von Parametern loszusagen, die Orientierung im Chaos der unzähligen Verbindungen, die als Wirkstoffe infrage kommen, versprechen. Der Einfluss, den derartige Kriterien ausüben, lässt sich nicht ohne Weiteres ignorieren, selbst dann, wenn untypische Substanzklassen wie z. B. Makrozyklen gerade im Trend liegen (siehe Abschnitt 2.2). Bei der Gestaltung bzw. Auswahl von *libraries* gilt es für Anbieter wie für Kunden zwischen verschiedenen Vor- und Nachteilen abzuwägen. Eines der wichtigsten Kriterien ist die Molekülmasse. Substanzen mit Molmassen von über 500 Da werden in Organismen nämlich oft schlechter verarbeitet als kleinere, lassen aber ein größeres Maß an struktureller Diversität zu. Zudem bereitet es mehr Aufwand, sie synthetisch herzustellen und abzuwandeln. Die Fokussierung auf kleine Verbindungen schränkt folglich das Spektrum möglicher Strukturen und Aktivitäten zugunsten einer leichteren Bearbeitbarkeit ein. Wie das Fallbeispiel veranschaulicht, haben MitarbeiterInnen bei der Entwicklung synthetischer Derivate einerseits großen Spielraum für eigenständige Ideen und Tätigkeiten, die als tastendes Forschen beschrieben werden. Andererseits sind ihnen enge Grenzen gesetzt: Sie müssen den Er-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

wartungen der Kundschaft gerecht werden, sind davon abhängig, ob Verbindungen sich wie geplant synthetisieren und verändern lassen, und gezwungen, *libraries* rasch fertigzustellen, damit die Kosten nicht aus dem Ruder laufen.

Letztlich verfolgt das Unternehmen auch mit *libraries* das Ziel, neue Moleküle anzubieten und so Substanzbibliotheken zu diversifizieren. Kunden versprechen sich von derartigen Kollektionen abgeleiteter Verbindungen einen ähnlichen Nutzen wie von isolierten Reinsubstanzen. Allerdings können sie typische Schwierigkeiten der Arbeit mit Naturstoffen umgehen, indem sie *libraries* kaufen, die von deren Grundstrukturen abgeleitet sind. Die angebotenen Derivate sind nämlich an diverse für Arzneistoffe typische physikochemische Parameter angepasst, was ihre medizinalchemische Optimierung erleichtert. Insofern die Wirkstoffentdeckung darauf beruht, chemische Diversität zu erkunden und zu bearbeiten, stellen Derivate – Ressourcen, die paradigmatisch durch ihre schiere Vielzahl gekennzeichnet sind – dabei einen schnelleren Fortschritt in Aussicht als einzelne isolierte Naturstoffe. Im Rahmen des für die Arzneimittelforschung charakteristischen Wechselspiels zwischen Diversifizierung und Verengung tragen *libraries* somit dazu bei, einzelne Wirkstoffe zu identifizieren und weiterzuentwickeln.

3.1.4 Forschung und Entwicklung

Nach Abschluss meiner regelmäßigen Besuche vor Ort blieb ich über E-Mails und Telefongespräche in losem Kontakt mit dem Leiter des Forschungsbereichs. Ab und zu wandte ich mich mit Detailnachfragen an ihn, vor allem in Bezug auf technische oder chemische Angelegenheiten, die mir unklar geblieben waren. Bei solchen Gelegenheiten erkundigte ich mich stets nach Neuigkeiten, auch hinsichtlich der Substanzen aus den Pflanzen, die wir gemeinsam gesammelt hatten. Einmal erhielt ich folgende Antwort:

> X1: *Solidago* haben wir getrennt und die Verbindungen stehen jetzt im Katalog – sonst nichts. Strukturell interessanter fand ich ja ein paar der anderen Verbindungen, die wir aus dem Pfaffenhütchen und der anderen *Compositae* herausgeholt haben. Aber auch damit ist noch nichts passiert (X1, 22.9.2013, P543).

Wenn in diesem Fall „noch nichts passiert“ war, liegt die Frage nahe, was überhaupt aus Naturstoffen gemacht werden kann. Im vorherigen Ab-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

schnitt wurde die Option erläutert, *libraries* synthetischer Derivate zu entwickeln. Hierbei greifen routinemäßige, standardisierte Syntheseverfahren, also Produktionsschritte, und Tätigkeiten, in deren Rahmen Syntheseprotokolle entworfen und erprobt werden, ineinander; ein Mitarbeiter beschrieb die Gestaltung neuer Synthesewege ausdrücklich als „Forschung und Entwicklung". Was jedoch auch bei der Entwicklung von *libraries* keine Rolle spielt, sind Bioaktivitäten. Die Wirkungen von Substanzen – und damit den Hauptgegenstand der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung – erkundet das Unternehmen nur in Einzelfällen.

Im Folgenden stelle ich daher das dritte große Geschäftsfeld neben Naturstoffisolierung und -verkauf sowie Synthese vor: die Erforschung und Entwicklung von Wirkstoffen, intern meist „Biologie" oder „Discovery" genannt. Die Bezeichnungen verweisen auf die Tätigkeiten, die im Vordergrund stehen: Es geht nicht mehr darum, Substanzen in Serie zu isolieren, zu analysieren, auszuwählen oder synthesechemisch zu variieren. Stattdessen werden Beziehungen zwischen der Struktur von Verbindungen und deren Wirkungen in langfristigen Projekten im Detail untersucht und Moleküle optimiert. Das Ziel ist, Wirkstoffe bis zu einem bestimmten Punkt weiterzuentwickeln und sie dann an Pharmafirmen auszulizenzieren oder zu verkaufen, idealerweise mit Beteiligung an deren späteren Einkünften. Hierbei handelt es sich nicht um ein Querschnittsfeld, sondern um einen separaten Geschäfts- und Tätigkeitsbereich: Mit Forschung und Entwicklung sind Schritte gemeint, die über die Naturstoffisolierung sowie das Design von *libraries* hinausgehen und in anderen Zusammenhängen nicht stattfinden. Für den Substanzverkauf gibt es in diesem Sinne *per definitionem* keine Forschung, sofern man von der Entwicklung und Optimierung von u. a. Trennungs- und Analysemethoden absieht.

Den Ausgangspunkt interner Forschungsprojekte bildet das *Screening* aller verfügbaren Verbindungen auf ihre Aktivitäten an bestimmten molekularen Targets. Getestet werden also isolierte Naturstoffe wie auch synthetisierte Derivate (vgl. X3, 10.2.2012 P3). Derartige *Screening*-Kampagnen gelten noch nicht als Forschung im engeren Sinne; sie erlauben lediglich, viele Substanzen auf einmal zu testen. Hierdurch sollen Verbindungen herausgefiltert werden, bei denen Aussichten bestehen, sie zu Wirkstoffen zu entwickeln. Nur einige wenige Forschungsvorhaben finden gleichzeitig statt. Sie sind damit seltener als Projekte zur Entwicklung neuer *libraries*:

> I: Und dass Ihr [...] Aktivitäten feststellt und verändern und modifizieren möchtet, das ist noch seltener?
> X1: Das ist noch seltener, ja. Also das sind dann normalerweise Mehrjahresprojekte pro Verbindung. [...]

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> I: Und so wenig, weil es dann eben auch so viel Arbeit ist oder so teuer ist oder so lange dauert, oder?
> X1: Naja, das ist halt eine Optimierung einer Substanz, die / wo eben auch Synthese und Biologie zusammenspielen muss, und da hat man dann eben ganz gezielte Vorstellungen, was man synthetisch machen will, und da ist der synthetische Aufwand normalerweise groß (X1, 2.2.2012 P39).

Geforscht wird teils eigenständig, teils in Kooperation mit Partnerunternehmen (vgl. ebd.). Kooperation kann dabei alles von Auftragsforschung über Aufgabenteilung bis hin zu gemeinsamer Finanzierung bedeuten. Abgesehen davon unterscheiden sich interne Forschungsvorhaben kaum von solchen, die in Kooperation mit externen Partnern durchgeführt werden: Arbeitsschritte und Ziele stimmen mehr oder weniger überein. Den Möglichkeiten, die Forschung an Wirkstoffen überhaupt anzugehen, sind bei selbst finanzierten Projekten indes engere Grenzen gesetzt.

Eine wichtige Voraussetzung kostspieliger eigenständiger Forschung ist ein behutsames Risikomanagement. Zu diesem Zweck wird bewusst auf ein Nebeneinander von Tätigkeitsbereichen mit unterschiedlichen Risiko-Ertrags-Profilen vertraut. Der Verkauf isolierter Reinsubstanzen erfordert überschaubare Ausgaben und führt zu relativ verlässlichen, obgleich moderaten Einkünften. Demgegenüber gehen Forschungsprojekte mit gesteigertem Arbeitsaufwand und größeren Misserfolgsrisiken einher, können aber zu hohen Gewinnmargen führen. Bei der Bearbeitung von Wirkstoffkandidaten ist es daher nötig, sorgsam abzuwägen, bei welchem Entwicklungsstand versucht wird, das jeweilige Produkt eines Forschungsprojekts weiterzuverkaufen oder auszulizenzieren. Je weiter dieses fortgeschritten ist, desto größere Erträge lassen sich erzielen – umso fataler wäre freilich ein Scheitern, denn mit jedem Bearbeitungsschritt wachsen Kosten und Zeitaufwand. Vermutlich kann sich das Unternehmen nicht zuletzt aufgrund seines umsichtigen Risikomanagements seit einiger Zeit in einer schnelllebigen Branche auf dem Markt behaupten. Als Kontrastfolie dienen andere kleine Biotechnologiefirmen, die alles auf eine Karte setzen, d. h. auf einzelne Wirkstoffe, die in der Hoffnung auf eine Zulassung als Arzneimittel möglichst weit entwickelt werden, einschließlich der nötigen klinischen Studien – was impliziert, dass im Fall eines Scheiterns in der klinischen Phase das Fortbestehen als Unternehmen auf dem Spiel stehen kann. Um dies zu veranschaulichen: Nach dem Misserfolg einer klinischen Studie berichtete ein Onlineportal im Jahr 2012 unter der Überschrift „Agennix: Teurer Fehlschlag“ über die bedrohliche Lage einer – mittler-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

weile als AG liquidierten – Firma, die sich auf Gedeih und Verderb dem Geschick eines Wirkstoffs ausgeliefert hatte:[72]

> Viele Biotech-Unternehmen konzentrieren sich bei der Arzneiforschung auf einen einzigen Wirkstoff. Kommt es dann in der klinischen Entwicklung zu einem Fehlschlag, sind die Folgen dramatisch. Bei der Agennix AG aus Martinsried ist jetzt genau das passiert. Die Entwicklung eines Krebsmedikaments scheiterte in der späten klinischen Entwicklung. Jetzt werden mehr als die Hälfte der Mitarbeiter gehen müssen und Unternehmensstandorte geschlossen.[73]

Das Unternehmen treibt eigene Forschungsprojekte nicht bis zu klinischen Studien voran. Neben Tests der oftmals bereits synthetisch modifizierten Naturstoffe auf ihre Bioaktivität umfassen die angebotenen Leistungen die Optimierung von Wirkstoffkandidaten hinsichtlich einiger metabolischer und toxikologischer Eigenschaften (vgl. X1, 25.10.2015, P566). Optimierung bedeutet u. a., dass versucht wird, Substanzen unter Beibehaltung ihrer Grundstrukturen und erwünschten Wirkungen besser an die Erwartungen von Kunden anzupassen, z. B. im Hinblick auf die erwähnten ADME-Parameter:

> X3: [W]enn die Substanzen was können, da sagt man sich: Okay, man schaut sich diese *Core*-Struktur an […] und sagt sich: Das kuckt man sich ab! Und entwickelt dann von Design her ähnliche Dinge, die aber, sage ich mal, von den Parametern, die sie dann letztendlich für *Drugs* haben müssen, ja, viel besser wären (X3, 10.2.2012, P3).

Darüber hinaus wird versucht, die Wirksamkeit von Substanzen zu verbessern. Dies gilt z. B. dann als gelungen, wenn Verbindungen in geringerer Konzentration wirken oder ihre Aktivitäten selektiver sind, wenn sie also nur an Zielrezeptoren Wirkungen auslösen, nicht an anderen. Ist dieser Entwicklungsstand erreicht, verfüge man, so ein Medizinalchemiker, über

---

72 Ich kann nicht darauf eingehen, inwiefern börsennotierte Firmen in Bezug auf den Umgang mit Erwartungen und Risiken anderen Bedingungen unterliegen als Firmen, die wie das Unternehmen – eine GmbH – nicht permanent den Hoffnungen und Ängsten ihrer Investoren ausgesetzt und darauf angewiesen sind, diese zu antizipieren und zu lenken. Das Unternehmen entwirft unweigerlich Zukunftsszenarien; hinsichtlich der Erwartungen, die im Geschäft mit forschungsintensiven Produkten wirkmächtig werden, unterscheidet es sich gleichwohl von Aktiengesellschaften, die in derselben Branche tätig sind.

73 Siehe http://www.biotechnologie.de/BIO/Navigation/DE/Aktuelles/wirtschaft,did=153888.html (15.4.2015).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

eine „Leitstruktur“, für die es sich lohne, ein Patent anzumelden (vgl. X2, 21.3.2012, P233). Welche Anforderungen erfüllt sein müssen, damit eine Substanz als Leitstruktur gilt, steht nicht eindeutig fest, wie mein Gesprächspartner zu bedenken gab: „‚Leitstruktur‘ ist ein dehnbarer Begriff, in der Akademie wird das oft schon beim ersten Zucken verwendet“ – schon dann, wenn sich in einer Testreihe erste Aktivitäten zeigen (ebd.). Um das Interesse von Kunden aus der Industrie wecken zu können, muss eine Leitstruktur in der Regel aber bereits *in vivo*, d. h. im Tierversuch getestet worden sein; neben ihrer Wirksamkeit sollten Sicherheit und Potenz ebenfalls erwiesen sein (vgl. ebd.).

Wie wird in Forschungsprojekten vorgegangen, nachdem im *Screening* Treffer identifiziert und einige davon ausgewählt wurden? Der erste Schritt besteht darin, zahlreiche leicht variierte Moleküle mit derselben Grundstruktur herzustellen. Ob es sich bei dem *Hit* um einen Naturstoff oder ein Derivat aus einer synthetisierten *library* handelt, ist irrelevant; lediglich der Grad der Ableitung unterscheidet sich. Im Fall einer isolierten Verbindung handelt es sich um eine erste Derivatisierung, in deren Rahmen Molekülfragmente entfernt und hinzugefügt werden. Wenn die Substanz, an der Interesse besteht, einer *library* angehörte, werden Ableitungen einer Ableitung produziert, wie mir ein Synthesechemiker erläuterte:

> I: [S]agen wir, aus einer Reinsubstanz gewinnt man dann die ursprünglichen mehr oder weniger 500 Derivate, und wenn dann eins dieser 500 ein vielversprechender Hit ist, dann stellt man davon wieder eine Reihe von Abwandlungen her?
> X3: Genau! Also es gibt so bestimmte Stellen dann im Molekül, oftmals sehr dankbar, wo man viele Veränderungen machen kann. Und manchmal ist es dann schon schwierig, in so bestimmten Molekülen auch dann abzuändern, zu variieren, weil es dann die Chemie nicht hergibt, aber in der Regel gibt es immer genug Stellen (X3, 10.2.2012, P3).

Zunächst erinnert dies an einen vergleichsweise schlichten, mehrmals wiederholten Multiplikationsprozess – gelingt durch die Derivatisierung eine Verbesserung, werden erneut einige Hundert Varianten abgeleitet. Als Leitmotiv dient folgende Aussage: Es ist „natürlich [umso besser,] je mehr Sachen man hat und getestet werden“ (X3, 10.2.2012, P5). Zu Beginn stehen Standardprozesse zur Herstellung von Derivaten im Vordergrund, doch kommen mehr Reagenzien als bisher zum Einsatz: „[W]enn man dann wirklich einen *Hit* findet daraus, […] der erste Schritt ist, es gibt ja noch mehr Reagenzien, man nimmt dann mehrere Reagenzien, um erst-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

mal zu zeigen: Ja, mit dem geht's noch besser" (X3, 10.2.2012, P3). Die abgeleiteten Verbindungen werden erneut getestet, um zu überprüfen, ob sich darunter welche befinden, die günstigere Eigenschaften aufweisen, also z. B. wirksamer oder selektiver sind oder besser absorbiert werden. Nach und nach wird von routinemäßigen Derivatisierungen zu einer gezielten Bearbeitung übergegangen:

> X3: Und dann fängt man erst an, so bestimmte Stellen zu variieren, also das heißt, ganz einfach gesagt, man schneidet zum Beispiel so ein kleines Fragment raus aus dem Molekül, oder nimmt nur ein Atom weg, nicht? Und dadurch erhält das Molekül total andere Eigenschaften (ebd.).

Vor allem geht es darum, wie sich Wirkungen ändern, wenn Strukturen modifiziert werden, und welche molekularen Mechanismen hierfür verantwortlich sind. Das Ziel ist, „da Struktur-Aktivitätsbeziehungen entsprechend durch Abwandlungen fest[zu]stellen" (X3, 10.2.2012, P5). Mein Gesprächspartner beschrieb diesen Vorgang wie folgt:

> X3: [D]a werden dann viele, viele Derivate gemacht nochmal von dem *Hit*, also der wird dann abgewandelt. […] Man steigert dadurch die Aktivität und so. Das ist also ein sehr, sehr schönes und angenehmes Wechselspiel: Sie stellen eine Verbindung her, die wird getestet, man macht ganze Reihen von Verbindungen, und die Tests zeigen dann also, welche / wenn man jetzt diese Chemikalien in diesen [molekularen] Rest [einbaut], [oder] in diesen Rest, dass da wirklich ein Anstieg der Aktivität ist oder nicht (X3, 10.2.2012, P3).

Läuft alles wie erwünscht, kristallisiert sich im Laufe der Zeit ein einzelner Wirkstoffkandidat heraus, der bearbeitet wird, bis ein Entwicklungsstand erreicht ist, der einen Verkauf oder eine Auslizenzierung aussichtsreich erscheinen lässt. Der synthesechemische Aufwand wächst während der Optimierung; die erforderlichen Abwandlungen betreffen zunehmend minimale Details im molekularen Aufbau von Wirkstoffen und beschränken sich nicht mehr auf routinemäßige Veränderungen. Zudem sind Testresultate in fortgeschrittenen Phasen oft schwer zu interpretieren, da subtile Differenzen in Aktivitätsmustern oder hinsichtlich physikochemischer Eigenschaften im Vordergrund stehen.

Abstrakter gesehen basieren Forschungsprojekte auf einer charakteristischen Abfolge von Auffächerungs- und Reduktionsprozessen: Wiederholt geht es darum, Diversität zu gewinnen bzw. zu generieren, zahlreiche Varianten zu screenen und sich für einige davon zu entscheiden. Von dieser

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Auswahl ausgehend werden erneut Derivate abgeleitet, getestet und selektiert, in der Hoffnung, auf diese Weise dem anvisierten Ziel näherzukommen. Doch gelingt es trotz aller Bemühungen nicht immer, Treffer aus einer ersten *Screening*-Kampagne zu verbessern. *Ein* mögliches Ergebnis medizinalchemischer Optimierung kann sein, dass ein Naturstoff in der Form, wie er ursprünglich isoliert wurde, die beste aller getesteten Verbindungen ist. Dies steht einem Verkauf nicht zwangsläufig im Wege, schließlich enthalten zahlreiche Arzneimittel unmodifizierte Naturstoffe. Ferner bieten Testresultate auch in diesem Fall Einblick in Wirkmechanismen, indem sie zeigen, welche Abwandlungen *keine* Verbesserungen darstellen. Unabhängig vom Endergebnis der Bearbeitung lautet das einzige allgemeingültige Fernziel, an den Erlösen von Kunden beteiligt zu sein, falls es diesen gelingt, Medikamente zu vermarkten, die auf Leitstrukturen des Unternehmens zurückgehen.

Die Strategie, neben dem Substanzverkauf und dem Dienstleistungsgeschäft gelegentlich so riskante wie potenziell lukrative Forschungsprojekte anzugehen und die erforderlichen Investitionen aus den laufenden Einnahmen zu bestreiten, verfolgt das Unternehmen erst seit wenigen Jahren. Der Forschungsbereich ist noch „relativ klein und das ist am Wachsen“, wie ein Mitarbeiter betonte (ebd.). Bisher ist nicht abzusehen, ob sich diese Vorgehensweise langfristig auszahlt. Als ich zu Beginn eines Gesprächs – einige Monate, nachdem ich zuletzt in dem Unternehmen gewesen war – die Frage stellte, wie das Geschäft gerade laufe, erhielt ich so die folgende trockene Antwort: „Ja, wie es halt in den letzten zehn, ja bald 20 Jahren hier schon immer ist: Es geht eben so ein bisschen auf und ab“ (X1, 11.1.2013, P43). Aufschlussreich war die Begründung für diese Einschätzung:

> X1: Wir haben jetzt halt, naja, zwei, drei Substanzen […], wo wir halt bestimmte Ergebnisse dazu haben, Aktivitäten dazu haben, die jetzt so weit bearbeitet sind, wie wir das machen wollen. Und da haben wir jetzt halt gezielte Bemühungen unternommen, die jetzt wirklich zu verkaufen und da halt Kapital draus zu schlagen, was wir jetzt in die Forschung da reingesteckt haben. Da wird sich in den nächsten 12 Monaten schon zeigen, ob das / wie tragfähig das ganze Konzept ist, dass wir eben mit unserem Dienstleistungsgeschäft auch eigene Forschung finanzieren wollen daraus dann.
> I: Ist halt ein bisschen riskanter, nehme ich an? Ihr steckt mehr rein und könnt mehr raus bekommen /

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: Ja, genau. Wir stecken deutlich mehr rein, aber hoffen eben auch, deutlich mehr rauszukriegen. Und das ist eben die Frage, ob das, was wir reinstecken können, ob das reicht!
> I: Ach so, ob das reicht, signifikant mehr zu bekommen als für reine Rohmaterialien?
> X1: Ja, genau, ja. Also es wird schon signifikant mehr sein, aber ob wir eben die doch Hunderttausende, die wir da über die Monate schon reinstecken, ob wir die dann eben auch rauskriegen und ob sich das dann schließlich rentiert (ebd.).

In späteren Interviews fielen ähnliche Aussagen, an der Gesamtkonstellation hat sich wenig geändert: Es dauert lange, bis man von einem erfolgreichen Abschluss von Forschungsprojekten sprechen kann – nicht nur, weil die Optimierung von Wirkstoffen Zeit in Anspruch nimmt, sondern auch, weil Verhandlungen mit Kunden langwierig sind. Wenn eine Beteiligung an künftigen Erlösen der Kunden vereinbart wird, ist noch mehr Geduld erforderlich; etwaige Zahlungen fallen dann erst später an. Ob sich die eigenständige Forschung lohnt, ist folglich nur mit Verzögerung erkennbar. Bislang scheint der Geschäftsbereich zumindest gut genug zu laufen, dass damit keine Verluste angehäuft werden. Bezüglich einiger Wirkstoffkandidaten wurden seit Längerem Gespräche mit Interessenten geführt, wobei die Verhandlungen unterschiedlich weit waren; einige standen offenbar kurz vor dem Abschluss, wie mir versichert wurde (vgl. X1, 14.3.2016, P568).

Große Hoffnungen setzte das Unternehmen insbesondere auf eine weit „fortgeschrittene Leitstruktur", an der es alle Rechte hielt (X1, 13.1.2014, P553). Der Wirkstoff war bereits einige Jahre lang optimiert geworden; sogar *In-vivo*-Studien hatten schon stattgefunden. Ein fester Kandidat für klinische Studien durch künftige Kunden war die Leitstruktur aber nicht, weshalb nicht abzusehen war, ob sich die Ausgaben für dieses Forschungsprojekt letztlich bezahlt machen würden. Ein im *Discovery*-Bereich tätiger Medizinalchemiker unterstrich daher die Notwendigkeit, zwischen Dienstleistungsgeschäft und Forschung abzuwägen. Man könne es sich nicht leisten, allzu viele isolierte Verbindungen vorübergehend aus dem Verkauf herauszuhalten, um diese selbst zu untersuchen. „Wir brauchen das Geld", das der Substanzverkauf erwirtschafte, betonte er, da sich nur über diese Einkünfte interne Projekte finanzieren ließen (X2, 21.3.2012, P226). Insgesamt habe das Unternehmen für die eigenständige Forschung bisher mehr ausgegeben als es eingenommen habe. Zugleich werde dadurch Expertise in der Medizinalchemie und der Wirkstoffentwicklung aufgebaut – eine „Investition in die Zukunft" (ebd.). Die damit verbundene Zukunftsorien-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

tierung ist spekulativer als in Geschäftsbereichen, die für kontinuierliche Einnahmen sorgen; der Zeithorizont ist zwangsläufig vage und langfristig. Hinzu kommt, dass in der Forschung eine enorme Frustrationstoleranz gefragt ist. Ein gewisses Auf und Ab bleibe unvermeidbar, wie mein Gesprächspartner unter Bezug auf das Wetter erläuterte: An diesem Tag seien seine Experimente so enttäuschend verlaufen, wie es das Wetter an diesem grauen, kühlen Tag mit Nieselregen war (vgl. ebd.).

Im Normalfall stehen auch die Naturstoffe, die eigenständig weiterentwickelt werden, im Online-Katalog. Um Wirkstoffe zu erforschen, ist es – im Gegensatz zur obigen Aussage eines Mitarbeiters – nicht nötig, Verbindungen zurückzuhalten. *Welche* Substanzen bearbeitet werden, wird jedoch geheim gehalten und erst in weit fortgeschrittenen Verhandlungen offengelegt (siehe Abschnitt 4.2). Derivate, die zur Optimierung von Wirkstoffen hergestellt werden, stehen Kunden zunächst auch nicht zur Verfügung. Die einzigen isolierten Substanzen, die aus dem Verkauf herausgehalten werden, sind strukturell einzigartige Verbindungen, intern ‚Nuggets‘ genannt (siehe Abschnitt 3.1.1). Mit nur einigen Hundert gibt es allerdings zu wenige dieser Raritäten, um ausschließlich auf dieser Grundlage *Screening*-Kampagnen durchzuführen. Die Nuggets sind eher ein „Trumpf in der Hinterhand“ (X1, 11.6.2015, P565), wenn für Projekte neue Molekülstrukturen gefragt sind. Insbesondere sind sie aber für die Außendarstellung der Diversität von Sammlungen hilfreich; dementsprechend dienen sie „eher als Marketingtool als als Startpunkt für eigene Forschung“ (X1, 30.5.2015, P564). Da fast alle Verbindungen, die das Unternehmen beforscht, zugleich ohne weitere Restriktionen verkauft werden, tritt es unweigerlich in einen Wettbewerb mit Kunden: Andere Firmen können die angebotenen Naturstoffe ebenso erforschen. Falls ein Kunde aus einer Verbindung, die das Unternehmen selbst bearbeitet, schneller einen Wirkstoff entwickelt, hat es das Nachsehen. Eigene Forschungsprojekte basieren nicht auf exklusivem Zugang zu Substanzen:

> X1: Wir nutzen für eigenständige Forschungsprojekte nicht nur die Verbindungen, die wir nicht verkaufen, sondern alle Verbindungen von uns. Wir stellen uns damit dem Wettbewerb mit unseren Kunden und nutzen normalerweise keinen „Vorsprung“ mit Substanzen, die wir anderen nicht zur Verfügung stellen. Genau wie [bei] unsere[n] Kunden muss die Innovation durch das *Screening*-System kommen und nicht durch die Substanzen (ebd.).

Vertrauen auf eigene Stärken, also auf Kompetenzen darin, aussichtsreiche Naturstoffe zu identifizieren und zu optimieren, ist somit unverzichtbar.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Doch gilt es, äußerst behutsam zu kommunizieren, dass die zum Verkauf stehenden Substanzen überhaupt auf eigene Initiative getestet werden. Es darf keinesfalls der – *de facto* unzutreffende – Verdacht aufkommen, dass nur diejenigen Verbindungen angeboten werden, die im internen *Screening* durchfallen. Wäre dies der Fall, „würden wir ja nur die Nieten verkaufen", wie mein Gesprächspartner unterstrich (X1, 11.6.2015, P565). Da das Unternehmen nur auf wenige Wirkungen testet, wären es zwar nicht in jeglicher Hinsicht Nieten; in anderen Testverfahren könnten vermeintliche Nieten durchaus Aktivitäten zeigen. Dennoch könnte bei Kunden der unvorteilhafte Eindruck entstehen, dass sie nur die Wahl unter den weniger attraktiven Verbindungen haben, die für interne Projekte nicht interessant genug waren. Aus diesem Grund erwähnen viele Substanzanbieter kaum, dass sie selbst Testreihen durchführen (vgl. ebd.). Die Außendarstellung der eigenen Forschung stellt einen kommunikativen Drahtseilakt dar: Einerseits müssen die Fähigkeiten bei der Wirkstoffentdeckung und -optimierung kommuniziert werden. Andererseits sollte nicht im Vordergrund stehen, dass dieselben Substanzen, die Kunden angeboten werden, auch verwendet werden, um ebendiese Fähigkeiten zu entwickeln und unter Beweis zu stellen.

So, wie das Unternehmen nicht alle Karten auf einmal auf den Tisch legt und die Strukturen, die es bearbeitet, Geschäftspartnern nicht früher als nötig bekannt gibt, gilt dies auch in umgekehrter Richtung: Sind Wirkstoffe im Auftrag anderer Firmen zu optimieren, verfügt das Unternehmen oft nur über partielle Kenntnisse zu deren Aktivitäten. Auftraggeber teilen meist nicht mit, auf welche therapeutischen Ziele sie hinarbeiten; zunächst fordern sie lediglich, wie ein Mitarbeiter aus der Syntheseabteilung berichtete: „Macht uns erstmal daraus schöne, neue Verbindungen" (X3, 10.2.2012, P5)! Wofür diese Substanzen verwendet werden sollen, behalten Auftraggeber für sich. Ähnlich verhält es sich, wenn größere Nachbestellungen eingehen; dies kann bedeuten, dass unter den gelieferten Naturstoffen oder Derivaten ein Treffer war: „Also, das ist immer ein Zeichen, dass mit der Substanz irgendwas Positives gefunden wurde, aber wir wussten bisher nie / also die haben uns natürlich nie gesagt, worauf sie arbeiten, wofür das gut ist, und so weiter" (X3, 10.2.2012, P3). Will man mehr, als Aufträge auszuführen, deren Ziele so nebulös bleiben wie ihre Endresultate und die häufig keine Beteiligung an künftigen Erlösen vorsehen, bleibt nur, Wirkstoffe in Eigenregie zu identifizieren und zu optimieren:

> X3: [M]an kann aus diesem Dilemma nur rauskommen, indem man dann praktisch diese Tests selber macht. Und das hat sich langsam gut entwickelt. […] Und das ist das, was wir eigentlich immer wollen. […]

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> Und, wie gesagt, die [Substanzen], die zur [internen] Weiterentwicklung gehen, [das] ist eben *discovery*, wo wir dem Kunden erstmal gar nix geben (ebd.).

Eigene Projekte sind so kostspielig wie arbeitsintensiv; daher werden sie in geringer Anzahl und nach sorgfältiger Überlegung in Angriff genommen. Allerdings haben sie den Vorzug, dass das Unternehmen zunächst alle Rechte selbst hält und die Kontrolle über die weitere Nutzung von Materialien und Daten hat. Es muss sich nicht mehr oder weniger fremdgesteuert mit partiellen Informationen zu Substanzen zufriedengeben und kann eigenmächtig entscheiden, wie weit es Wirkstoffe entwickelt.

Die Bandbreite der Tätigkeiten, die als Forschung bezeichnet werden, reicht also von Auftragsarbeiten über Kooperationsvorhaben bis zu eigenen Projekten. Bislang optimieren viele Kunden ihre Substanzen selbst, so ein leitender Mitarbeiter, doch „würden wir das gern machen“ (X1, 16.1.2015, P563). Erfolgreiche Schritte bei der medizinalchemischen Bearbeitung eines Wirkstoffkandidaten entsprechen schließlich solchen auf der Wertschöpfungskette: Je weiter eine Verbindung entwickelt worden ist, desto teurer kann sie angeboten werden. Gemessen an der Gesamtzeit, die der Weg von einem *Hit* im *Screening* zu einem neuen Arzneimittel in Anspruch nimmt, befinden sich freilich *alle* Forschungsprojekte des Unternehmens in der Frühphase. Bevor klinische Studien möglich sind, werden Leitstrukturen weiter optimiert und *in vitro* sowie in Tierversuchen ausführlich untersucht. Wie hoch die Chancen sind, ein Produkt auf den Markt zu bringen, lässt sich bei frühen präklinischen Wirkstoffkandidaten kaum abschätzen. Aus Sicht von Kunden ist dies gleichbedeutend mit größerer Ungewissheit und unkalkulierbaren Risiken. Folglich verhandelt das Unternehmen mit Interessenten nicht nur über Preise und die Beteiligung an Einkünften, sondern auch darüber, ob es bereit ist, selbst weiter zu forschen. In einer E-Mail erläuterte dies der Leiter des Forschungsbereichs wie folgt:

> X1: Die Forderung, auf eigene Kosten weiter zu machen, kommt übrigens von jedem Interessenten, da wir mit unserem Angebot noch in einer frühen Phase der Entwicklung sind. Dadurch ist es für den Kunden zwar relativ billig zu haben (einige Mios [Millionen]), aber das Risiko ist natürlich auch größer als bei schon fortgeschritteneren Entwicklungskandidaten (X1, 16.3.2016, P569).

Welcher Geschäftspartner welche Aufgaben und damit auch Risiken übernimmt, spiegelt sich im Erlös wider, der erzielt werden kann; alle Beteiligten streben dabei möglichst hohe Einnahmen an, wollen aber übermäßige

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Risiken vermeiden. Weitere Entwicklungsschritte zu übernehmen, bietet Aussichten auf höhere Einkünfte; zugleich wachsen die damit einhergehenden Risiken. Die Konsequenzen eines Misserfolgs werden schwerwiegender, je später man scheitert, je mehr man also bereits investiert hat. Daher gilt es abzuwägen, welche Schritte noch auf eigene Kosten durchgeführt werden und welche nicht. Für das Unternehmen heißt dies: Bevor ein angebotener Wirkstoffkandidat an Menschen getestet werden kann, laufen, so mein Gesprächspartner „noch weitere Optimierungen, die erforderlich sind, die wir eventuell auch im Auftrag von unserem Kunden dann machen können" (X1, 11.1.2013, P43). Über die medizinalchemische Optimierung hinauszugehen, betrachtete er jedoch als zu kostspielig und riskant: „Aber das ist eben das, was wir uns jetzt nicht weiter leisten wollen, diese Entwicklung von der sogenannten Leitstruktur zum klinischen Kandidaten" (ebd.). Ein Medizinalchemiker des Unternehmens bezeichnete den Endpunkt interner Forschungsprojekte treffend als „präklinische Anentwicklung" (X2, 21.3.2012, P223).

Angesichts dieser Risiken und Chancen sind für die Entscheidung, *welche* Forschungsprojekte verfolgt werden, diverse Kriterien ausschlaggebend. Neben der Bioaktivität von Verbindungen spielt die Konkurrenzsituation für Indikationen eine Rolle, mitunter auch die Zugänglichkeit von Rohmaterialien. Im Folgenden geht es insbesondere um die Frage, wie und auf welche Wirkungen getestet wird. Denn was bisher ohne weitere Präzisierung als „Bioaktivität" bezeichnet wurde, gibt es in dieser Allgemeinheit nicht. Stets handelt es sich um *spezifische* Aktivitäten, die Substanzen in einem *Assay* zeigen können – getestet werden Wirkungen an konkreten Targets. Die Bioaktivität einer Verbindung ist nur so weit bekannt, wie sie bisher untersucht worden ist; das Wissen hierzu bleibt partiell und vorläufig: Mehr Tests sind immer möglich, andere Tests ebenso. Erschöpfend untersucht sind, wenn überhaupt, nur Wirkstoffe, die seit Jahrzehnten in vielen Bibliotheken großer Firmen vertreten sind; und selbst in diesem Fall können neue Testverfahren für altbekannte Indikationen bzw. Wirkstoffe zu Überraschungen führen.[74] Hinzu kommt, dass Testergebnisse typischerweise als Geschäftsgeheimnisse behandelt werden; stellt eine Firma bestimmte Aktivitäten fest, ist dies der Konkurrenz oftmals nicht bekannt. Wissen über Bioaktivitäten kann auch in dem Sinne partiell sein, dass Ergebnisse von Testreihen nur intern zugänglich sind und gerade

74 Einen Überblick hierzu bietet ein Artikel mit dem Titel „Drug Repurposing: Far Beyond New Targets for Old Drugs" (vgl. Oprea und Mestres 2012).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

nicht – z. B. über von Veröffentlichungen oder Datenbanken – öffentlich in Zirkulation gebracht werden.

Das Unternehmen führt nur selten *Screening*-Kampagnen durch. Die ermittelten Erkenntnisse bleiben auch aus diesem Grund partiell; eine erschöpfende Untersuchung der eigenen Sammlung liegt in weiter Ferne. Die Entscheidung, für welche Indikationen man wie testet, ist vor diesem Hintergrund umso wichtiger. Ein Medizinalchemiker bezog sich im Gespräch über die eigenen Forschungsschwerpunkte zunächst auf die allgemeine Konkurrenzsituation in der Pharmaindustrie, die er als „hartes Geschäft“ (X2, 21.3.2012, P225) beschrieb: Die großen Konzerne seien bemüht, die Preise zu drücken, direkt als Käufer von Wirkstoffen wie auch indirekt durch den Versuch, sich gegenseitig zu unterbieten. Da kleine Firmen über Mengen und Preise nicht mit *Big Pharma* konkurrieren könnten, bleibe nur, auf „spezialisiertere Sachen“ zu setzen, die „mehr Manpower“ erforderten. Damit meinte er die verwendeten Tests wie auch die Indikationen: Beim *Screening* kämen meist andere *Assays* als in großen Firmen zum Einsatz, oftmals proprietäre Tests, die von spezialisierten Anbietern erworben werden; für einfachere *Assays* würden oft Drittfirmen beauftragt. Getestet werde vor allem auf wenig beforschte Indikationen. Darunter seien einige *orphan diseases*, also besonders seltene Krankheiten, sowie *neglected diseases*, also Krankheiten, die häufig und gravierend sein können, meist aber wenig profitträchtig sind, z. B. in Drittweltländern verbreitete Infektionskrankheiten (vgl. ebd.). In einer Übersichtsarbeit in der Fachzeitschrift *The Lancet Global Health* finden sich Zahlen, welche die Vernachlässigung mancher Krankheiten in der Arzneimittelforschung eindrücklich veranschaulichen:

> Of the 850 new therapeutic products registered in 2000–11, 37 (4 %) were indicated for neglected diseases [...]. Only four new chemical entities were approved for neglected diseases (three for malaria, one for diarrhoeal disease), accounting for 1 % of the 336 new chemical entities approved during the study period. Of 148445 clinical trials registered in Dec 31, 2011, only 2016 (1 %) were for neglected diseases (Pedrique u. a. 2013: 371).

Aus Sicht großer Pharmafirmen ist die strategische Entscheidung, fast ausschließlich zu kommerziell attraktiven Krankheitsbildern zu forschen, indes so folgerichtig wie unvermeidbar (siehe Abschnitt 2.2).

Für interne Forschungsprojekte impliziert dies zweierlei: Einerseits ist es unumgänglich, sich vor dem *Screening* zu vergewissern, welches Marktpotenzial Indikationen haben; Wirkstoffe müssen nicht nur bioaktiv sein, sie

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

müssen verkauft werden. Andererseits eröffnen sich Nischen, die *Big Pharma* freilässt, da sie nicht ausreichend profitträchtig erscheinen – sei es, weil die Marktlücke zu klein ist, sei es, weil die Patientenpopulation zu arm ist. Wenn in der Forschung durch Nischenanbieter weniger profitträchtige, kleinere Indikationen im Vordergrund stehen, liegt dies somit nicht unbedingt an edlen Motiven, die das Wohl von PatientInnen gegenüber der eigenen Rendite privilegieren. Mindestens ebenso bedeutsam ist die Absicht, sich von den Schwerpunkten großer Firmen abzugrenzen und dieser direkten Konkurrenz aus dem Weg zu gehen. Zudem sind die Ausgaben für die Schritte, auf die sich das Unternehmen in der eigenständigen Forschung beschränkt, niedriger als die von Konkurrenten, die Medikamente selbst auf den Markt zu bringen versuchen und hierfür klinische Studien durchführen. Indem das Unternehmen bezüglich des anvisierten Endpunkts der Entwicklung weniger Risiken eingeht, ist es in der Lage, in anderer Hinsicht größere Risiken auf sich zu nehmen und z. B. Naturstoffe mit komplexer Molekülstruktur zu bearbeiten oder auf Nischenindikationen zu fokussieren. Die Lücke, welche zwischen der ergebnisoffenen Bereitstellung isolierter Naturstoffe im Substanzverkauf und der engen Fokussierung auf wenige hoch profitable Marktsegmente in der Forschung durch *Big Pharma* klafft, bietet Handlungsspielräume für eigenständige Projekte.

Wie viele kleine Firmen kann es sich das Unternehmen nur leisten, wenige Wirkstoffe auf einmal zu bearbeiten. Daher gibt es im Normalfall keinen Grund, aus Portfoliogründen regelmäßig einzelne Vorhaben zu stoppen. Ein Nebeneffekt hiervon ist, dass die Geschäftsführung, wenn mein Eindruck nicht täuschte, mit den Zielen und Ergebnissen aller Projekte vertraut ist und diese eng mit den Zuständigen abstimmt. Der Umfang der Forschungstätigkeiten bleibt beinahe wortwörtlich überschaubar. Teils geht dies auf banale Umstände zurück: Personal aller Hierarchiestufen und Aufgabenbereiche begegnet sich in dem vierstöckigen Gebäude im Arbeitsalltag häufig – auf dem Gang, im Treppenhaus oder in Laboratorien, Aufenthaltsräumen und Büros, die meist Platz für zwei bis drei Personen bieten. Es gibt also ausreichend Gelegenheiten, um sich über den Fortschritt einzelner Projekte auszutauschen. Zudem ist der Geschäftsführer, ein promovierter Chemiker, wohl auch wegen seines wissenschaftlichen Hintergrunds gut über die meisten Projekte informiert. Diesen Eindruck hatte ich bereits nach einem meiner ersten Besuche vor Ort (Feldnotizen zu Gespräch mit X1 und X8, 15.8.2011, P194); meine frühe Einschätzung fand anschließend Bestätigung durch veröffentlichte Interviews sowie Artikel in Fachzeitschriften, in denen er sich zu inhaltlichen und strategischen Detailfragen interner Entwicklungsvorhaben äußerte. Daraus folgt keines-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

wegs, dass alle MitarbeiterInnen gleiche Mitspracherechte hätten oder überhaupt im selben Maße Interesse für Zusammenhänge über ihre eher routinemäßigen Aufgaben hinaus zeigten. Die Sicht einzelner ForscherInnen auf Fortschritte wie auch Hindernisse in ihren Vorhaben kann seitens der Geschäftsführung indes genauer berücksichtigt werden, als es in großen Konzernen möglich ist. Insofern sind die firmeninternen Hierarchien auf eine für spezialisierte Nischenfirmen nicht untypische Weise flacher. Bisweilen zeigt sich dies in Gesprächen mit Kunden – Verzögerungen aufgrund von Bedenken höherer Managementebenen gebe es fast nur auf Seiten der Verhandlungspartner, wie der Leiter der Forschungsabteilung versicherte:

> X1: [D]a sind wir uns eigentlich immer einig, das funktioniert! […] [M]an kriegt das schon manchmal mit, dass die Gegenseite, die praktisch inhaltlich an dem Projekt interessiert ist, dass die sich schon drüber ärgert, wie lange das dauert, bis so ein Vertrag dann unter Dach und Fach ist. Und das liegt meistens an deren Abteilung, weniger an uns (X1, 11.1.2013, P43).

Angesichts der aus der Abgrenzung von *Big Pharma* resultierenden Nischenstellung ist es folgerichtig, dass für die eigene Forschung schwierige und seltene Targets im Vordergrund stehen, darunter vor allem solche, bei denen synthetische Wirkstoffe, die nicht von Naturstoffen abgeleitet sind, bislang nicht zum Erfolg geführt haben (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Die Auswahl von Targets beruht auf der Erfahrung einzelner MitarbeiterInnen und einer kontinuierlichen Auswertung der Fachliteratur:

> X1: [W]ir haben […] zwei Biologen, die da eine gewisse Erfahrung haben, die da interessante Targets im Auge haben, naja, vor allem auf Literaturbasis. Schwerpunkt sind da halt bei uns die Indikationen *Cancer* und, na, etwas noch Diabetes (X1, 2.2.2012, P39).

Die genannten Indikationen sind nicht *per se* selten – dies trifft weder auf Diabetes noch auf Krebs zu. Doch gibt es unter Sammelbegriffen wie Krebs viele weniger häufige Tumorerkrankungen, auch solche, für die kaum therapeutische Optionen verfügbar sind:

> [S]ome therapeutic areas are very neglected and provide opportunities to smaller companies. Oncology is a fragmented area where Big Pharma works on general pathway-based drugs that may work in many cancers, for example, Iressa (gefitinib) from Astra-Zeneca, an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor for solid tumors, or in large cancer forms such as prostate or breast, whereas Biotech works

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

on smaller more rare cancers preferably and uses biologicals most often (Bartfai und Lees 2006: 235).

Was die Autoren mit Blick auf Biotechnologiefirmen festhalten, gilt für sämtliche Anbieter, die auf Nischenindikationen fokussieren. Diese erlauben, sich innerhalb weiter Indikationen, für die die Konkurrenz schärfer wäre, auf – um einen oben zitierten Ausdruck zu bemühen – „spezialisiertere Sachen" zu konzentrieren. Das schließt die ergänzende Behandlung möglicher Krankheitsfolgen ein. Ein Beispiel hierfür bietet ein Projekt, an dem der erwähnte Medizinalchemiker forschte: Die Absicht war, einen Wirkstoff für eine Salbe zu optimieren, die gegen eine Sekundärmetastasierung bei Melanomen eingesetzt werden sollte. Darin sah er nicht nur ein Zusatztherapeutikum von großer medizinischer Relevanz, sondern auch eine Gelegenheit für ein Nischenprodukt (vgl. X2, 21.3.2012, P225). Sein Selbstbild in dieser Rolle war aufschlussreich: In der Bezeichnung der Medizinalchemie als „Königsdisziplin der Biochemie" schienen sich Hoffnungen auf therapeutische Durchbrüche und solche auf kommerziellen Erfolg zu überlagern (X2, 21.3.2012, P226).

Dementsprechend erfordert die Auswahl von Targets auch Marktstudien, um geeignete Nischen ausmachen zu können. Ähnlich verhält es sich, wenn die Entscheidung ansteht, welche Wirkstoffe optimiert werden: Neben den Aktivitäten, die Verbindungen beim *Screening* zeigten, gilt es die Patentlandschaft zu beachten. Man müsse sichergehen, dass in einer bestimmten Substanzklasse „nicht schon alles zupatentiert ist" (X2, 21.3.2012, P224). Sind bereits viele ähnliche Molekülstrukturen patentiert, habe man nur eingeschränkte Möglichkeiten, selbst ein Patent auf eine weitere Leitstruktur in derselben Substanzklasse anzumelden, und es bleibe wenig Raum für Patente auf Abwandlungen, die im Laufe der weiteren Entwicklung hergestellt werden. Für Kunden ist dies tendenziell unattraktiv; die Ausrichtung eigenständiger Projekte wird daher auch durch Patente seitens Dritter geprägt. Die Arzneimittelforschung ist, wie oben angesprochen, ein „hartes Geschäft": Eine scharfe Konkurrenz prägt alle Phasen eigenständiger *Discovery*-Projekte, von der Auswahl geeigneter Indikationen bis zu Verkaufsverhandlungen.

Es überrascht daher nicht, dass die nötigen Ausgaben ein entscheidender Faktor für den Umfang und die Ausrichtung von Forschungsprojekten sind. Schon die Tests sind relativ kostspielig; ein einzelner Testpunkt auf den gebräuchlichen 12-er bis 96-er Mikrotiter-Platten kostet je nach verwendetem *Assay* zwischen 0,50€ und 50€ (vgl. ebd.). Mehr zu testen kostet also mehr. Dies gilt für die Anzahl der untersuchten Verbindungen wie auch für die eingesetzten Tests. Hinzu kommt, dass beim *Screening* Sub-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

stanz verbraucht wird. Ein erster Durchgang erfordert lediglich einige µg pro Testpunkt, bei weiteren Testreihen wächst der Bedarf aber rasant an. Es wird zwar versucht, besonders wertvolle oder rare Naturstoffe nicht komplett aufzubrauchen; ganz ohne Verbrauch ist aber kein *Screening* möglich (vgl. ebd.). Da der Substanzverkauf für einen Großteil der laufenden Einnahmen sorgt, ist klar, dass die teils schwer ersetzbaren Naturstoffe nicht uneingeschränkt für *Screening*-Kampagnen zur Verfügung stehen; auch deshalb kann die Anzahl der Testreihen nicht beliebig gesteigert werden. Der Hauptgrund hierfür ist freilich, dass Forschungsprojekte schlicht und einfach teuer sind. Dies liegt neben den Kosten für Tests und Substanzen in erster Linie daran, dass es lange dauert, Wirkstoffe zu optimieren – der Arbeitsaufwand sei dermaßen groß, dass die eigene Forschung von MitarbeiterInnen manchmal als „Geldverbrennen“ bezeichnet werde (ebd.). Tests finden folglich nur in einem Umfang statt, der langfristig vertretbar scheint; denn Aktivitäten festzustellen und anschließend nicht weiterzuverfolgen, wäre erst recht Zeitverschwendung, so ein leitender Mitarbeiter (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Wenn schon, müsse man richtig forschen – zeigen Verbindungen interessante Wirkungen, gelte es, diese sicher zu identifizieren und Struktur-Aktivitätsbeziehungen zu ermitteln, damit es sich lohne, ein Patent anzumelden (vgl. ebd.).

Welcher Umfang an Testreihen machbar ist, hängt ferner davon ab, wie groß die Bibliothek einer Firma ist. Pharmakonzerne, deren Sammlungen mehrere Millionen verschiedener Substanzen enthalten, haben andere Möglichkeiten und Ansprüche als ein kleiner Naturstoffanbieter. Was jeweils als Hochdurchsatz gilt, ist stark kontextabhängig:

> X1: Naja, was man unter *High-Throughput* versteht, ist halt immer ein Unterschied, je nachdem, in welchem Umfeld man lebt. Also, Pharmafirmen finden halt *High-Throughput-Screening* wirklich *High-Throughput*, wenn sie auch innerhalb von einer Woche eine halbe Million Substanzen testen können. Und wenn wir selber bei uns *Screening* machen, dann nennen wir das manchmal auch schon *High-Throughput* oder *Medium-Throughput-Screening*, wenn wir dann, naja, in einem Vierteljahr 5000 Substanzen bearbeitet kriegen (lacht)! […] Wir machen es halt, äh, naja, sehr reduziert. Also wenn wir *Assays* machen, dann sind 10000 Substanzen im Vierteljahr zu testen / ist dann schon viel (X1, 2.2.2012, P39).

Unabhängig davon, in welchem Umfang gescreent wird, können zwei verschiedene Arten von Testverfahren zum Einsatz kommen – biochemische

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

oder zelluläre *Assays*. Ein Mitarbeiter erläuterte mir den Unterschied per E-Mail folgendermaßen:

> X1: Für zelluläre Assays setzt man Zellkulturen (also kultivierte, lebende Zellen, i.a. unsterbliche Krebszellen) ein, für biochemische Assays z.B. isolierte Enzyme, die eine ganz bestimmte biochemische Reaktion katalysieren. Zellen sind einem ganzen lebenden Organismus viel näher, da dort viele Reaktionen parallel ablaufen, die sich gegenseitig beeinflussen (X1, 14.3.2016, P568).

Die beiden Methoden bieten unterschiedliche Einblicke: „Biochemische Assays geben häufig eindeutigere Ergebnisse und zeigen, wo und wie man eine Verbindung weiter optimieren muss" (ebd.), da sie Erkenntnisse zu den für Aktivitäten verantwortlichen Wirkmechanismen liefern können. Daher setzte man „[e]ine Zeit lang […] ausschließlich auf biochemische Assays für das Primärscreening" (X1, 16.3.2016, P569). Tests in ganzen Zellen haben andere Vorzüge:

> X1: Celluläre Assays haben aber z.B. den Vorteil, dass man auch Verbindungen findet, die über bisher nicht bekannte Wirkungsmechanismen wirken. Daher geht heute der Trend mehr zu cellulären bzw. phänomenologischen Assays, also Assays, mit denen man ein Phänomen beobachtet. Das Phänomen kann das Absterben einer Krebszelle sein, aber auch die Beobachtung, dass die Nematode *C. elegans* doppelt so lange lebt, wenn sie eine bestimmte Substanz ins Futter bekommt (ebd.).

Letztlich ergänzen sich biochemische und zelluläre *Assays*. Oft werden beide Verfahren nacheinander durchgeführt, je nach Fragestellung und Vorkenntnissen in einer bestimmten Reihenfolge. Tests in ganzen Zellen werden vorgezogen, wenn zunächst eine allgemein definierte Aktivität im Vordergrund steht und die Wirkungsweise unbekannt oder vorerst irrelevant ist, wie im folgenden hypothetischen Szenario:

> X1: Ich suche eine Substanz, die Krebszellen abtötet – wie sie das macht, ist erst einmal egal. In dem Fall macht man zuerst einen zellulären Assay und schaut sich im zweiten Schritt die Substanzen, die die Krebszellen abtöten, mit mehreren biochemischen Assays an, um herauszufinden, wie sie das machen (X1, 14.3.2016, P568).

Biochemische Verfahren kommen dann zuerst zum Einsatz, wenn der Mechanismus, der beeinflusst werden soll, bereits feststeht, wenn also z. B. die krankheitsrelevante Wirkung eines Enzyms bekannt ist: „Verbindung A

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

wird mit einem Enzym X zu Produkt B umgesetzt. Produkt B ist schlecht für den Körper. Also suche ich eine Verbindung Z, die die Reaktion von A zu B unterbindet, indem sie das Enzym X hemmt. B wird nicht dann mehr produziert – alles prima“ (ebd.). In diesem Fall ist es allerdings unumgänglich, die im biochemischen *Assay* identifizierten Substanzen anschließend in lebenden Zellen zu testen. Schließlich laufen dort simultan diverse Stoffwechselvorgänge ab, die interferieren können:

> X1: Schritt 2 – der celluläre Assay: In meiner Zelle läuft neben vielen anderen Reaktionen auch die Umsetzung von A mit Enzym X zu B ab. Ich gebe jetzt den im biochemischen Assay gefundenen Inhibitor Z dazu, der dafür sorgen soll, dass die Reaktion von A zu B unterbunden wird. Fall 1: Es klappt und B wird nicht mehr gebildet – alles prima. Fall 2: B wird noch gebildet! Wie kann das sein? Eine Möglichkeit ist, dass die Substanz Z, die ich zu dem Zellkulturmedium gegeben habe, nicht in die Zelle aufgenommen wird und daher nicht das Enzym X blockieren kann und dementsprechend nicht wirkt (ebd.).

Für die Interpretation der Ergebnisse zellulärer Tests sind wiederum biochemische *Assays* nötig. Andernfalls könnte man nicht herausfinden, „ob die fehlende Wirkung an der mangelnden Aufnahme von Z in die Zellen liegt, oder daran, dass Z das Enzym gar nicht blockieren und damit die Reaktion von A zu B nicht unterbinden kann“ (ebd.). Diese beiden Optionen unterscheiden zu können, ist für die folgenden Schritte entscheidend. Besteht großes Interesse an einer Substanz, die genau Enzym X blockiert, wäre es in diesem Fall z. B. naheliegend, den im biochemischen *Assay* aktiven Inhibitor Z mit dem Ziel einer verbesserten Absorption zu optimieren, und ihn dann erneut in einem zellulären *Assay* zu testen. Eine weitere Möglichkeit wäre, mithilfe eines anderen zellulären Testverfahrens zu überprüfen, ob die mangelnde „Aufnahme von Z in die Zellen“ auf Eigenschaften des Wirkstoffs zurückzuführen ist oder auf einen ungeeigneten Test. Beide Vorgehensweisen sind jedoch nur sinnvoll, wenn die Wirkung der Substanz auf das Enzym sicher ermittelt worden ist.

Doch unabhängig davon, wie Wirkstoffe getestet werden und wie kompetent eine Forschungsgruppe ist: Gesucht wird die sprichwörtliche Nadel im Heuhaufen. Früher oder später zu scheitern ist für jede Leitstruktur das wahrscheinlichste Endergebnis, auch für diejenigen, die das Unternehmen für besonders vielversprechend hält. Zu scheitern kann Verschiedenes bedeuten: Die Bearbeitung eines Wirkstoffs kann im vorklinischen Stadium aufgrund unbefriedigender Testergebnisse abgebrochen werden, im Rahmen interner Projekte wie auch im Zuge der Entwicklung durch nachgela-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

gerte Firmen. Die Resultate der klinischen Studien, die Kunden durchführen, um die Unschädlichkeit und Wirksamkeit ihrer Medikamente zu belegen, können negativ oder zumindest nicht überzeugend genug sein, um weitere Ausgaben zu rechtfertigen (für Zahlen hierzu siehe Abschnitt 2.5). Zudem werden Projekte mitunter aus geschäftlichen Gründen eingestellt, z. B. dann, wenn sich Forschungsschwerpunkte verschieben oder Ressourcen zugunsten anderer Wirkstoffe umgeschichtet werden. Die Entwicklung eines Großteils aller Wirkstoffe wird dabei bereits in der *präklinischen* Phase eingestellt. Da klinische Studien sehr teuer sind, bemühen sich Pharmafirmen, das Risiko, in der klinischen Phase zu scheitern, soweit wie möglich zu minimieren. Für den Alltag der Arzneimittelforschung bedeutet dies zweierlei: Zum einen wird mit großem synthesechemischem Aufwand versucht, Substanzen in gewünschter Weise zu modifizieren. Zum anderen wird permanent ausgesiebt; dies gilt für die verschiedenen Wirkstoffe, die in einem Projekt bearbeiten werden, wie auch für die Forschungsvorhaben, über deren Fortführung regelmäßig zu entscheiden ist. In der präklinischen Phase werden daher Unmengen an Derivaten hergestellt, wieder und wieder überprüft sowie, wenn die Resultate bis dahin vielversprechend sind, an Tieren getestet. Erst dann, wenn diese Schritte erfolgreich abgeschlossen sind, wird überlegt, einen Wirkstoff zu Versuchszwecken Menschen zu verabreichen. Insofern gehören *alle* klinischen Kandidaten – einschließlich derjenigen in Phase 1-Studien, deren Entwicklung mit einer Wahrscheinlichkeit von durchschnittlich ca. 90 % vor ihrer Zulassung scheitert – zu den Substanzen, die in den vorherigen Schritten am meisten Erfolg versprachen, während unzählige andere schon lange auf der Strecke geblieben sind. Bedenkt man, dass die Wirkstoffe, die das Unternehmen anbietet, im Normalfall durch Kunden weiter optimiert und keineswegs allesamt klinisch getestet werden, bekommt man eine Vorstellung davon, wie niedrig und unabsehbar die Chancen sind, dass einer davon letztlich zugelassen wird.

Wenn das Unternehmen eine optimierte Leitstruktur für einen festen Sockelbetrag verkauft und Meilensteinzahlungen für das Erreichen von Zwischenzielen sowie eine Beteiligung an etwaigen Erlösen aushandelt, die Entwicklung durch den Kunden aber nach einer klinischen Studie vorerst eingestellt wird – handelt es sich dann um einen Erfolg, einen Teilerfolg oder ein Scheitern? In finanzieller Hinsicht wäre es ein Teilerfolg. Für den Verkauf wäre ein Festbetrag beglichen worden und Meilensteinzahlungen würden ebenfalls fällig; ein prozentualer Anteil an den Einkünften fiele aber nicht an: Es gäbe schlichtweg nichts aufzuteilen. Die lukrativste Form von Gewinn bliebe also aus, doch hätte das Unternehmen wenig-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

stens etwas eingenommen, im Gegensatz zum Kunden. Ob ein derartiges Szenario als Forschungsresultat betrachtet als Erfolg einzuschätzen wäre, lässt sich nicht pauschal bejahen oder verneinen. Nachgewiesene Aktivitäten eines Wirkstoffs in *Assays* und Tierversuchen legen nahe, dass Schritte in eine vielversprechende Richtung gelungen sind; gemessen am vorab anvisierten Endziel wäre das Vorhaben jedoch gescheitert. Da die meisten Entwicklungspfade nicht geradlinig verlaufen, ist dennoch nie ausgeschlossen, dass sich vermeintlich gescheiterte Wirkstoffe eines Tages als Erfolg erweisen können. Wird ein Projekt beendet, werden die bearbeiteten Wirkstoffe schließlich nicht entsorgt, sondern in Bibliotheken aufgenommen und können – wie die entsprechenden Forschungsergebnisse – später zu anderen Zwecken von Nutzen sein, direkt oder indirekt. Vor dem Hintergrund wandelbarer Zielsetzungen lassen sich Erfolg und Misserfolg nur vorläufig unterscheiden.

Eines sollte man freilich nicht übersehen: Die meisten, aber *nicht alle* Entwicklungsvorhaben scheitern. Ein kleiner Prozentsatz an Wirkstoffen wird letztlich zugelassen und kommt auf den Markt; andernfalls käme der gesamte Prozess irgendwann zum Stillstand und die Pharmaindustrie wäre nicht dermaßen profitabel. Das Unternehmen beabsichtigt, mit eigenen Forschungsprojekten zu einem Markterfolg von Kunden beizutragen und an deren Erlösen beteiligt zu sein. Dies impliziert eine spekulative Zukunftsorientierung, deren Bedeutung für Wertschöpfungsstrategien und -prozesse ich in Kapitel 4 betrachte.

3.1.5 Diversifizierung: Pharma, *Food* und Kosmetik

Neben den unvermeidbaren Wechselfällen forschungsbasierter Wertschöpfung führt auch die Nischenposition des Unternehmens zu Risiken und Unwägbarkeiten. Spezialisierung ist ein Grund für Abhängigkeitsverhältnisse: Abhängigkeit von Kunden und davon, wie beliebt der beharrlich verfolgte Ansatz gerade bei diesen ist. Um die damit einhergehenden Risiken auszugleichen, bleibt nur, diese über Geschäftsfelder und Sektoren zu streuen. Die Anforderungen, die in verschiedenen Produktkategorien gestellt werden, weichen indes teils deutlich voneinander ab. Vor allem hinsichtlich der Frage, welcherlei Eigenschaften von Substanzen erwünscht sind und wie diese nachzuweisen sind, unterscheiden sich z. B. Arzneistoffe stark von Verbindungen, die in Nahrungsergänzungsmitteln Verwendung finden, wie in Abschnitt 2.5 erläutert wurde.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Die Diversifizierungsstrategie steht quer zu den bislang vorgestellten Geschäftsfeldern: Sie betrifft sämtliche Tätigkeitsbereiche, vom Substanzverkauf bis zur Forschung und Entwicklung. Innerhalb der Naturstoffchemie ist das Unternehmen somit offen für Trends; dies gilt in Bezug auf mögliche Kunden und Kooperationspartner wie auch hinsichtlich neuer Produkte. Es gibt keine Einschränkung auf bestimmte Industriesektoren; vielmehr bietet das Unternehmen seine Kompetenzen und Substanzen in allen Branchen an, in denen Nachfrage nach Naturstoffen bzw. Derivaten besteht (vgl. X1 11.1.2013, P43). Einerseits resultiert eine Diversifizierung des Angebots schlicht und einfach aus der Bemühung, die Wünsche von Kunden zu erfüllen, unabhängig von der Branche. Andererseits handelt es sich um eine bewusste Strategie, die auf Veränderungen der Nachfrage der Kundschaft Bezug nimmt und auf Marktanalysen basiert. Derzeit stellt z. B. der Gebrauch – gemäß der EU-Aromenverordnung – natürlicher Aromastoffe in der Nahrungsmittelindustrie eine neue Tendenz in der Nutzung von Naturstoffen jenseits des Arzneimittelsektors dar, auf die das Unternehmen zu reagieren versucht, indem es eigene Produkte anbietet und nach Partnern für Projekte sucht.

Dass Naturstoffe diverse Nutzungsmöglichkeiten eröffnen, spiegelt sich in der heterogenen Zusammensetzung der Kundschaft in Bezug auf Herkunft, Größe und Industriesektoren wider:

> X1: [D]as ist ganz gemischt! Also es sind kleine Firmen, es sind große Firmen, es ist Europa, USA, Japan, in gewissem Sinne auch China kommt jetzt. Es gibt natürlich regionale Schwerpunkte, also mit englischen Firmen machen wir interessanterweise praktisch gar nichts und mit deutschen, belgischen, Schweizer Firmen deutlich mehr. Mit japanischen auch deutlich mehr, USA ist mal viel, mal wenig, das schwankt immer so. Und es ist neben Pharma auch der Bereich *Food*, also wo es um Geschmacksmodulation zum Teil geht, das machen wir eben auch mit amerikanischen Firmen und deutschen Firmen. Kosmetik haben wir eine Zeit lang ziemlich viel gemacht, das war dann wieder sehr wenig, das ist wieder im Kommen (ebd.).[75]

---

75 Ferner gibt es auch Nachfrage aus der Agrarchemie. Das obige Zitat geht wie folgt weiter – um knapp die mögliche Nutzung von Naturstoffen z. B. als Pestizide anzureißen: „Und der vierte Bereich ist eben der Bereich Agrochemikalien, da geht's möglicherweise jetzt langsam los. Also da ist sehr wenig passiert in den letzten Jahren, weil die doch sehr viel auf synthetische Substanzen setzen oder gesetzt haben, und der Anspruch, da was Richtung Naturstoffe oder Richtung natürlich zu haben, bisher nicht so da war, aber vor dem Hintergrund Rückstands-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Derzeit liegt insbesondere der *Food*-Bereich im Trend. Dies zeigt sich an der zunehmenden Nachfrage unter Firmen aus der Lebensmittelindustrie wie auch an Kooperationsprojekten, die darauf abzielen, Naturstoffe als Aromen oder für Nahrungsergänzungsmittel zu nutzen. Für das Unternehmen war diese Tendenz einige Jahre zuvor kaum abzusehen, wie zwei langjährige MitarbeiterInnen betonten:

> X1: Das ist im Kommen jetzt, auf jeden Fall, klar!
> X9: Und das gab es vor zehn Jahren auch nicht so!
> X1: Ne! Da schwimmen wir natürlich auch mit (X1 & X9, 2.2.2012, P37).

Um in diesem Trend mitzuschwimmen, muss das Unternehmen neue Kunden und Partner gewinnen, vor allem außerhalb der etablierten Tätigkeitsschwerpunkte im Pharmasektor:

> I: Das sind natürlich nicht die harten Pharmakonzerne, die das machen […]?
> X1: Genau! Deshalb machen wir eben das jetzt vermehrt logischerweise, das haben wir vor zehn Jahren überhaupt noch nicht gemacht. Da haben wir Pharmaforschung gemacht, mal kucken, wie es in zehn Jahren aussieht (lacht) (ebd.)!

Das Unternehmen erzielt weiterhin etwa 70 % seines Umsatzes mit dem Verkauf von Reinsubstanzen und Derivaten an Kunden aus der Pharmabranche sowie der Forschung an Leitstrukturen für Arzneimittel; dieser Hintergrund prägt es weiterhin stark.[76] Auch deshalb beschäftige ich mich in dieser Arbeit größtenteils mit der Nutzung von Naturstoffen in der

---

problematik und Ökotoxikologie passiert da möglicherweise auch was Richtung Naturstoffe. Also die haben so bisher so zum Teil ganz, sage ich mal, hässliche Chemie drin gehabt, mit sehr stabilen Verbindungen, chlorierte Verbindungen, ich meine, DDT und sowas, […] Verbindungen, die chemisch sehr, sehr stabil sind und eben zu vielen Rückständen führen, und das ist bei Naturstoffen halt nicht so. Also wenn man da naturstoffähnliche Substanzen macht, die werden natürlich viel schneller abgebaut, was einerseits positiv ist, aber andererseits natürlich in dem Agrobereich auch nicht überall gewünscht ist. Und da muss man mal sehen, ob sich da was tut! [...] Also da haben wir auch keine Projekte bisher gehabt, bei allen anderen [Bereichen] haben wir wirklich auch größere Projekte gehabt. Es gibt ein paar Agrofirmen, die haben Substanzen von uns gekauft, das kriegen wir natürlich mit, aber so richtig was Größeres ist da bisher nicht passiert, aber vielleicht ergibt sich da in nächster Zeit was“ (X1, 11.1.2013, P43).

76 Diesen Anteil nannte der Geschäftsführer in einem Interview in einem Magazin zur Pharma- und Biotechnologiebranche (vgl. X8, 2014, P561).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

pharmazeutischen Wirkstoffforschung, zumal es sich dabei um das forschungsintensivste Geschäftsfeld handelt, anhand dessen sich lange, fein verzweigte Wertschöpfungsketten am besten veranschaulichen lassen. Die meisten Pharmafirmen haben indes keinerlei Interesse daran, Lebensmittelzusatzstoffe auf den Markt zu bringen. Anbietern von Naturstoffen bietet dies eine Chance: Denn während es für Medikamente irrelevant ist, ob ein Wirkstoff ursprünglich aus Biomaterialien isoliert wurde oder nicht, spielt die Herkunft der Inhaltsstoffe von Nahrungsmitteln für Verbraucher – und damit für Firmen – sehr wohl eine Rolle. Die Präferenzen vieler Endkunden sind klar: Natürliche Inhaltsstoffe werden bevorzugt. Daher lassen sie sich meist besser vermarkten, unabhängig davon, ob sie nachweisbare gesundheitliche Vorzüge aufweisen. Das Unternehmen sieht darin neue Absatzmärkte für Naturstoffe.

Worauf Kooperationsprojekte im *Food*-Bereich abzielen, zeigt ein aktuelles Fallbeispiel, in dem es darum geht, natürliche Aromastoffe zu entwickeln. Derartige Substanzen verstärken z. B. den salzigen oder süßen Geschmack von Lebensmitteln und erlauben so, deren Zucker- bzw. Salzgehalt ohne geschmackliche Einbußen zu senken. Andere Aromen können den Bittergeschmack von Nahrungsmitteln blockieren. Einzelne dieser Geschmacksmodifikatoren stehen kurz vor der Markteinführung durch Partnerfirmen, z. B. ein salzig schmeckender Naturstoff. Das Projekt, das ich vorstellen möchte, schätzt das Unternehmen als sehr bedeutsam ein, vor allem deshalb, weil es langfristig ausgerichtet und groß ist. Dies hob mein Gesprächspartner explizit hervor, als ich ihm aus anderweitigem Anlass schrieb und wie immer fragte, wie es denn geschäftlich laufe:

> X1: Ansonsten läuft bei uns alles ganz prima. Wir rechnen in den nächsten Tagen mit der Unterschrift unter ein großes mehrjähriges Projekt, das wir zusammen mit [einem größeren Biotechnologieunternehmen, mit dem seit Kurzem eine intensivierte Zusammenarbeit bestand; Anm. K.A.] und einigen Unternehmen der Nahrungsmittelindustrie machen wollen (X1, 22.6.2016, P571).

Zunächst verfügte ich über keine weiteren Informationen zu Inhalten und Zielen des Projekts. Wenig später las ich jedoch in Newsletters und Magazinen aus der Branche Pressemitteilungen und Berichte, in denen die Rede von einer strategischen Partnerschaft des Unternehmens mit weiteren Firmen war; die Kurzdarstellungen in diesen Quellen entsprachen relativ genau den obigen Aussagen. Ich gehe folglich davon aus, dass sie sich auf dasselbe Kooperationsprojekt beziehen. Die beteiligten Firmen wollen Süßstoffe entwickeln, die als natürlich deklariert werden können und ge-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

statten, Nahrungsmittel und Getränke mit reduziertem Zucker- und Kaloriengehalt auf den Markt zu bringen. Die gemeinsame Pressemitteilung beschreibt die Rollen der Partner wie folgt (vgl. 29.8.2016, P572): Das Unternehmen bietet Zugang zu seiner Naturstoffbibliothek, vor allem zu Verbindungen aus essbaren Pflanzen, und bringt seine Erfahrung bei deren Bearbeitung ein. Die von meinem Gesprächspartner erwähnte Biotechnologiefirma ist dafür zuständig, die Substanzen an kultivierten humanen Geschmackszellen zu testen, während der dritte Kooperationspartner, ein großer Anbieter pflanzlicher Lebensmittelinhaltsstoffe, anschließend die weitere Entwicklung und die Produktion für Konsumgüterhersteller übernehmen soll. In der Pressemitteilung wird – kaum überraschend – unterstrichen, dass sich die Stärken der Firmen ergänzen und in ihrer Kombination einzigartig sind. Gegenüber der euphorischen Rhetorik, die derartige Pressemitteilungen kennzeichnet, ist gewiss Skepsis angebracht; es trifft aber zu, dass die Kompetenzen der Firmen gut zueinander passen und teils Alleinstellungsmerkmale bilden. So sind viele der Naturstoffe des Unternehmens anderweitig nicht verfügbar und die *Screening*-Verfahren des Partners aus der Biotechnologie sind proprietär, wie in der Pressemitteilung hervorgehoben wird, also durch geistige Eigentumsrechte geschützt. Konkurrenten sind ähnliche Verfahren auch deshalb nicht ohne Weiteres zugänglich, weil erst geeignete Zelllinien, die in *Assays* Reaktionen auf geschmackliche Reize zeigen, entwickelt und kultiviert werden mussten. Wie viel Arbeitszeit und Expertise dies erforderte, betont der Geschäftsführer der Biotechnologiefirma nicht ohne Stolz über das Resultat in einem Interview (vgl. X8, 2014, P561).

Die angekündigte Vermarktungsstrategie setzt voraus, dass es einen großen Bedarf nach Süßstoffen gibt, die ähnlich wie Zucker schmecken, aber keine Kalorien enthalten. Um dies zu bekräftigen, beruft sich die Pressemitteilung auf Studien, die ein robustes globales Wachstum des Markts für Zuckerersatzstoffe prognostizieren. Bislang ist allerdings nur 1 % der verkauften Süßstoffe natürlicher Herkunft; sofern es ebenfalls im Trend liegt, zunehmend auf natürliche Inhaltsstoffe zu setzen, bietet dieser Markt den Partnerfirmen enorme Chancen.[77] Ein Bericht in einem Branchenmagazin verweist dementsprechend auf Hinweise „aus dem Umfeld der Unterneh-

77 Die am weitesten verbreitete kalorienfreie natürliche Süßstoffalternative ist Stevia, genauer gesagt: aus der Pflanze *Stevia rebaudiana* gewonnene Steviolglycoside, insbesondere Steviosid. Das Beispiel Stevia zeigt, dass nicht nur die – im Vergleich zu Saccharose gemessene – Süßkraft von Substanzen relevant ist, sondern auch weitere geschmackliche Komponenten. Stevia hat z. B. je nach Zusam-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

men", dass Gespräche mit „namhaften" Lebensmittelfirmen bereits weit fortgeschritten seien (Artikel vom 29.8.2016, P576). Diese Einschätzung mag ein wenig voreilig sein, denn bisher gibt es, soweit mir bekannt ist, kein Produkt, über dessen Verkauf überhaupt verhandelt werden könnte. Dass Nahrungsmittelherstellern, vor allem großen Getränkeproduzenten, Interesse nachgesagt wird, scheint aber plausibel. In dem Bericht wird dies auf den Druck zurückgeführt, unter dem die Lebensmittelindustrie steht, nicht zuletzt aufgrund der Diskussionen über gesetzliche Vorgaben zur Senkung des Zuckergehalts oder über erhöhte Steuersätze auf besonders zuckerhaltige Produkte. Angesichts dessen war es keine Überraschung, einige Wochen später zu lesen, dass Verträge mit Herstellern von „Frühstückscerealien" und „Snacks" geschlossen werden konnten (Pressemitteilung vom 16.11.2016, P573). Eine weitere Pressemitteilung berichtete wenig später über die Beteiligung eines – namentlich nicht genannten – global tätigen US-amerikanischen Getränkeherstellers an dem Konsortium. Im Gegenzug für u. a. Vorab-, Meilenstein- und Lizenzzahlungen wurde dem Getränkekonzern in mehreren Produktkategorien frühzeitig Zugang zu in Entwicklung befindlichen Süßstoffen gewährt; im Bereich nicht-alkoholischer Getränke sogar exklusiver Zugang (vgl. Pressemitteilung vom 12.7.2017, P574). In beiden Fällen bleibt freilich unklar, welche Fortschritte bisher bei der Entwicklung konkreter Substanzen gelungen waren.

Doch abgesehen von der teils veränderten Nachfrage seitens der Kundschaft und der Offenheit für Kooperationsprojekte in diversen Branchen: Aus welchen Gründen streut das Unternehmen Risiken gerade dadurch, dass es seine Chancen verstärkt jenseits des Pharmabereichs sucht? An den durchgeführten Prozessen kann es nicht liegen. Die Isolierung von Naturstoffen folgt stets denselben Schritten, unabhängig davon, ob Substanzen anschließend in der pharmazeutischen oder der Lebensmittelindustrie genutzt werden. Die Kriterien, aufgrund derer Biomaterialien für die jeweiligen Geschäftsfelder ausgewählt werden, unterscheiden sich zum Teil; dies schlägt sich aber nicht in grundlegend abweichenden Prozessen nieder, nachdem die Rohmaterialien geliefert worden sind. Zwar werden für Projekte im Lebensmittelsektor gelegentlich Fraktionen getestet, was im Pharmabereich nur vereinzelt für spezialisierte Anbieter pflanzlicher Arzneimittel geschieht; im *Food*-Sektor können nämlich auch Extrakte als aktiv gelten (vgl. X2, 21.3.2012, P223). Tests von Extrakten oder Fraktionen im-

mensetzung der Steviolglycoside einen etwas bitteren Nachgeschmack. Die Projektpartner hoffen daher, Naturstoffe zu entdecken, deren geschmackliches Profil Stevia überlegen ist.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

plizieren, dass nicht immer klar ist, welche Verbindungen für Aktivitäten verantwortlich sind (vgl. X1, 11.1.2013, P43) – eine partielle Abkehr von der Fokussierung auf Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur. Allerdings bleibt dies eine Ausnahme und weitgehend auf den *Food*-Bereich beschränkt. Denn bei der Suche nach Inhaltsstoffen für Nahrungsmittel werden im Normalfall ebenfalls Einzelverbindungen gescreent, nicht Fraktionen oder Extrakte. Dies gilt selbst dann, wenn Kunden aus Kosten- oder Marketinggründen einen Extrakt bestellen, der eine Substanz in einer bestimmten Konzentration enthält, oder die Entwicklung entsprechender Extraktionsverfahren beauftragen (vgl. ebd.); in diesen Fällen verfolgt das Unternehmen den Weg von einzelnen Naturstoffen zurück zu Extrakten (siehe Abschnitt 3.3.1). Auch in dem oben vorgestellten Kooperationsprojekt werden Reinsubstanzen getestet. *Screening*-Verfahren für geschmacksmodifizierende Verbindungen unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denjenigen, die im Pharmabereich Anwendung finden: Unabhängig vom anvisierten Verwendungsgebiet kommen *Assays* zum Einsatz, die Aktivitäten an molekularen Targets – in diesem Projekt an menschlichen Geschmacksrezeptoren – anzeigen, selbst dann, wenn im Ausnahmefall Fraktionen, nicht Reinsubstanzen, gescreent werden (vgl. X1, 11.6.2015, P565).

Wenn sich die Bearbeitungsschritte – abgesehen von Tätigkeiten wie der medizinalchemischen Optimierung, die nur in der Pharmaforschung stattfinden – nur marginal unterscheiden, müssen andere Gründe ausschlaggebend sein. Ein wichtiger Faktor ist, dass die gesetzlichen Anforderungen – wie oben in Bezug auf Nahrungsergänzungs- und Arzneimittel erläutert – je nach Sektor und Produktkategorie variieren. Die natürliche Herkunft von Substanzen ist so für den *Food*-Bereich mehr als ein Marketingschlagwort, das ein besseres Image bei Verbrauchern verheißt: Wenn es sich bei Aromen oder geschmacksmodifizierenden Verbindungen um isolierte Naturstoffe handelt, sind die regulatorischen Auflagen geringer. Dies hat den offenkundigen Vorzug, dass Einnahmen rascher anfallen. Zudem ist das Risiko, in der Entwicklungsphase zu scheitern, niedriger, wenn nur die Unschädlichkeit von Produkten zählt, nicht ihre Wirksamkeit. Dies gilt insbesondere für Substanzen, die aus Nahrungsmitteln gewonnen werden.[78] Für Aromaextrakte, also Aromen, die aus Lebensmitteln isoliert

78 Nahrungsmittel bzw. deren Bestandteile, die schon seit Längerem im Verkehr sind, werden freilich anders behandelt, als solche, die der *Novel food*-Verordnung unterliegen und zunächst durch die zuständigen EU-Behörden überprüft und zugelassen werden müssen. Der Stichtag für die Bestimmung, welche Lebensmittel dies betrifft, ist der 15.5.1997, der Tag, an dem die „Verordnung (EG) Nr. 258/97

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

werden, ist laut der EU-Aromenverordnung z. B. überhaupt keine Zulassung nötig.[79] Aus diesem Grund greift das Unternehmen für das vorgestellte Projekt bevorzugt auf essbare Pflanzen zurück: Nicht alle grundsätzlich essbaren Pflanzen werden als Lebensmittel verzehrt, auf einen erheblichen Teil trifft dies aber zu.

Wie und woraus ein Inhaltsstoff gewonnen wird, wirkt sich zudem darauf aus, wie er deklariert werden muss. So legt die Aromenverordnung fest, unter welchen Bedingungen Aromastoffe als „natürlich" bezeichnet werden dürfen. Ein Aromastoff gilt als natürlich, wenn es sich um einen Naturstoff handelt, der auf eine bestimmte Art und Weise aus Biomaterialien gewonnen wird. Eine synthetische Herstellung ist nicht zulässig, auch dann nicht, wenn die Molekülstruktur identisch ist; die Kategorie der naturidentischen Aromastoffe gibt es nicht mehr. Artikel 3 c) der Verordnung gestattet lediglich „geeignete physikalische, enzymatische oder mikrobiologische Verfahren", für die im Anhang einige Beispiele aufgezählt werden. Entscheidend ist, dass durch „geeignet[e] physikalisch[e] Verfahren", wie Artikel 3 k) ausführt, „die chemischen Eigenschaften der Aromabestandteile nicht absichtlich verändert werden". Aus Biomaterialien Reinsubstanzen zu isolieren, ist also möglich; chemische Reaktionen, die Verbindungen abwandeln, z. B. zu Derivaten oder Verbindungen mit anderer Molekülstruktur, sind hingegen untersagt. Eine Biotransformation natürlicher Ausgangsmaterialien mithilfe von Mikroorganismen ist hingegen erlaubt. Sind bestimmte Bakterienstämme oder Pilze in der Lage, aus Sägespänen neben anderen Stoffwechselprodukten Vanillin herzustellen, ist dies ein für natürliche Aromen zulässiges Verfahren, aller periodisch auftretenden öffentlichen Empörung zum Trotz (vgl. X1, 13.1.2014, P553).

Ein Vorhaben, an dem das Unternehmen gearbeitet hatte, veranschaulicht dies: Das Ziel war, einen Prozess zur Gewinnung einer Substanz zu

---

über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten" in Kraft trat. *Novel foods* sind Lebensmittel bzw. Zutaten, die zum genannten Zeitpunkt in der EG „noch nicht in nennenswertem Umfang für den menschlichen Verzehr verwendet wurden" (siehe http://www.bfr.bund.de/de/novel_foods-215.html, 22.10.2016).

79 Artikel 8, „VERORDNUNG (EG) Nr. 1334/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über Aromen und bestimmte Lebensmittelzutaten mit Aromaeigenschaften zur Verwendung in und auf Lebensmitteln sowie zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1601/91 des Rates, der Verordnungen (EG) Nr. 2232/96 und (EG) Nr. 110/2008 und der Richtlinie 2000/13/EG" (siehe http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0034:0050:de:PDF, 22.10.2016).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

entwickeln, die in Himbeeren nur in geringer Konzentration von etwa 1mg pro kg enthalten, aber hauptverantwortlich für deren Geschmack ist. Die anschließende Produktion war Sache des Kunden; der Auftrag beschränkte sich darauf, ein geeignetes Verfahren zu finden und zu optimieren. Mir ist nicht bekannt, woraus und mithilfe welcher Mikroorganismen das Aroma erzeugt werden sollte; entscheidend ist, dass es sich nicht um Himbeeren, sondern um günstigere Biomaterialien handelte (vgl. ebd.).[80] Im Sinne der Verordnung sind derartige Aromastoffe unzweifelhaft natürlich, obgleich diese Einstufung nicht allen Verbrauchern einleuchten mag. Denn für weite Teile der Öffentlichkeit hängt die Frage, was als natürlich gelten kann, mutmaßlich nur am Rande damit zusammen, ob eine Substanz in Biomaterialien gleich welcher Spezies nachgewiesen ist und ob sie durch physikalische oder durch chemische Verfahren gewonnen wird. Im Fall natürlicher Aromastoffe überlagern sich zulassungsrechtliche Auflagen folglich mit Vorgaben zur Kennzeichnung von Lebensmittelbestandteilen, Marketingschlagwörtern, normativ aufgeladenen, oft aber kaum reflektierten Vorstellungen von Natürlichkeit und nur partiell bekannten Details von Produktionsprozessen. Für Außenstehende ist diese Gemengelage schwer zu durchschauen, für Absatzmöglichkeiten aber von großer Bedeutung – fast unabhängig davon, ob die Molekülstrukturen natürlicher Aromen mit denjenigen synthetisierter Substanzen übereinstimmen. Dies zeigt schon der eingangs erwähnte Streit um Piperonal in Ritter Sport-Schokolade. Der Leiter der Forschungsabteilung bezeichnete Natürlichkeit nicht umsonst als Stichwort, das vor allem beim Marketing hilfreich sei: „Das Label *all natural* wird aus Marketinggründen bei Aroma- und Farbstoffen, langsam auch bei kosmetischen Inhaltsstoffen immer wichtiger. Da mischen wir auch etwas mit“ (X1 12.1.2014, P552).

Der in Abschnitt 2.5 diskutierten Prognose des Geschäftsführers, dass Naturstoffen eine große Zukunft als Bestandteile gesundheitsfördernder *nutraceuticals* bevorstehe, zum Trotz: Zur Diversifizierung seines Angebotsspektrums setzt das Unternehmen weniger auf Nahrungsergänzungsmittel, sondern vor allem auf geschmacksmodifizierende Verbindungen und Aromastoffe. Das vorgestellte Großprojekt zur Entwicklung natürlicher Süßstoffe für die Lebensmittelindustrie spielt eine Schlüsselrolle. Im *Food*-Sektor stehen somit nicht Produkte im Vordergrund, die in rechtlichen Grauzonen vermarktet werden und mitunter – ob von Anbietern beabsichtigt

80 Ein solches Aroma darf laut Artikel 16, Satz (4) der Aromenverordnung lediglich als „natürlicher Aromastoff“ gekennzeichnet werden, nicht als „natürlicher Himbeeraromastoff“.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

oder ungewollt – von Ambivalenzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit profitieren. So, wie das Unternehmen keine Wirkstoffe selbst auf den Markt zu bringen versucht, ist es bei Projekten im Lebensmittelbereich ebenfalls auf Partner oder Kunden angewiesen, welche die kostspieligen späten Entwicklungsschritte übernehmen. Im Rahmen der Süßstoffentwicklung müssen z. B. Testpersonen mit Aromen versehene Produkte probieren, um neben der – in *Assays* gut messbaren – Süßkraft weitere Geschmacksnoten und Präferenzen erfassen sowie die Sicherheit der jeweiligen Nahrungsmittel garantieren zu können. Gleichwohl sind die damit einhergehenden Wechselfälle und Kosten nicht annähernd mit den eklatant hohen Misserfolgsraten der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung vergleichbar. Angesichts dessen liegt es für spezialisierte Anbieter nahe, Risiken über mehrere Produktkategorien und Tätigkeitsfelder zu streuen. Unterschiedliche Vorhaben mit divergierenden Erfolgskriterien und Risikoprofilen zu verfolgen, kann in schwierigen Zeiten den Fortbestand einer Firma sichern, wie Fochler am Beispiel von Biotechnologie-*Start-Ups* herausarbeitet (vgl. 2016: 274). Das Unternehmen setzt eine derartige Diversifizierungsstrategie um, indem es Naturstoffe auch für Projekte in der Lebensmittel- und Kosmetikbranche nutzt, also für Produktkategorien, die verglichen mit der Arzneimittelforschung mit geringeren Risiken und schnelleren Einkünften verbunden sind.

3.1.6 Zwischenfazit: Rekurrente Praktiken in verschiedenen Geschäftsfeldern

Auf abstrakter Ebene unterscheiden sich die Geschäftsfelder nicht grundsätzlich. In jedem Tätigkeitsbereich und Bearbeitungsschritt finden wiederholt dieselben basalen Praktiken statt: Trennen, Analysieren, Auswählen, Lagern bzw. Speichern, Identifizieren, Testen und Variieren – die meisten Alltagstätigkeiten lassen sich in eine dieser Kategorien einteilen. Regelmäßig werden diese Praktiken wiederholt, in aufeinander aufbauenden Zyklen, die eine Voraussetzung für das Gelingen des jeweils folgenden Schrittes darstellen, arbeitsteilig und routiniert, bisweilen teilautomatisiert. Biomaterialien werden ausgewählt, untersucht, feiner und feiner aufgetrennt und dann gelagert oder entsorgt; isolierte Naturstoffe werden analysiert, katalogisiert, zum Verkauf angeboten, abgegeben und aufbewahrt; einzelne Substanzen werden selektiert, optimiert, getestet und in rekurrenten Zyklen in zahlreichen variierten Formen synthetisiert; zudem werden sämtliche Untersuchungsgegenstände durch Etiketten und die di-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

gitale Erfassung von Messwerten langfristig identifizierbar gemacht, damit das, was bereits getrennt und bestimmt wurde, verwertbar bleibt und alle Daten dauerhaft von Nutzen sind.

Um die geschäftlichen Schwerpunkte des Unternehmens zusammenzufassen, möchte ich drei Aspekte hervorheben: Erstens ist es in einer Nische der Naturstoffchemie tätig. Es hat sich auf Ansätze spezialisiert, die beinahe ein Alleinstellungsmerkmal bilden; es gibt kaum andere Firmen, die in Serie Naturstoffe isolieren, ohne vorab Extrakte zu untersuchen. Im Laufe der Zeit haben die MitarbeiterInnen dabei Kompetenzen im Umgang mit Naturstoffen entwickelt. Die Spezialisierung auf eine Nische ist eine Stärke wie auch eine Schwäche, geht damit doch eine ausgeprägte Abhängigkeit von Kunden und Trends einher. Um die daraus resultierenden Risiken zu streuen, zeigt sich das Unternehmen zweitens offen für neue Kunden und Produkte. Die konkrete Ausgestaltung dieser Diversifizierungsstrategie wurde nicht im Voraus geplant; sie hat sich nach und nach ergeben, vor allem aus größeren Kooperationsprojekten und aufgrund der verstärkten Nachfrage in bestimmten Branchen. Letztlich richtet sich das Angebot an alle Industriesektoren, in denen Nachfrage nach Naturstoffen besteht, unabhängig von Indikationen und davon, ob es um Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel, Aromastoffe oder Kosmetika geht:

> X1: Also da sind wir halt sehr, sehr offen auch [in] Richtung [auf] alle möglichen Industrieunternehmen, egal, was sie machen: Was mit Substanzen zu tun hat, machen wir. Unser Fokus ist eben Naturstoffe und Naturstoffchemie, und nicht die Indikationen in dem Sinne (X1, 11.1.2013, P43).

Wie hier deutlich wird, bietet das Unternehmen drittens eine Bandbreite verschiedenartiger Produkte und Dienstleistungen an, die sich hinsichtlich ihres Risikoprofils und der nötigen Investitionen unterscheiden. Ein breites Angebot nicht näher untersuchter Substanzen sorgt für kontinuierliche, wenn auch moderate, Einkünfte; die erforderlichen Ausgaben bleiben fix und überschaubar, schließlich basiert die Naturstoffisolierung auf Routinetätigkeiten. Die damit verbundenen Risiken sind kalkulierbar. Die laufenden Einnahmen aus dem Substanzverkauf und aus Auftragsarbeiten bilden für das Unternehmen eine finanzielle Grundlage, um sich als Dienstleister zu positionieren, der, wie ein Mitarbeiter anmerkte,

> X1: […] neben der Isolierung der Naturstoffe auch das häufig komplexe *Follow-Up* der Naturstoff-Hits übernehmen kann und will. Wir haben mehr Erfahrung mit der medizinalchemischen Bearbeitung von Naturstoffen als die meisten medizinalchemischen Abteilungen unse-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> rer Kunden. Es gibt zunehmend Aufträge, bei denen wir diese Optimierung übernehmen (X1, 30.5.2015, P564).

Ein Ziel ist mithin, aus Naturstoffen einen Mehrwert zu generieren, der über den Substanzverkauf hinausgeht. Hierfür wird – teils auf eigene Kosten, teils in Kooperation mit Partnern – weiter geforscht, sowohl an pharmazeutischen Wirkstoffen wie auch in anderen Produktkategorien, z. B. an geschmacksmodifizierenden Verbindungen. Derartige Projekte sind langfristig angelegt, kostspielig und riskanter als der Substanzverkauf, bieten aber Chancen auf höhere Einkünfte. Doch versucht das Unternehmen nicht, Arzneimittel selbst auf den Markt zu bringen, es beschränkt sich auf die Entwicklung bis zu einem bestimmten Punkt; sobald es über aussichtsreiche präklinische Wirkstoffe verfügt, bemüht es sich, diese zu verkaufen oder auszulizenzieren, da es klinische Studien für zu teuer und riskant erachtet. Im Rahmen eigenständiger Vorhaben stehen meist seltene Indikationen im Vordergrund. Möglich wird die Fokussierung auf solche Nischen durch das Nebeneinander eines breiten, eher unspezifischen Angebots – das erwähnte „Grundrauschen“ an isolierten Substanzen, die zum Verkauf stehen – und einzelner Forschungsprojekte.

3.2 „Naturstoffe müssen kein Nachteil sein“: In welcher Form bietet das Unternehmen Naturstoffe an?

Ein Mitarbeiter fasste den Anspruch des Unternehmens griffig zusammen: „Naturstoffe müssen kein Nachteil sein“ (X1, 11.6.2015, P565). Ihre Nachteile im Vergleich zu synthetischen Verbindungen gilt es in *jeglicher* Hinsicht zu reduzieren. Die Abwendung der Großindustrie von Naturstoffen lag schließlich nicht daran, dass diese plötzlich aufgehört hätten, interessante Forschungsobjekte zu sein, sondern an einer Reorganisation der Wirkstoffentdeckung, in deren Rahmen ein hoher Durchsatz im *Screening* gegenüber anderen Kriterien privilegiert wurde. In dem Maße, in dem Geschwindigkeit und Effizienz in den Vordergrund traten, wurden Naturstoffe zu einem Hindernis – nicht zuletzt deshalb, weil sie meist auf eine Art und Weise genutzt wurden, die auf im 19. Jahrhundert etablierte Verfahren zurückgeht und sich seither kaum gewandelt hatte. Ein Fachartikel spricht wie folgt von den Nachteilen dieses Ansatzes:

> In the industrialist point of view, intensive traditional resource natural-product programs that are based on extract-library screening, bioassay-guided isolation, structure elucidation, and subsequent production

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> scale-up face a distinct competitive disadvantage when compared with approaches that utilize defined synthetic chemical libraries (Gray u. a. 2012: 517).

Die ‚traditionelle‘ Naturstoffforschung gilt somit als zu zeitintensiv. An anderer Stelle ist die Rede von einem „classical approach“, als dessen Hauptnachteil ebenso der nötige Zeitaufwand gesehen wird (Kingston 2011: 498). Zur Veranschaulichung mag ein ausführliches Zitat dienen, das schildert, wie im Rahmen des Naturstoffprogramms des US-amerikanischen *National Cancer Institute* noch Ende der 1980-er Jahre vorgegangen wurde:

> Dried plant samples (0.3 – 1 kg dry weight) and frozen marine organism samples (~ 1 kg wet weight) are shipped to the NPR [Natural Product Repository; Anm. KA] in Frederick where they are stored at -20°C prior to extraction with a 1:1 mixture of methanol: dichloromethane and water to give organic solvent and aqueous extracts. All the extracts are assigned unique NCI barcode numbers and returned to the NPR for storage at -20°C until requested for screening or further investigation. After testing in the *in vitro* human cancer cell line screen, active extracts are subjected to bioassay-guided fractionation to isolate and characterize the pure, active constituents (Cragg u. a. 2000: 30).

Was die beschriebene Vorgehensweise besonders prägt, ist folgender Aspekt: Mehrere Untersuchungsschritte finden statt, *bevor* die Molekülstrukturen potenzieller Wirkstoffe geklärt sind. Zunächst werden Extrakte getestet, anschließend werden diejenigen aufgetrennt, die im *Bioassay* Wirkungen gezeigt hatten. Falls unklar bleibt, welche Einzelverbindung für die Aktivität eines Extrakts verantwortlich ist, sind Verzögerungen zum denkbar ungünstigsten Zeitpunkt die Folge. Denn in der Wirkstoffentdeckung wird fast ausnahmslos mit Reinsubstanzen gearbeitet, nicht etwa mit Extrakten. Dass in den umfangreichen Naturstoffprogrammen der 1980-er und 1990-er Jahre in erster Linie Extrakte – und nicht reine Verbindungen – getestet wurden, gilt daher als ein Grund für ihren begrenzten Erfolg, welcher wiederum die Abwendung der Industrie von Naturstoffen beschleunigte (vgl. Miller 2011: 402).

Ein möglicher Ausweg liegt nahe: Werden sofort, noch *vor* jeglichem Test auf Bioaktivität, Reinverbindungen gewonnen, ist die zeitaufwendige Rückkehr zum Extrakt unnötig – der Ansatz, den das Unternehmen verfolgt. Der Arbeitsaufwand für die Isolierung wird in diesem Fall vorgezogen, was Naturstoffe im Vergleich zu Extrakten teuer macht, dafür aber

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ihre Kompatibilität mit der weiteren Forschung gewährleistet. Zudem entfällt das fehleranfällige *Screening* von Extrakten, also ein gesonderter Untersuchungsschritt, vollständig; stattdessen können isolierte Naturstoffe wie synthetische Verbindungen automatisiert im Hochdurchsatz getestet werden. Neben allen praktischen Vor- und Nachteilen unterscheidet sich dieser Ansatz auch in epistemologischer Hinsicht von der skizzierten traditionellen Vorgehensweise. Zunächst geht es nur darum, möglichst viele reine Substanzen zu gewinnen; deren Aktivitäten spielen keine Rolle. Insofern werden Naturstoffe blind – oder, wie es etwas eleganter in einer Veröffentlichung von MitarbeiterInnen heißt, ‚aktivitätsunabhängig‘ – isoliert (vgl. 2001, P544). Der Übergang vom *Screening* von Extrakten mit anschließender aktivitätsabhängiger Auftrennung zur aktivitätsunabhängigen Isolierung reiner Naturstoffe wird in dem Artikel gar als Paradigmenwechsel bezeichnet.

Zu Beginn der Feldforschung war mir nicht in vollem Maße bewusst, wie ungewöhnlich dieser Ansatz ist; erst, als ich mein Material auswertete und weitere Quellen las, wurde mir dies gänzlich klar. Die MitarbeiterInnen selbst betrachteten ihre Tätigkeiten und deren Hintergründe offenbar als selbsterklärend und wiesen mich nicht ausdrücklich darauf hin, dass Naturstoffe meist anders genutzt werden. Dabei ist der gewählte Ansatz durchaus unkonventionell und stellt eine klare Abkehr von historisch vorgängigen – und bis heute prägenden – Vorgehensweisen bei der Entwicklung von Arzneien aus Pflanzen dar (vgl. Gaudillière 2005b: 605f.; Walsh 2004: 190ff.). Deren Ausgangspunkt war meist eine sorgfältige Auswahl der passenden Rohmaterialien. Reinsubstanzen wurden nur isoliert, wenn zuvor Extrakte erwünschte Aktivitäten zeigten. Oftmals wurden altbekannte Heilpflanzen genutzt, also Pflanzen mit etablierten therapeutischen oder auch berauschenden Effekten. Im 19. Jahrhundert wurden z. B. Pflanzenalkaloide wie Morphin aus Opium, dem Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*), oder Chinin aus der seit Jahrhunderten zur Behandlung von Malaria genutzten Chinarinde (*Cinchona officinalis*) isoliert und anschließend in großem Maßstab als Heilmittel genutzt (vgl. Quirke und Slinn 2010: 7ff.).

Die Rede von einem neuen Paradigma mag Werbung für die eigene Vorgehensweise sein, doch sollte das Ausmaß des Umschwungs nicht unterschätzt werden: Denn auf den ersten Blick ist es nicht zwangsläufig vorteilhaft, mit großem Aufwand Substanzen zu gewinnen, deren Bioaktivität im Voraus absichtlich nicht untersucht wird. Viele der auf diese Weise isolierten Naturstoffe zeigen nämlich in den meisten *Screening*-Kampagnen keine Aktivität. Vor jedem Test Reinsubstanzen zu isolieren und deren

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Strukturen zu bestimmen, bedeutet im Vergleich zur Bearbeitung ausschließlich aktiver Extrakte zu Beginn deutlich mehr Aufwand, da unter den aufzutrennenden Biomaterialien weniger selektiv ausgewählt wird. Die Hoffnung ist, dass Vorteile und Zeitgewinne in nachfolgenden Schritten den Mehraufwand in der Frühphase ausgleichen. Ein Mindestmaß an Optimismus ist dennoch unverzichtbar; ansonsten wäre es nicht sinnvoll, möglichst viele Inhaltsstoffe zu gewinnen und darauf zu setzen, dass sie sich im Nachhinein als brauchbar erweisen. Verständlich wird dieses scheinbar blinde Vertrauen, wenn man bedenkt, dass Naturstoffe insbesondere zur Diversifizierung von Substanzbibliotheken genutzt werden; welche *spezifischen* Wirkungen sie aufweisen, ist zunächst zweitrangig.

Dafür, überhaupt neue Ansätze auszuprobieren, spricht vor allem, dass Extrakte für Pharmafirmen, die keine eigenen Naturstoffabteilungen mehr unterhalten, unattraktiv geworden sind (siehe Abschnitt 2.1). Um weiterhin Abnehmer für Naturstoffe zu finden, bleiben Anbietern im Grunde nur zwei Optionen: Entweder den traditionellen Weg weit zu verfolgen – also Extrakte zu testen, daraus Wirkstoffe zu gewinnen und diese selbst weiterzuentwickeln, bis das Interesse größerer Firmen geweckt ist, mit allen Risiken, die damit einhergehen – oder isolierte Substanzen in einer Form bereitzustellen, die Kunden ohne eigene naturstoffchemische Kompetenzen entgegenkommt. Letztere Option hat den Vorzug, dass sie sich besser eignet, um Risiken über mehrere Geschäftsfelder zu streuen; schließlich können dieselben Ressourcen als Produkte an Firmen in diversen Branchen verkauft werden wie auch als Ausgangspunkt eigener Forschungsprojekte dienen. Hinsichtlich der Rolle von Naturstoffen in der Forschung lassen sich diese beiden Optionen folgendermaßen unterscheiden: Knüpft man an ihre traditionelle Nutzungsweise an, liegt es nahe, isolierte Substanzen in geringer Zahl und detailliert zu untersuchen – als „pathfinder compounds“, deren Wirkmechanismen und Grundgerüste den Weg zu neuen Wirkstoffen weisen können (Brewer 2000: 59). Brewer schreibt Naturstoffen folgerichtig eine Sonderrolle zu, die sich nicht darin erschöpft, für *Screening*-Kampagnen zur Verfügung zu stehen:

> [T]he real importance of natural products is in their role as functionally active pathfinder chemicals in the drug discovery process. These pathfinders validate the learning cycle between biologists and chemists, which is used to turn small molecular weight synthetic chemical leads into clinical trial candidates. […] [B]y putting them in direct competition with high-throughput mechanistic screens of synthetic chemical libraries we are devaluing natural products (ebd.: 60).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Brewer geht davon aus, dass Naturstoffe in einem „head-to-head race with a synthetic chemical library“ zwangsläufig verlieren (ebd.: 63), weshalb ihr möglicher Nutzen nicht in vollem Maße zur Geltung komme, wenn man sie in Hochdurchsatztests mit synthetischen Verbindungen konkurrieren lasse (vgl. ebd.: 60):

> When they are treated as „just another chemical in our vast libraries used for mechanism based screening“, not only are they non-competitive against synthetic chemicals and rational design-based projects, but they are also being seriously undervalued (ebd.: 65).

Sinnvoller sei es, zunächst *in vivo* Aktivitäten nachzuweisen und dann erst die dafür verantwortlichen Substanzen zu isolieren (vgl. ebd.: 63). Brewers Empfehlungen spiegeln somit den traditionellen Umgang mit Naturstoffen wider; seine Prämisse ist, dass zu Beginn Extrakte getestet werden (vgl. ebd.) – gerade der Ansatz, von dem sich das Unternehmen distanziert. Es verwendet Naturstoffe auf eine andere, viel indirektere Weise als *pathfinder compounds*: Indem es in Serie und unabhängig von ihren Aktivitäten möglichst viele Substanzen gewinnt. Welche konkreten Pfade sich davon ausgehend auftun, ergibt sich später, oft erst im *Screening* durch Kunden. Das Unternehmen hat insofern den Anspruch, zu zeigen, dass reine Naturstoffe mit geklärter Molekülstruktur – im Gegensatz zu Brewers Einschätzungen – fast wie *just another chemical* genutzt werden können. Die operationale Äquivalenz soll so weit gehen, dass auf Seiten der Kunden gesonderte Verfahren für Naturstoffe weitgehend hinfällig werden.

Denn an sich sind Naturstoffe keineswegs inkompatibel mit Hochdurchsatztests, wie in der Fachliteratur betont wird; lediglich der Zeitaufwand sei etwas höher, vor wie auch nach dem *Screening*: „Groups working with natural products will need to apply a little more finesse and less brute force to be successful in the identification of novel drug leads“ (Baker u. a. 2000: 70). Im Voraus ist sicherzustellen, dass die Substanzen rein genug sind und in *ready to screen*-Formaten vorliegen, welche für die Entnahme kleinster Volumina geeignet sind (vgl. Mishra u. a. 2008). Anschließend kann, wie oben erläutert (siehe Abschnitt 2.1), mehr medizinalchemische Arbeit nötig sein, um Naturstoff-*Hits* zu optimierten Leitstrukturen zu machen. Um von Naturstoffen zu profitieren, brauche man etwas mehr Geduld, wie einige Quellen betonen – was sich aber zweifellos lohne, wie zahlreiche erfolgreiche Medikamente, die auf Pflanzen basieren, unter Beweis stellten (vgl. Kingston 2011: 498). Kurzum: Für Pharmafirmen sind neue Naturstoffe häufig zugleich „highly sought after and hard to obtain entities“ (Pauli u. a. 2012: 1244). Das Unternehmen bemüht sich daher, für

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Kunden möglichst viele der mit Naturstoffen assoziierten Unannehmlichkeiten zu übernehmen. Naturstoffe sollen nicht mehr *hard to obtain* sein, sondern in standardisierter Qualität über einen Katalog bestellbar.

Gleichwohl seien für Naturstoffe, so hebt der Geschäftsführer in einem Artikel hervor, teils veränderte Abläufe erforderlich, die sich nicht immer bruchlos in die Standardprozeduren der Pharmaindustrie einpassen ließen; es sei kein Zufall, dass viele erfolgreiche Naturstoffe auf universitäre Gruppen oder das quasi-akademische Arbeitsumfeld kleiner Firmen zurückgingen (vgl. X8, 2007, P343). Folgerichtig empfiehlt er, für Naturstoffe abweichende Entscheidungspfade zu definieren, um nicht in jedem Einzelfall abwägen zu müssen, ob höhere Ausgaben und längere Zeitfenster gerechtfertigt sind: Ob 100g einer Substanz 100USD im Fall einer synthetischen Verbindung oder 3000USD für einen Naturstoff kosten und ob ihre Lieferung nun zwei oder acht Wochen dauert, dürfe nicht das einzig relevante Kriterium sein. Eine derart wichtige Quelle möglicher Wirkstoffe gänzlich zu vernachlässigen, bringe größere Risiken mit sich, wie er nachdrücklich betont: Die Frage sei daher weniger, *ob* man überhaupt an Naturstoffen forschen, sondern *wie* man dies am besten angehen solle. Doch an wen richtet sich diese Frage und worauf zielt sie ab? Geht es lediglich darum, den Stellenwert von Naturstoffen in der Fachöffentlichkeit zu stärken, oder darum, das Angebot des Unternehmens bekannt zu machen? Angesichts der programmatischen Frage, die der Geschäftsführer aufwirft, ist es bemerkenswert, wie unklar in dem Artikel bleibt, in welchem Maße sich Naturstoffe wie *just another chemical* nutzen lassen; eine Unschärfe, die damit zusammenhängt, dass der Autor als Vertreter eines Substanzanbieters eine Doppelrolle einnimmt, die nicht frei von Spannungen ist. Nicht zufällig unterstreicht er einerseits das enorme Potenzial von Naturstoffen, für das es sich lohne, in der Forschung Freiräume zu etablieren, um ohne übermäßigen Zeitdruck an ungewöhnlichen Wirkstoffen arbeiten zu können – und gibt andererseits zu verstehen, dass Firmen, die aus der Naturstoffforschung ausgestiegen sind, viel Geduld und Entschlossenheit benötigen, bis sie von einer Kehrtwende profitieren können. Hierfür seien langfristige Gesamtstrategien erforderlich, von denen auch die Leitungsebene von Firmen überzeugt sein müsse. In Anbetracht dieser hohen Hürden für einen Wiedereinstieg mag es umso attraktiver erscheinen, auf spezialisierte Anbieter zurückzugreifen, die der Geschäftsführer beinahe im Vorübergehen erwähnt – ein indirekter Hinweis, dass die geschilderten Mühen umgangen werden können, wenn Firmen isolierte Reinsubstanzen erwerben. Auf diese Weise lassen sich die Vorzüge von Naturstoffen erschließen, ohne ihren Nachteilen ausgesetzt zu sein.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Ferner erläutert der Geschäftsführer, dass verbesserte Analyseinstrumente, Verfahrenstechnologien und Software in den vergangenen Jahren dazu beigetragen hätten, Naturstoffe schneller in verlässlicher Qualität verfügbar zu machen, und prognostiziert weitere Fortschritte in näherer Zukunft. Diesbezüglich ist es nicht angebracht, Werbung in eigener Sache zu unterstellen; zahlreiche Quellen in der Literatur kommen zu ähnlichen Schlüssen. So wird Verfahren zur Analyse des Metaboloms, also diverser Stoffwechselvorgänge und Inhaltsstoffe einer Gewebeprobe auf einmal, das Potenzial nachgesagt, die Naturstoffforschung zu ‚revolutionieren‘ (vgl. Skirycz u. a. 2016: 783). Ein anderer Artikel führt das steigende Interesse an Naturstoffen ausdrücklich auf Technologien zurück, welche die Isolierung und Strukturaufklärung von Verbindungen beschleunigen und erleichtern (vgl. Gray u. a. 2012: 517). Technologische Fortschritte seien dazu imstande, unter Naturstoffen bislang ‚unbekannte Schätze‘ zugänglich zu machen (vgl. Nicolaou 2014b: 1043). In einer Quelle wird angesichts dessen gar der Beginn eines ‚neuen goldenen Zeitalters der Naturstoffforschung‘ in Aussicht gestellt (vgl. Shen 2015: 1297).

Ein Blick in die jüngere Vergangenheit zeigt, dass ausgeweitete technologische Möglichkeiten neuartige Ansätze in der Tat begünstigen können – doch weder garantieren sie deren Durchbruch noch bilden sie eine zwingende Voraussetzung. So wurde die Strukturaufklärung seit den 1950er-Jahren durch die Verbreitung physikalischer Methoden, vor allem der NMR-Spektroskopie, erheblich erleichtert; dies hatte weitreichende Folgen für die Beziehungen zwischen Instrumentenherstellern und akademischer Forschung wie auch für die Entstehung eines neuen Typus von *method-oriented scientists* (vgl. Reinhardt 2006a, 2006b). Mit etwas Pathos vergleicht Prelog die daraus resultierenden Verschiebungen in der organischen Chemie mit der „Einführung der Feuerwaffen in der Kriegskunst“: „Die Siege, die vorher nur den Helden mit ungewöhnlicher physischer Kraft und Mut vorbehalten waren, konnten nachher von durchschnittlichen Soldaten mit guten Waffen errungen werden“ (1985: 263). Für die Alltagstauglichkeit der NMR-Spektroskopie war vor allem relevant, dass nun weniger Zeit, Expertise und personelle sowie finanzielle Ressourcen erforderlich waren. Mit anderen Worten: Was zählte, waren nicht mehr aufsehenerregende ‚Siege‘, sondern vielmehr, wie zügig und zuverlässig Strukturaufklärung als spezialisierte Routinetätigkeit betrieben werden konnte. Geniestreiche oder Heldentaten waren nicht mehr durchgängig vonnöten.

Eine verhältnismäßig unspektakuläre, für die Naturstoffchemie aber entscheidende Veränderung erfolgte indes erst Jahrzehnte später: Dank eines neuen Verfahrens zur Detektion des Kernspins von Atomen, der sogenann-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ten inversen Detektion, hatte sich zu Beginn der 1990-er Jahre die Empfindlichkeit von NMR-Spektrometern um ein Vielfaches erhöht. Die Strukturaufklärung wurde dadurch bei reduzierter Probengröße enorm beschleunigt:

> X1: Bis Ende der 1980-er wurden viele zweidimensionale NMR-Spektren, die bei komplexeren Strukturen für die Strukturaufklärung ausgesprochen hilfreich sind, durch Detektion der C^{13}-NMR-Signale gemessen. Dann wurden neue Pulstechniken entwickelt, die durch sogenannte inverse Detektion (nicht C^{13}, sondern H^{1} wird detektiert) die Empfindlichkeit um mindestens den Faktor 100 verbesserten, und das bei gleichen Magnetfeldstärken, eigentlich nur durch Änderung der Software und kleinere Umbauten (X1, 8.4.2013, P537).

Das Geschäftsmodell des Unternehmens wäre ohne ausreichend empfindliche und schnelle NMR-Spektrometer undenkbar; quantitative Veränderungen schlagen an dieser Stelle in qualitative um. Ob Proben von 20mg oder von 1mg nötig sind und ob Messungen einen ganzen Tag oder eine halbe Stunde dauern, betrifft die Handlungsspielräume von Naturstoffanbietern direkt. Häufig werden von den einzelnen Substanzen schließlich nur 50 bis 100mg gewonnen, weshalb es kaum vertretbar wäre, sämtliche Inhaltsstoffe routinemäßig einer NMR-Analyse zu unterziehen, falls dies weiterhin dermaßen viel Material verbrauchen würde. Die Strategie, Substanzen unabhängig von ihrer Bioaktivität zu isolieren, ist nur vor diesem Hintergrund verständlich; sie ist in einem solchen Maße auf einen hohen Durchsatz und eine effiziente Nutzung von Proben angewiesen, dass sie andernfalls kaum konkurrenzfähig wäre. Das Unternehmen konnte sich der Umstellung auf neue Detektionsverfahren nicht entziehen:

> X1: Das haben wir mitgemacht und das musste man auch mitmachen. Also, das ist so um Dimensionen besser geworden, das macht keinen Sinn, da noch mit der alten Technologie zu arbeiten. Also zum Beispiel bestimmte Messungen, die man zu Beginn meiner Promotion, also Ende der 80-er Jahre / da brauchte man 20mg Substanz und 24h Messzeit, mit den Magneten, die wir jetzt [noch] haben, und der Technologie, die da drinsteckte. Und dasselbe Ergebnis kriegt man mit neuer Technologie, obwohl der Magnet eigentlich der gleiche geblieben ist, was eigentlich auch das Kernstück ist, sollte man meinen / kriegt man innerhalb von einer halben Stunde mit 1mg. Das ist natürlich schon ein Riesenunterschied […], […] weil genau die Messung, die eben sehr, sehr aussagekräftig ist und eigentlich sehr wichtig für die Strukturaufklärung, das sind eben diese 2D-NMR-Spektren, und ohne

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> das kann ich mir gar nicht mehr vorstellen, wie man damals Strukturen geklärt hat! Naja, und erst dadurch ist es überhaupt möglich, diesen Durchsatz zu schaffen und mit diesen relativ kleinen Mengen auszukommen (X1, 2.2.2012, P39).

Für diese sprunghafte Steigerung der Empfindlichkeit von NMR-Spektrometern war es nicht einmal nötig, komplett neue Geräte anzuschaffen; ein Hinweis darauf, dass große Messanlagen, die oft nur in geringer Anzahl – im Fall des Unternehmens handelt es sich um zwei Kernspinresonanzspektrometer – vorhanden sind, heterogen aufgebaut sein können. Verbesserungen gehen teils auf einzelne Komponenten in ansonsten kaum veränderten Apparaten zurück:

> X1: NMR-Geräte […] bestehen auch aus unterschiedlichen Teilen, also grob dem Magneten, da ist es wurscht, ob der 20 Jahre oder 2 Jahre alt ist, und da ist unserer halt 20 Jahre alt (lacht)! Und das Innenleben, was in dem Ding eigentlich die Messungen macht, das ist zum Teil wesentlich neuer, da hat sich eben, sage ich mal, in den letzten 10 Jahren relativ wenig getan, aber in dem Zeitraum vor 20 Jahren bis vor 10 Jahren hat sich da sehr viel getan. Da wurde eben auch das radikal modernisiert (ebd.).

Die verfügbaren Analysetechnologien durchliefen somit keinen kontinuierlichen Fortschritt. Der Umstieg auf neue Detektionsmethoden war so gut wie unabdingbar, damit ein Ansatz, für den Durchsatz und Probenmengen kritische Stellgrößen darstellen, eine Chance hatte. Seither seien lediglich graduelle Optimierungen einiger Komponenten von NMR-Spektrometern auf den Markt gekommen, keine radikal veränderten Teile oder Verfahren (vgl. X1, 25.8.2011, P206). Pointiert gesagt: „Und seitdem hat sich da jetzt nix mehr getan! Also das war ein Riesenschritt, und das war’s dann erstmal“ (X1, 2.2.2012, P39). Daher war es nicht nötig, bei allen Neuerungen der letzten Jahre mitzuziehen. Dies wäre zudem sehr kostspielig, brächte für die Anforderungen des Unternehmens aber keine maßgeblichen Vorteile. Es gilt abzuwägen – bessere Messgeräte sind hilfreich, rechtfertigen aber nicht Ausgaben jeglicher Höhe:

> X1: Und wenn man jetzt noch einen Schritt empfindlicher werden will / weiß ich nicht, nicht 1mg, sondern bloß 100µg brauchen will, dann müsste man neue Geräte kaufen, die dann eher schon im Bereich mehrere Millionen [kosten] und stärkere Magneten haben und noch mehr Kühlung haben. Und das ist dann wieder nicht mehr […] sinnvoll, das bringt so wenig Verbesserung für sehr, sehr viel Aufwand, das

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> macht man dann halt nicht mit! […] Und da muss man eben schon immer wieder abwägen: Was lohnt sich und was ist den Aufwand halt nicht wert? Deshalb ist man da nicht immer absolut *up-to-date* mit den besten Sachen, aber bestimmte Modernisierungen muss man halt mitmachen (ebd.).[81]

Ebenso wichtig wie leistungsfähigere Messverfahren war freilich eine Reihe von Entscheidungen im Hinblick darauf, welche Eigenschaften von Molekülen immer bestimmt werden und auf welche Schritte zugunsten eines höheren Durchsatzes vorerst verzichtet wird. Grundlegend war der Entschluss, unabhängig von ihrer Wirkung möglichst alle nicht-redundanten Inhaltsstoffe aus Biomaterialien zu isolieren – also einerseits *weniger* und andererseits *mehr* als sonst üblich zu tun. Zunächst werden nur die Molekülstrukturen der isolierten Substanzen geklärt; es finden also *weniger* Untersuchungsschritte statt als bei herkömmlichen Ansätzen, in deren Rahmen anfangs getestet wird, welche Extrakte aktiv sind. Dafür isoliert das Unternehmen alle in ausreichender Konzentration enthaltenen Verbindungen; die Tätigkeiten, auf die es sich beschränkt, werden somit an deutlich *mehr* Proben ausgeführt. Eine vergleichbare Priorisierung zeigt sich in einzelnen Bearbeitungsschritten: Bei der Analyse von NMR-Spektren wird so im Normalfall auf die Klärung der Stereochemie von Molekülen verzichtet. Bei Verbindungen, die in den Substanzverkauf gehen, genüge es, die Strukturformel zu bestimmen, ohne ihren dreidimensionalen Aufbau zu berücksichtigen, wie der zuständige Mitarbeiter erläuterte:

> X12: [I]ch kläre überwiegend ohne räumliche Anordnung auf, also bei mir ist nur die [Frage relevant,] wie Kohlenstoffe untereinander gebunden sind, die Kohlenstoffe und Wasserstoffe […] / aber wie jetzt die räumliche Anordnung ist, das mache ich ja nicht. […] Und, letztendlich, mein Hauptaugenmerk ist erstmal die Struktur, die zweidi-

81 In anderen Bereichen, z. B. der Proteinanalytik, lohnen sich weitere Verbesserungen eher: „Die Magnete sind natürlich auch stärker geworden, die benötigten Probenvolumina sind geringer […] und es gibt sogenannte Kryomessköpfe, bei denen elektronische Bauteile gekühlt werden, so dass das elektronische Signal-Rausch-Verhältnis besser wird. Aber all das bringt meiner Meinung nach weniger, als der Schritt zur inversen Detektion brachte. Besonders starke Magnete (aktuell bis 950MHz) führen hauptsächlich zu einer besseren Auflösung des Spektrums, so dass komplexere Verbindungen geklärt werden können. Das ist aber vor allem bei der Aufklärung von Proteinen relevant und weniger für unsere kleinen Moleküle“ (X1, 8.4.2013, P537).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> mensionale Struktur, also wie die Anordnung der einzelnen Atome zueinander ist (X12, 16.1.2012, P19).

Die volle analytische Kapazität des Spektrometers wird nur selten ausgeschöpft. Es würde, so der Mitarbeiter weiter, „zu viel Zeit in Anspruch nehmen, um diese große Anzahl an Spektren und Strukturen oder Verbindungen, […] die wir hier isolieren, jetzt ganz detailliert aufklären zu müssen“ (ebd.). Sinnvoll ist dies nur in Ausnahmefällen – dann, wenn eine Substanz in eigenen Projekten optimiert wird oder Kunden Interesse zeigen. Um Wirkstoffe bearbeiten zu können, ist es unverzichtbar, deren dreidimensionalen Aufbau im Detail zu klären:

> X12: [W]enn man einen *Hit* hätte, zum Beispiel, würde man diese Stereochemie komplett aufklären müssen, weil du musst ja exakt auch wissen, wie die Struktur aussieht, auch in räumlicher Anordnung, weil es ja gerade [entscheidend ist] […], ob es nun irgendwie, was weiß ich, an einem Enzym irgendwie haftet, […] ob die räumliche Anordnung so beschaffen ist, dass man in das aktive Zentrum oder wo auch immer kommt.
> I: Das heißt, das macht ihr dann vor allem, wenn es eben besondere Gründe dafür gibt? […] Also wenn das Wirkungen verspricht oder mit einem Kunden eine Zusammenarbeit ist?
> X12: Dann würde man auch mehr hineinstecken, […] dann würden NMR-Experimente dazukommen, die dann Rückschlüsse auf die räumliche Anordnung dann geben (ebd.).

Sowohl in Bezug auf Instrumente wie auch hinsichtlich der zu verschiedenen Zeitpunkten angemessenen Tätigkeiten gilt es mithin auszuwählen. Was ist wann nötig? Welche Tests oder Analyseschritte sind vorerst verzichtbar, um stattdessen andere Prioritäten zu setzen? Und was ist an Ausstattung erforderlich? Bei welchen technologischen Neuerungen muss man mitziehen, bei welchen nicht? Das Ziel ist, stets einen hohen Durchsatz an reinen Substanzen zu gewährleisten, und zugleich sparsam mit den finanziellen und personellen Ressourcen zu haushalten, die zur Verfügung stehen. Daraus resultiert, wie ein Blick auf die vorhandenen Apparate zeigt, ein charakteristisches Nebeneinander von *Low*- und *High-Tech*-Geräten – neben unzähligen Feinwaagen, Kühlschränken oder Trocknungsgeräten finden sich modernste Pipettierroboter und Chromatographie- sowie Spektroskopieanlagen. Gleichwohl sind auch diese nicht alle auf dem neuesten technischen Stand und werden nur so weit nachgerüstet, wie es jeweils erforderlich ist; zudem hat es abgesehen von den NMR-Spektrometern bei den meisten Instrumenten seit Gründung des Unternehmens keine

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sprunghaften Veränderungen gegeben (vgl. X1, 2.2.2012, P39).[82] Ein vergleichbares Nebeneinander von Selbstbeschränkung und expansiven Tendenzen ist bei den Untersuchungsschritten zu konstatieren: Einerseits setzt das Unternehmen auf Geschwindigkeit und verzichtet zu Beginn auf Tests, die in der Naturstoffforschung traditionellerweise üblich sind; andererseits verwendet es viel Zeit darauf, so viele Substanzen wie möglich zu isolieren und deren Strukturformeln zu klären. Verbesserte Instrumente und Verfahren waren hilfreich, um diesen Ansatz zu etablieren, doch keinesfalls hinreichend.

Erklärungsbedürftig bleibt indes, dass gerade in den 1990-er Jahren – zu der Zeit, als die Strukturaufklärung erheblich erleichtert wurde – das Interesse der Pharmaindustrie an Naturstoffen massiv *nachließ*. Es ist anzunehmen, dass deren anderweitige Nachteile für Such- und Forschungsprozesse, die einseitig auf Hochdurchsatz und Effizienz fokussierten, stärker ins Gewicht fielen – in einem solchen Maße, dass die Möglichkeit, die Strukturen isolierter Verbindungen rascher zu klären, nicht als ausreichender Grund wahrgenommen wurde, um weiterhin in diesem Bereich tätig zu bleiben. Es gibt keinen Automatismus, der von neuen Instrumenten oder Methoden zu bestimmten Ansätzen führen würde: Weder konnten beschleunigte Strukturaufklärungsverfahren die Abwendung von Naturstoffen aufhalten noch war der Ansatz des Unternehmens eine zwangsläufige Folge verbesserter Messapparaturen. Technologische Veränderungen können sich auf Geschäftsmodelle auswirken, determinieren diese aber nicht. Vielmehr kam zweierlei zusammen: Der Rückzug von *Big Pharma* eröffnete Spielräume, die spezialisierte Anbieter zu nutzen suchten. Zugleich erweiterten empfindlichere Messverfahren die Handlungsmöglichkeiten und trugen dazu bei, neuartige Geschäftsmodelle zu etablieren, besser gesagt: Sie boten Gelegenheiten, Ansätze im Umgang mit Naturstoffen zu diversifizieren, weit über traditionelle Herangehensweisen hinaus. Erstmals war es so mit vertretbarem Aufwand machbar, ganze Bibliotheken isolierter Reinsubstanzen herzustellen und damit in Nischen konkurrenzfähig zu sein.

82 Für Naturstoffanbieter hätte es weitreichende Folgen, wenn erneut klar verbesserte Instrumente oder Methoden auf den Markt kämen. Derzeit seien jedoch, so mein Gesprächspartner, nur graduelle Fortschritte absehbar, welche die Arbeitsbedingungen nicht radikal verändern dürften. Ob die Naturstoffchemie dadurch tatsächlich revolutioniert wird, wie einige der zitierten Quellen nahelegen, bleibt abzuwarten.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Eine Überblicksstudie veranschaulicht die Vielfalt der Ansätze, die derzeit verfolgt werden, um Pflanzenbestandteile aufzubereiten (vgl. Wang 2008: 399f.). Die vorgestellten Verfahren unterscheiden sich in erster Linie im Hinblick darauf, wie fein Biomaterialien aufgetrennt werden und welche Eigenschaften der daraus gewonnenen Extrakte, Fraktionen oder Verbindungen bestimmt werden. Die Vorgehensweise, auf die das Unternehmen setzt, wird als „high throughput isolation and structure elucidation“ von „pure plant metabolites“ bezeichnet (ebd.); kennzeichnend sind also die Merkmale ‚Durchsatz‘, ‚Reinheit‘ und ‚definierte Molekülstruktur‘. Als Vorzug wird gesehen, dass sämtliche Verbindungen einer *pure metabolite library* mit Hochdurchsatztests kompatibel und direkt mit Substanzen jeglicher, auch synthetischer Herkunft vergleichbar seien; zudem lasse sich aufgrund des geklärten molekularen Aufbaus problemlos überprüfen, ob es sich tatsächlich um neue Naturstoffe handle. Den wichtigsten Nachteil stellen die hohen Ausgaben dar, die bereits zu Beginn anfallen. Darüber hinaus schwinden durch die Fokussierung auf Einzelsubstanzen die Chancen für Nebenverbindungen, die in geringer Quantität enthalten sind. Denn Naturstoffe werden meist nur isoliert, wenn die erwartete Ausbeute eine gewisse Schwelle überschreitet; die Trennschärfe ist mehr oder weniger standardisiert. „[M]inor metabolites“ (ebd.) fallen tendenziell durch dieses Raster. Fraktionen oder Extrakte enthalten demgegenüber noch unzählige Nebenverbindungen; sie sind weniger rein als Einzelsubstanzen, was meist ein Nachteil ist, aber ein Vorzug sein kann, wenn ein bestimmter niedrig konzentrierter Inhaltsstoff eine erwünschte Wirkung auslöst.

Ist das Ziel, die Bestandteile von Biomaterialien den Anforderungen der Pharmaindustrie anzupassen, zählt freilich nicht nur, wie fein die jeweiligen Produkte aufgetrennt wurden. Ebenso wichtig kann es sein, den Gegensatz zwischen der Arbeit mit Naturstoffen und der mit kombinatorischen Syntheseverfahren zu überbrücken (vgl. ebd.: 400). Synthesechemische Ansätze, die darauf abzielen, die Vorzüge beider Vorgehensweisen zu kombinieren, werden häufig als *diversity-oriented synthesis* bezeichnet, mittlerweile ein fester, oft mit dem Akronym DOS abgekürzter Ausdruck (vgl. Cordier u. a. 2008). Der Grundgedanke ist, die Bandbreite möglicher chemischer Reaktionen einzuengen, indem, wie in Abschnitt 2.1.2 erläutert, als Ausgangspunkt sämtlicher Synthesen molekulare Grundgerüste genutzt werden, die mehr oder weniger stark an Naturstoffe erinnern (vgl. Barker u. a. 2013: 300). Den Hintergrund der *diversity-oriented synthesis* bildet die Einsicht, dass die Hoffnungen, die in den 1990-er Jahren auf die kombinatorische Chemie gesetzt worden waren, großer Enttäuschung gewichen sind (vgl. ebd.). Es sei nicht gelungen, durch die beschleunigte

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Synthese riesiger Bibliotheken beinahe automatisch auf geeignete Wirkstoffe zu stoßen; daher gehe der Trend derzeit in gegenteiliger Richtung – hin zur Synthese kleinerer, stärker fokussierter *libraries*, die teilweise typische Merkmale von Naturstoffen aufwiesen und nur eine drei- bis vierstellige Zahl an Verbindungen enthielten (vgl. Newman und Cragg 2012: 311). In diesem Fall sollen kombinatorische Syntheseverfahren nicht direkt zu brauchbaren Wirkstoffen führen, sondern lediglich helfen, Derivate interessanter Grundstrukturen herzustellen. Naturstoffe werden so zu Vorlagen für die Synthese: „The use of natural products as templates for combinatorial chemistry enables the generation of libraries of natural product analogs, which might have enhanced drug-like properties“ (Lam 2007: 285). Um den Titel eines Artikels zum Thema zu bemühen: „Inspiration comes naturally“ (Nature Chemistry Editorial 2014).

Manche Autoren sehen darin einen Wendepunkt für die Wirkstoffentdeckung: *Combichem* sei von einem Gegenspieler, der angetreten war, um die Naturstoffforschung zu verdrängen, zu einem komplementären Ansatz geworden (vgl. Lam 2007: 285). Eine andere Quelle degradiert die kombinatorische Chemie zu nichts als einem – höchst effektiven – Hilfsmittel zur Optimierung von Leitstrukturen. Hierbei sei die Fähigkeit, rasch viele ähnliche Verbindungen herstellen zu können, äußerst nützlich; zunächst müssten aber geeignete Ansatzpunkte gefunden werden, z. B. durch den Rückgriff auf Naturstoffe (vgl. Newman und Cragg 2012: 312). Erst dann können kombinatorische Verfahren ihre Stärken entfalten und den chemischen Raum, den Naturstoffe erschließen, synthetisch zugänglich machen. Vermutlich hat *Combichem* auf diese Weise indirekt sogar geholfen, Naturstoffe wieder attraktiver werden zu lassen. Einige der oben angeführten harschen Einschätzungen zum mangelnden Nutzen kombinatorischer Verfahren übersehen folglich deren Beitrag als Hilfsmittel, um Derivate natürlicher Grundstrukturen zu entwickeln. Einige Jahre zuvor hatte die kombinatorische Chemie gleichwohl die Abwendung vieler Firmen von Naturstoffen forciert; die Ressourcen der Industrie wurden für das Hochdurchsatz-*Screening* und die Massenproduktion von Substanzen, die dafür geeignet schienen, in Beschlag genommen. Der Einwand, dass die Naturstoffforschung heute weiter fortgeschritten wäre, wenn Pharmafirmen in diesem Bereich ebenso viel investiert hätten wie in *Combichem* und Hochdurchsatztests, trifft insofern einen wunden Punkt (vgl. Lam 2007: 287). Doch übersieht er, in welchem Maße der mögliche Nutzen sämtlicher Ressourcen von ihrer Anschlussfähigkeit an weitere Forschungsprozesse abhängt. Anders gesagt: In einem Umfeld, in dem ein kalkulierbarer, hoher Durchsatz systematisch privilegiert wurde, hätte es wohl wenig geholfen,

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

schlicht und einfach mehr für Naturstoffforschung im althergebrachten Sinne auszugeben und dabei weiterhin zunächst Extrakte zu testen. Die Nachteile dieser Vorgehensweise für das Hochdurchsatz-*Screening* liegen schließlich, wie oben gezeigt wurde, auf der Hand. Strukturelle Merkmale von Naturstoffen als Inspiration für synthesechemische Vorhaben zu nutzen, bildet demgegenüber einen Trend, welcher den seit den 1990-er Jahren reorganisierten Prioritäten der Industrie gerecht wird. Daher prognostizieren selbst Autoren, die von der fortgesetzten Schlüsselrolle von Naturstoffen überzeugt sind, dass die Zukunft Derivaten und der diversitätsorientierten Synthese gehöre, also Ansätzen, die den vermeintlichen Gegensatz zwischen Synthese- und Naturstoffchemie zu überbrücken suchen (vgl. Newman und Cragg 2012: 330).

Das Unternehmen folgt somit einem aktuellen Trend, wenn es Naturstoffe als Grundlage für *libraries* nutzt. Ein leitender Mitarbeiter betonte dies explizit: „Meiner Meinung nach ist das, was wir als [Name des Derivate-Programms; Anm. KA] verkaufen, genau dasselbe wie DOS“ (X1, 24.4.2014, P557). Was unter *diversity-oriented synthesis* verstanden wird, geht dabei über die Herstellung einzelner Derivate hinaus: „Auf jeden Fall machen wir nicht nur simple Derivate, sondern richtige Chemie rund um die *Core*-Strukturen“ (ebd.). Mithilfe ganzer *libraries* von Derivaten wird die strukturelle Diversität, die über Naturstoffe zugänglich ist, nicht nur in unzählige abgeleitete Verbindungen aufgefächert; vielmehr wird sie durch gezielte synthesechemische Bearbeitung in Bahnen gelenkt, die den Weg für ihre medizinalchemische Optimierung ebnen. So wird z. B. die *drug-likeness* von Derivaten gesteigert, indem diese an bestimmte physikochemische Parameter angepasst werden. Als Motto kann der Titel eines Artikels zur Synthese abgewandelter Naturstoffe dienen: „Copy, Edit, and Paste“ (Gademann 2015). Wie sehr die synthetisierten Derivate sich untereinander ähneln und wie eng sie an Naturstoffe als *templates* angelehnt sind, variiert dabei von Fall zu Fall. Durch die Bemühung, die Vorzüge synthetischer Verfahren mit der Diversität von Naturstoffen zu verbinden, führe das Unternehmen, so der Geschäftsführer in einem Branchenmagazin, eine mitunter verschmähte Ressource gleichsam durch die Hintertür wieder in die Industrie ein (vgl. X8, 2014, P561). Zu diesem Zweck biete es Naturstoffe „teilsynthetisch aufgewertet“ an; also nicht ausschließlich in Form isolierter Reinsubstanzen, sondern ebenso „den Bedürfnissen der Medizinalchemie entsprechend optimier[t]“ (ebd.). Synthetisch „aufgewertete“ *libraries* sollen Kunden ganze Entwicklungsschritte abnehmen, indem sie deren Programme zur diversitätsorientierten Synthese ergänzen oder ersetzen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Bedenkt man, in welchem Kontext und mit welchen Zielen Pharmafirmen Substanzen erwerben, wird vor diesem Hintergrund klar, dass Naturstoffe in einer weiteren Hinsicht keinen Nachteil darstellen dürfen: Zahlreiche Anbieter stehen in Konkurrenz zueinander und sind allesamt von wenigen Großkunden abhängig. Deren Interesse richtet sich auf bereits optimierte Leitstrukturen oder wenigstens mit *Screening*-Verfahren kompatible Verbindungen; folglich gilt es sicherzustellen, dass Naturstoffe bzw. Derivate im direkten Vergleich zu konkurrierenden Produkten keine übermäßigen Nachteile aufweisen. Denn das Alleinstellungsmerkmal des Unternehmens – eine große Sammlung reiner Naturstoffe mit definierter Molekülstruktur – kann in ein Hindernis umschlagen, wenn Kunden andere Kriterien höher gewichten als die chemische Diversität und Komplexität von Substanzen. Derzeit profitiere das Unternehmen davon, dass komplexe Verbindungen, so ein Mitarbeiter, wieder gefragter seien; in der Arzneimittelforschung komme man inzwischen von den „reinen großen Zahlen weg“ (X1, 16.1.2015, P563). Das heißt allerdings nicht, dass mit *High-throughput-Screening* und kombinatorischer Chemie assoziierte Ziele – z. B. das, die Effizienz der Forschung und deren *Output* messbar zu steigern – irrelevant geworden wären. Ganz im Gegenteil: Dieselben Prinzipien werden nun auf die Naturstoffforschung übertragen. Hochdurchsatz-Verfahren bleiben als Mittel zur Wirkstoffentdeckung unverrückbar privilegiert. In dem Maße, in dem isolierte Reinsubstanzen damit kompatibel sind, können sie vom Trend zu chemischer Komplexität profitieren – doch nur unter dieser Voraussetzung. Die Pharmaindustrie beabsichtigt keineswegs, ihre erst in den frühen 1990-er Jahren mit großem Aufwand reorganisierten Forschungsprozesse erneut umzugestalten, um eine begrenzte Anzahl an komplexen Verbindungen besser untersuchen zu können. Selbst dann, wenn ausdrücklich Interesse an neuen Naturstoffen besteht, ist es wahrscheinlich, dass Kunden darauf verzichten, wenn die damit einhergehenden Hürden zu groß erscheinen. Anbieter müssen Naturstoffe in einer Form bereitstellen, die möglichst reibungslos mit der weiteren Forschung kompatibel ist; andernfalls haben sie schlechte Chancen, Abnehmer zu finden: „Scarce bioactive naturally occurring substances are of special interest because they are likely to remain unexplored unless they become readily available through laboratory techniques“ (Nicolaou 2014b: 1043). Ist diese Bedingung erfüllt, können Naturstoffe als Beimischung zu Substanzbibliotheken gefragt sein; auch in dieser Hinsicht ist die Nachfrage der Industrie opportunistisch (siehe Abschnitt 2.2).

Die aus dem Rückzug von *Big Pharma* aus der Naturstoffforschung resultierende Lücke haben viele Anbieter genutzt, um sich auf einzelne Vorge-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

hensweisen zu spezialisieren; das Spektrum an Ansätzen hat sich ausdifferenziert. Die Spielräume kleiner Anbieter sind durch die Art und Weise, wie die pharmazeutische Forschung über diverse Akteure hinweg organisiert ist, freilich eng umgrenzt. Das Unternehmen ist einer dieser Nischenanbieter; als solcher hat es keine andere Wahl, als auf die Anforderungen der Kundschaft einzugehen. Das Leitmotiv seines Geschäftsmodells ist, dass Naturstoffe in keinerlei Hinsicht einen Nachteil darstellen sollen. Denkt man die Metapher von Naturstoffen als *ugly ducklings* weiter, passt sie noch besser als oben erläutert (siehe Abschnitt 2.1): Mit etwas mehr Geduld und Aufwand kommen Vorzüge zum Vorschein, wo auf den ersten Blick Nachteile vorzuherrschen schienen.

3.3 Reine Naturstoffe mit definierter Molekülstruktur als Kern des Geschäftsmodells und praktische Angelegenheit

Der erste Bearbeitungsschritt, den die von mir gesammelten Pflanzenteile durchliefen, nachdem sie einige Wochen lang, in verschiedene Kartons aufgetrennt, getrocknet waren, bestand in der Extraktion. Der zuständige Kollege, ein jovialer, ansteckend gut gelaunter, seit Jahren in dem Unternehmen tätiger Mitarbeiter, beantwortete meine naiven Fragen in Seelenruhe, während er damit beschäftigt war, Pflanzenmaterial, das er zuvor klein gemahlen hatte, in großen Bottichen mit Methanol zu übergießen, Proben sorgfältig abzuwiegen, seine Messergebnisse mit meiner zweifelhaften, aber gut gemeinten Hilfe in Datenbanken einzutragen oder Extrakte im Rotationsverdampfer zu konzentrieren. Nebenbei kommentierte er den Alltag im Unternehmen mit trockenem Humor. Über den Leiter der Forschungsabteilung sagte er, dieser könne „nicht mal eine Mohrrübe essen, ohne an die Inhaltsstoffe zu denken“ (X6, 9.11.2011, P146). Er meinte dies nur halb im Scherz, doch wollte er seine Aussage nicht als kritischen Einwand gegen die übermäßige Engführung komplexer Phänomene verstanden wissen, sondern, ganz im Gegenteil, als Ausdruck seiner Wertschätzung: Sein Kollege verfüge über so viel Erfahrung und Wissen, dass er nur staunen könne. Dieser wiederum meinte, Jahre später auf diese Bemerkung angesprochen – obwohl nicht einmal zur Sprache gekommen war, über wen wir uns damals unterhalten hatten: „Wer immer das über mich gesagt hat, hat wohl Recht“ (X1, 30.5.2015, P564). Er hatte sich in dieser Beschreibung auf Anhieb wiedererkannt.

Die Anekdote veranschaulicht, in welchem Maße der in Kapitel 2 allgemein erläuterte molekulare Reduktionismus eine Prämisse des Geschäfts-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

modells bildet. Andere KollegInnen erzählten von Erlebnissen, die auf ähnliche Einstellungen verwiesen: Ein für die Trennung und Isolierung von Substanzen verantwortlicher Chemiker berichtete von einer Familienfeier, bei der die anwesenden Kinder mit Eibenzweigen spielten, die zur Dekoration aufgehängt waren – während er vor seinem inneren Auge stets die Strukturformeln der giftigen Inhaltsstoffe der Eibennadeln sah (vgl. X11, 23.9.2011, P220). In welchem Maße die Fokussierung auf Molekülstrukturen nicht nur Selbstbilder prägt, sondern sich ebenso in – teils beeindruckenden – Kenntnissen und Fertigkeiten widerspiegelt, zeigte sich u. a., als ich bei der Analyse von NMR-Spektren zuschaute: So gut es ging, versuchte ich, den Erläuterungen des Mitarbeiters zu folgen, der sich nach Kräften bemühte zu erklären, was er – den mehrere KollegInnen übereinstimmend als „genialen“ Strukturaufklärer beschrieben hatten (u. a. X1, 2.2.2012, P37) – in den Spektren sehen konnte, welche Punkte und Kurven im Diagramm also welche Zusammenhänge zwischen Atomen wiedergaben. Allzu viel verstand ich freilich nicht. Der Leiter des Forschungsbereichs hingegen erkannte in den Spektren aussagekräftige Muster, als er kurz in das Büro seines Kollegen kam: Er warf über dessen Schulter hinweg einen Blick auf das gerade auf dem Bildschirm sichtbare NMR-Spektrum und meinte sofort, das sehe ja interessant aus – die Verbindung sei wohl bitter, da sie ein typisches Molekülfragment enthalte, das meist für bitteren Geschmack sorge (vgl. X1 & X12, Feldnotizen 10.1.2012, P246).

Im Folgenden möchte ich betrachten, wie diese Prämisse in Aussagen von MitarbeiterInnen, alltäglichen Praktiken sowie geschäftlichen Strategien zum Ausdruck kommt und in welchen Zusammenhängen dies geschieht. Dabei geht es um zweierlei Aspekte: Einerseits um den erläuterten molekularen Reduktionismus als Kern des Geschäftsmodells; andererseits um die in Alltagspraktiken wirkmächtige Fokussierung auf die Reinheit von Substanzen in der Naturstoffforschung, deren Status als Teilgebiet der Chemie vor diesem Hintergrund klar ersichtlich wird.

3.3.1 Molekularer Reduktionismus als Kern des Geschäftsmodells

Wie zeigte sich die Fokussierung auf Molekülstrukturen während meiner Feldforschung? Schon bei meinem ersten Besuch vor Ort wies mich der Geschäftsführer indirekt auf diese Engführung hin: Im Gespräch mit ihm und dem Leiter der Forschungsabteilung hatte ich – mit einiger Nervosität – versucht, mein Forschungsinteresse zu erläutern; mein Ziel war, möglichst verständlich zu sein und zugleich niemanden vor den Kopf zu sto-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ßen, schließlich hing für mich viel vom Ausgang der Unterhaltung ab. Meine Sorgen sollten sich als unbegründet erweisen; meinen Gesprächspartnern wurde nicht ganz klar, worauf mein Projekt hinauslaufen sollte, doch stuften sie meine Fragen offenbar nicht als bedrohlich oder allzu lästig ein. In einer anderen Hinsicht wurde ich allerdings vor überzogenen Erwartungen gewarnt: Gemessen an meinen späteren Einsichten zum Geschäftsmodell bezogen sich meine Fragen stark auf die verwendeten Biomaterialien. Der Geschäftsführer gestand demgegenüber ein, dass unter den Beschäftigten in Bezug auf ihr Bewusstsein, Substanzen zu nutzen, die zuvor Bestandteile oder Stoffwechselprodukte von Lebewesen gewesen waren, „Entfremdung" oder gar Gleichgültigkeit vorherrsche. Ich sollte mir den Arbeitsalltag, so betonte er, keinesfalls „zu romantisch" vorstellen: „Es wird nicht lange mit Pflanzen gearbeitet". Stattdessen werde angestrebt, möglichst frühzeitig „künstliche Forschungsobjekte" zu gewinnen, die in Standardverfahren verwendet werden können (X8, 15.8.2011, P194). Als paradigmatische „künstliche Forschungsobjekte" dienen isolierte Substanzen, deren Charakteristika konsequent auf ihre Molekülstrukturen zurückgeführt werden. Folglich geht es an dieser Stelle weniger um persönliche Überzeugungen im Hinblick darauf, was die Eigenschaften von Biomaterialien prägt. Ausschlaggebend ist, welche Möglichkeiten, auf eine Reihe praxisbezogener Fragen zu reagieren, der Ansatz des Unternehmens zulässt.

Die zentrale Rolle von Naturstoffen mit definierter Molekülstruktur kennzeichnet das gesamte Geschäftsmodell. Dies spiegelt sich auf operativer Ebene in rekurrenten Verfahren wider, durch die Extrakte und Fraktionen immer feiner aufgetrennt und analysiert werden. Unbrauchbare und unerwünschte Bestandteile und Proben werden nach und nach aussortiert, bis nur noch – im Idealfall neue, nicht redundante – Reinsubstanzen übrig sind. Nicht zufällig erinnert diese Vorgehensweise an ein Motto, mit dem die angebotenen Leistungen beworben werden: Das Heu verbrennen, um die Nadel zu finden. Einzelverbindungen bilden die Nadeln, die es zu entdecken und aufzubereiten gilt; auf eine Art und Weise, die, um im Bild zu bleiben, Kunden die Mühe erspart, selbst den Heuhaufen durchwühlen zu müssen.

Da die Pharmaindustrie, wie oben erläutert, Einzelverbindungen mit geklärter Molekülstruktur bevorzugt, ist die Vorgehensweise des Unternehmens ein durchaus plausibler Ansatz – obgleich es zunächst kontraintuitiv erscheinen mag, isolierte Naturstoffe unabhängig von ihrer Bioaktivität zu verkaufen. Wenn die Verfügbarkeit von Einzelverbindungen in reiner Form eine Voraussetzung dafür bildet, dass sie für Pharmafirmen über-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

haupt infrage kommen, wird aber verständlich, in welchem Maße der Markt für Bestandteile von Biomaterialien davon geprägt ist, wie gut diese an die in der Industrie üblichen Forschungsprozesse angepasst sind. Das Unternehmen folgt insofern den Prioritäten seiner Kundschaft, besser gesagt: Das Geschäftsmodell stellt eine unter diversen möglichen Reaktionen auf deren Präferenzen dar; eine andere Option – mit höheren Chancen und Risiken – wäre es, weniger auf einen hohen Durchsatz zu achten und dafür zu versuchen, Wirkstoffe eigenständig bis in die klinische Phase weiterzuentwickeln.

Zugleich handelt es sich bei der Fokussierung auf Reinsubstanzen um mehr als eine pragmatische Orientierung an feststehenden Wünschen der Pharmaindustrie: Über die Nachfrage seitens der Kunden sowie die Nachteile von Extrakten hinaus ist das Bekenntnis zu Einzelverbindungen als Bezugspunkt jeglicher Bioaktivität als handlungsleitende epistemologische Grundannahme im Geschäftsmodell verankert. In einem langen Gespräch mit dem Leiter der Forschungsabteilung – viele KollegInnen waren im Urlaub, weshalb er nicht viel zu tun hatte und froh um Ablenkung war – ging es um die Hintergründe seiner Arbeit. Ich fragte u. a. nach der Ausrichtung auf *pure compounds*, die mir in sämtlichen Tätigkeitsfeldern aufgefallen war:

> I: Ich meine, sogar im *Food*-Bereich wollt Ihr ja nicht Extrakte verkaufen, sondern reine Verbindungen, die dann, wie Du sagtest, Geschmack modifizieren oder sowas?
> X1: Ja! Jein! Äh, unser Ansatz ist, die *Screening*-Tätigkeit mit Reinsubstanzen zu machen, also dass man wirklich weiß, welche Substanz für einen bestimmten Effekt wirksam ist. Das heißt aber nicht, dass am Ende die Substanz im Produkt landen muss. Also gerade im *Food*-Bereich oder im Kosmetikbereich ist es so, dass man weiß, diese Substanz ist aktiv, aber aus unterschiedlichen Gründen will man keine Reinsubstanz im Produkt später drin haben, sondern einen Extrakt, der diese Reinsubstanz enthält (X1, 11.1.2013, P43).

Selbst dann, wenn Extrakte gefragt sind, wird nach Reinsubstanzen gesucht, die spezifische Effekte verursachen. Anschließend entwickelt das Unternehmen passende Extraktionsverfahren, um sicherzustellen, dass eine zuvor identifizierte Verbindung in der geforderten Konzentration enthalten ist; weitere Schritte übernimmt es ausdrücklich nicht:

> X1: Den Extrakt selber würden wir sicherlich nicht in großen Mengen herstellen. Möglicherweise suchen wir jemanden, der das machen würde, aber den Weg von der Reinsubstanz wieder zu einem geeigneten

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> Extrakt zurück, den machen wir schon. Also wir entwickeln dann halt Verfahren, die günstig sind, um die Substanz in ausreichender Menge überhaupt drin zu haben, und das machen wir dann schon (ebd.).

Für die Produktion von Extrakten in großem Maßstab fehlen nicht nur die erforderlichen Großanlagen. Vielmehr stehen anderweitige Kompetenzen und Ziele im Vordergrund, vor allem die Isolierung von Naturstoffen mit konstant hohem Durchsatz. Dabei werden je Verbindung im Normalfall nur ca. 100mg gewonnen; die Mengen, die gehandhabt werden, bleiben überschaubar. Dauerhaft größere Quantitäten einzelner Substanzen oder Extrakte herzustellen, gehört nicht zum Angebotsspektrum; selbst Großaufträge umfassen selten mehr als die einmalige Lieferung bzw. Nachbestellung von Naturstoffen im zweistelligen Grammbereich. Zudem beruhen viele Leistungen direkt auf Forschungsergebnissen oder bestehen aus nichts als Daten bzw. Protokollen. Die Wertschöpfung ist stark wissens- und informationsbasiert und lässt sich nicht immer darauf zurückführen, wie viel Gramm oder Milligramm bestimmter Materialien verkauft werden. Extrakte entwickelt das Unternehmen mithin, indem es, wie oben erläutert, „den Weg von der Reinsubstanz wieder zu einem geeigneten Extrakt zurück[verfolgt]". Einzelverbindungen zu isolieren, ist nichts als eine wiederholt durchgeführte Auftrennung, also kein gänzlich anderer Vorgang als eine Extraktion; dass der Weg in beide Richtungen gangbar ist, liegt nahe: Ausschlaggebend sind Anzahl und Auflösung der Trennungsschritte. Biomaterialien weniger fein aufzutrennen und stattdessen Extrakte mit einem bestimmten Gehalt einzelner Inhaltsstoffe zu nutzen, impliziert indes, dass zuvor ermittelte Effekte von Reinsubstanzen verwässert werden. Im Pharmabereich betrifft dies ohnehin nur Hersteller pflanzlicher Arzneimittel:

> X1: Infrage kommt das [nur] für Phytopharma-Firmen und da laufen auch gerade Gespräche mit einer großen Phytopharma-Firma, wo wir eben genau diesen Weg gehen. Da haben wir aktive / also Aktivitäten zu bestimmten Reinsubstanzen und bei denen wird's aber so sein, die wollen einen Extrakt haben! Da sind wir auch ganz optimistisch, dass da in den nächsten Monaten was passiert (ebd.).

Auch in diesem Fall werden somit Einzelverbindungen gewonnen und getestet – eine bewusste Entscheidung zugunsten der als privilegiert erachteten molekularen Bezugs- und Eingriffsebene. Der Weg zurück zu Extrakten ist demgegenüber optional und wird nur auf besondere Nachfrage hin beschritten:

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> I: [S]elbst wenn Ihr dann gegebenenfalls aus einem Extrakt was entwickelt […], dann kommt Ihr auf den Extrakt immer über Wirkungen von Reinsubstanzen, oder?
> X1: Normalerweise, normalerweise ja.[83] […] [D]as ist praktisch das Geschäftsmodell und auch irgendwo das Alleinstellungsmerkmal. Also, es gibt Extrakte schon auch an vielen anderen Stellen zu kaufen, und Naturstoffe eben nicht (ebd.).

Die Nische, die sich das Unternehmen geschaffen hat, ist um Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur herum organisiert, die je nach Bedarf auf verschiedene Weise ökonomisch produktiv gemacht werden können – mal als über den Katalog angebotene Naturstoffe, mal im Rahmen einer gröberen Trennung von Rohmaterialien, mal durch zusätzliche Diversifizierung mithilfe der Herstellung von Derivaten.

Welche Charakteristika des Geschäftsmodells und der alltäglichen Arbeitsroutinen rechtfertigen es darüber hinaus, von molekularem Reduktionismus zu sprechen? Bedenkt man, wie systematisch und durchorganisiert der Aufbau von Biomaterialien auf darin enthaltene Verbindungen und deren Molekülstrukturen enggeführt wird, scheint es angemessen, in einem nicht oberflächlichen Sinne von molekularem Reduktionismus zu sprechen – obgleich eher in prozessbedingter als in epistemologischer oder ontologischer Hinsicht, um Strassers Terminologie aufzugreifen. Eigenschaften *des Ganzen* zu erklären oder zu untersuchen, indem man auf einzelne Bestandteile zurückgreift, ist zweitrangig, sofern nicht in Ausnahmefällen ein Kunde Interesse an einem Extrakt hat. Stattdessen ist die Praxis auf Einzelverbindungen verengt, als Bezugspunkt wie auch als Ziel, auf das hin sämtliche Prozesse optimiert werden. Insbesondere geht es darum, wie der von vornherein fixe Endpunkt – Reinsubstanzen mit geklärter Molekülstruktur – effektiv und zuverlässig erreicht werden kann.

Wie Einstellungen und Annahmen, die ich unter dem Schlagwort „molekularer Reduktionismus“ fasse, im Arbeitsalltag zutage treten, lässt sich mithilfe von Flecks Erläuterungen zu Denkstilen in der wissenschaftlichen Praxis nachvollziehen. Flecks begriffliches Instrumentarium hilft, Aspekte zusammenzudenken, die von der Einübung von Handgriffen und dem spezialisierten Gebrauch von Instrumenten über elaborierte Sequenzen typischer Tätigkeitsschritte bis zu abstrakten Denkmustern und Theorien reichen. Es ist kein Zufall, dass Rose sich auf Fleck beruft, um den „molecu-

83 Im *Food*-Bereich werden nicht nur Reinsubstanzen getestet, sondern auch Fraktionen (siehe Abschnitt 3.1.5).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

lar gaze“ der heutigen Lebenswissenschaften als Kernelement eines Denkstils zu beschreiben (2007a: 5f.). Fleck definiert seinen zentralen Begriff wie folgt:

> Wir können also *Denkstil als gerichtetes Wahrnehmen, mit entsprechendem gedanklichen und sachlichen Verarbeiten des Wahrgenommenen, definieren*. Ihn charakterisieren gemeinsame Merkmale der Probleme, die ein Denkkollektiv interessieren; der Urteile, die es als evident betrachtet; der Methoden, die es als Erkenntnismittel anwendet. […] Er wird zum Zwange für Individuen, er bestimmt „was nicht anders gedacht werden kann“ (2006: 130).

Die Einführung in das, was er angesichts der „soziale[n] Bedingtheit jedes Erkennens“ (ebd.: 53) als „Denkkollektiv“ bezeichnet, ist im wörtlichen Sinne „eine Hineinführung, ein sanfter Zwang. […] Die organische Abgeschlossenheit jeder Denkgemeinde geht parallel einer stilgemäßen Beschränkung der zugelassenen Probleme: es müssen immer viele Probleme unbeachtet oder als unwichtig oder sinnlos abgewiesen werden“ (ebd.: 137). Einige der MitarbeiterInnen, mit denen ich sprach, zeigten zumindest auf Nachfrage ein ausgeprägtes Bewusstsein für die Grenzen des verfolgten Ansatzes; ihr Denkstil scheint nicht im selben Maße alternativlos zu sein wie in Flecks Zuspitzung. Im Arbeitsalltag aber blieb sämtliche Aufmerksamkeit auf Reinsubstanzen und deren Molekülstrukturen konzentriert; um Flecks Stichworte aufzugreifen: Die Bandbreite der zugelassenen Probleme wurde stark beschränkt, vor allem aus pragmatischen Gründen. Unbeachtete Fragestellungen wurden nicht als sinnlos oder irrelevant betrachtet; doch die enge Fokussierung auf bestimmte Probleme blieb im Normalbetrieb unhinterfragt, sofern nicht z. B. Störungen in den Abläufen auftraten oder meine naiven Fragen für Irritationen sorgten. Darüber hinaus gab es einige Elemente, die schlechthin „nicht anders gedacht werden“ können, wie es bei Fleck heißt – insbesondere die Prämisse, dass jegliche Bioaktivität auf Interaktionen auf molekularer Ebene basiert.

Denkstile betreffen nicht nur epistemische Bezüge und ihre Inhalte. Robust werden Denkstile nicht zuletzt durch die Einbindung vielfältiger praktischer Beziehungen und Prozesse, falls diese Annahme Fleck nicht zu sehr aus dem Blickwinkel der Praxistheorie oder Akteur-Netzwerk-Theorie deutet. Rose hebt diesen Punkt hervor, wenn er neben Fragestellungen, Aussagen und Argumenten auch Apparate, Modellsysteme und Experimente zu den Merkmalen zählt, die für Denkstile charakteristisch sind (vgl. Rose 2007a: 5f.). Fleck erläutert die „Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache“ – so der Titel seiner klassischen Ab-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

handlung – am Beispiel der später als Wassermann-Reaktion bekannt gewordenen serologischen Methode zum Nachweis der Syphilis; dabei betont er neben der Herausbildung spezifischer Wahrnehmungsmuster die Rolle, die erlernte Fertigkeiten und Geschick beim Durchführen von Experimenten für die Etablierung dieses Verfahrens spielten: Aspekte, die über den Bereich dessen hinausgehen, was gemeinhin als Domäne des Denkens gilt. Im Anschluss an Michael Polanyi ist diesbezüglich oft die Rede von implizitem Wissen, d. h. von kaum explizit verbalisierbaren Wissenspraktiken, die sich nicht auf Basissätze zurückführen lassen (vgl. Jung 2011: 203). Der Begriff des Denkstils ist daher weit zu verstehen und nicht auf den Gehalt von Argumenten, Methoden oder Theorien begrenzt. Folgerichtig unterstreicht Fleck, dass zu jedem Denkstil Anwendungen, Instrumente und Methoden gehören (vgl. 2006: 137). In der Naturstoffchemie hängt die Fokussierung auf Einzelverbindungen z. B. mit Testprozeduren zusammen, die fast ausschließlich mit Reinsubstanzen funktionieren. Auch chemische Strukturformeln stützen Denkmuster, welche Rose einer molekularen Blickweise zuordnet, unabhängig davon, ob sie als *paper tools* oder als mentale Modelle verstanden werden (vgl. Bensaude-Vincent 2008: 51f.; Reinhardt 2012: 286f.; Rose 2007a: 5). Dies gilt ebenso für Software, Datenbanken und Instrumente, welche heutzutage die Strukturaufklärung erleichtern und beschleunigen, z. B. NMR-Spektrometer.

Betrachtet man den Ansatz des Unternehmens als Denkstil, der mit Handlungsroutinen und Organisationsstrukturen gekoppelt ist, ist nicht zu erwarten und auch nicht erforderlich, dass sämtliche Schritte stets aufs Neue durchdacht werden und ihre Hintergründe allen MitarbeiterInnen bewusst sind. Gewohnheiten und Lernprozesse führen, wie Fleck betont, zu selektiver Wahrnehmung und schränken das Spektrum als relevant erachteter Fragestellungen, Probleme und Lösungen ein. So überrascht es nicht, dass viele meiner GesprächspartnerInnen nicht vor Augen hatten, aus welchen Spezies die bearbeiteten Extrakte oder Proben gewonnen worden waren oder woher die Biomaterialien stammten. Für die meisten MitarbeiterInnen handelte es sich einfach um Flüssigkeiten in kleinen Röhrchen, deren Eigenschaften zu ermitteln waren, oder um Diagramme auf Papier oder einem Monitor, die es zu analysieren galt oder auf deren Grundlage eine Auswahl zu treffen war – obgleich auf Nachfrage so gut wie immer eingeräumt wurde, dass Spezifika der Bestandteile von Organismen relevant sein können, z. B. ihre Variabilität oder Matrixeffekte. Angesichts des Zeitdrucks, der im Alltag meist herrschte, blieb ohnehin kaum Gelegenheit, ins Grübeln zu geraten. Zudem setzen zahlreiche Tätigkeiten Expertise und Erfahrung voraus, sind aber stark repetitiv, z. B. die rekur-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

renten Trennungs- und Analyseschritte, für welche die biotische Herkunft von Proben oft gleichgültig ist. Der Kontrast zu meiner Sichtweise liegt auf der Hand: Zu ‚meinen Pflanzen' hatte ich durch die Erlebnisse beim Sammeln und meine ausgiebige Dokumentation eine ganz andere Beziehung aufgebaut, die von Neugier und gerade nicht von Routine geprägt war. Meinem Hauptgesprächspartner blieb der Gegensatz nicht verborgen:

> X1: Ja, da ist eben logischerweise dann auch keine Beziehung von den Leuten zu dem Material, das hatte ich dir ja am Anfang auch schon erzählt. Dass du wahrscheinlich jetzt ganz anders damit umgehst [, ist klar]. Immer wenn du jetzt das Pfaffenhütchen siehst, dann siehst du dich da im Regen die Dinger pflücken (lacht), aber andere haben da eine ganz andere Beziehung zu!
> I: Na, gut, ist ja klar, wenn man da letztlich eine Kiste voll Sachen [hat], die man da irgendwie durchschleusen muss, dann hat man nicht allzu viel Muße, da jetzt drüber nachzudenken.
> X1: Ne!
> I: Oder nur durch Zufall mal oder so.
> X1: Ja, und das ist aber auch unwichtig (X1, 2.2.2012, P37)!

Irrelevant und mitunter gar hinderlich sind Hintergrundkenntnisse und persönliche Bezüge nicht *per se*, sondern für die spezifischen Zwecke, welche einen Großteil der Routinetätigkeiten prägen:

> X1: Wenn jemand die analytischen Daten beurteilt und sagen soll: „Die Pflanze ist es wert, getrennt zu werden, und diese ist es nicht wert, getrennt zu werden", dann ist es dabei nicht wichtig, aus welchem Land die Pflanze kommt und ob ich da vielleicht mal im Urlaub war [...] und die Pflanze an dem wunderschönen Strand wuchs, wo ich noch irgendwelche Erinnerungen dran habe, sondern dann ist es einfach wichtig, was in der Pflanze drin ist.
> I: Der Rest wären dann Anekdoten praktisch, oder?
> X1: Ja [...] / ich kenne das auch, weil ich habe mal Pflanzen in Mittelamerika gesammelt für meine Frau / da hat man eine ganz andere Beziehung dazu, und das ist hier nicht so. Und vielleicht ist das manchmal sogar hinderlich, weil man dann nicht so objektiv rankommt, wenn man diese Beziehung dazu noch hätte. Vielleicht ist das doch besser, wenn man das voneinander trennt (X1, 25.8.2011, P41).

Nur bei manchen Schritten ist es hilfreich, Details zu den Biomaterialien zu kennen; ist die Spezies bekannt, aus der eine Probe entnommen wurde, erleichtert dies z. B. die Strukturaufklärung enorm. Doch auch in diesem

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Fall geht es nicht darum, Dynamiken im Verhältnis zwischen Organismen, Ökosystemen und chemischen Verbindungen auf den Grund zu gehen, sondern um Informationen, die in Tabellen oder Datenbanken verzeichnet sind. Lebewesen auf ihre Bestandteile und diese auf ihren molekularen Aufbau zu reduzieren, geht damit einher, sie aus ökologischen, geografischen und biologischen Kontexten herauszulösen, wie ich später zeige (siehe Abschnitt 4.3).

Von Reduktionismus zu sprechen impliziert indes keineswegs, dass die MitarbeiterInnen jegliche Lebensphänomene eindimensional auf Interaktionen auf molekularer Ebene einschränken würden, wie man vielleicht vermuten könnte. Ganz im Gegenteil: Bei der Sammeltour im Wald nahe seinem Wohnort machte mich der Leiter der Forschungsabteilung z. B. auf Pflanzen, Standorte und ökologische Zusammenhänge aufmerksam, die mir größtenteils unbekannt, ihm aber vertraut waren (vgl. Feldnotizen Sammeltour mit X1, 9.9.2011, P196–200). Während wir an einem feuchtwarmen Spätnachmittag im September im Nieselregen durch das Unterholz am Waldrand stapften und von den Stichen winziger Gnitzen übersät wurden, erläuterte er mit Liebe zum Detail im Jahresverlauf wechselnde Vegetationsmuster und fragte mich immer wieder, ob ich diese oder jene Pflanzen kannte; ich kam mir beschämend unwissend vor und erkannte nicht einmal wild wachsende Möhren. Zuvor hatten wir mit dem Auto zielgenau größere Populationen diverser Pflanzen aufgesucht und dabei mitunter spontane Zwischenstopps eingelegt, wenn irgendwo etwas Unerwartetes zu sehen war. Möglich war dies, weil der Mitarbeiter die Flora und Fauna ‚seines‘ Walds, in dem er als passionierter Hobbyornithologe häufig unterwegs war, bestens kannte. Wir sammelten in erster Linie Pflanzen, auf die er vor dem Hintergrund chemotaxonomischer Kenntnisse im Voraus ein Auge geworfen hatte, z. B. solche aus der Familie der Korbblütler, die für vielfältige Inhaltsstoffe bekannt ist. Darüber hinaus war für die Auswahl von Spezies und Standorten Wissen um ökologische Dynamiken hilfreich: Wann immer dies möglich war, suchten wir für jede Spezies nach mehreren Individuen sowie verschiedenen Standorten, idealerweise üppig bewachsenen, um bei Bedarf nachsammeln zu können. Sofern ausreichend Material vorhanden war, bemühten wir uns, die Proben einzelner Sträucher bzw. Bäume getrennt zu halten; unterschiedliche Pflanzenteile – Blätter, alte und junge Äste, Früchte, wenn möglich, auch Wurzeln – sammelten wir ohnehin separat, da sie häufig nicht dieselben Verbindungen enthalten. Wir berücksichtigten also möglichst viele der Faktoren, die für Variabilität in den Inhaltsstoffprofilen von Proben sorgen können. Ökologische Zusammenhänge waren von Belang, wurden

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

aber darauf verengt, wie sie sich in variierenden Einzelsubstanzen widerspiegeln können.

Dass dies als praxisrelevant erachtet wurde, zeigte sich wenig später: Besonders neugierig war der Mitarbeiter auf die Inhaltsstoffe des Pfaffenhütchens, einer Giftpflanze, deren Früchte im Herbst reif sind. Daher hatte er etwas später erneut Früchte, Zweige und Blätter von einem anderen Standort gesammelt; er hatte sie separat gelagert und zur Trennung gegeben, da ihre Konsistenz anders zu sein schien. Im Nachhinein, so berichtete er, hätte man aber „alles zusammenpacken" können, da sich in der Analyse kaum Differenzen zwischen den zu verschiedenen Momenten gesammelten Proben zeigten (X1, 11.11.2011, P63). Sein Beschluss, die Materialien separat zu bearbeiten, bezog sich wie die Beurteilung der Analyseresultate auf Prozesse bzw. Strukturen auf molekularer Ebene. Angesichts dessen war es plausibel, davon auszugehen, dass der Erntezeitpunkt einen Unterschied machen könnte, laufen doch zur Zeit der Fruchtreife besonders viele chemische Reaktionen in Pflanzen ab.

Im Hintergrund derartiger Überlegungen zu Biomaterialien und ihren Bestandteilen wird stets das Spannungsverhältnis zwischen Reduktion und Komplexität verhandelt. Nützliche Erläuterungen hierzu finden sich in einer wissenschaftssoziologischen Studie, in der Brian Wynne untersucht, wie diese Spannung in Diskursen über die heutigen Lebenswissenschaften zum Tragen kommt. Zu den typischen diskursiven Markern für Komplexität zählt er u. a. „interconnectedness of ‚distant' entities", „unpredictable change", „emergence" und „the intrinsic likelihood of lack of control" (2005: 81f.). Daran gemessen seien Fragen, Resultate und Probleme der Genomforschung in öffentlichen Diskursen oftmals auf reduktionistische Weise repräsentiert; hierbei blieben zahlreiche Aspekte ausgeblendet, die Lebensprozesse charakterisierten, insbesondere emergente Vorgänge, die sich Bemühungen um Prognostizier- und Kontrollierbarkeit entzögen (vgl. ebd.: 86). Im Fall des Unternehmens steht nicht die diskursive Berufung auf bestimmte Schlagwörter im Vordergrund; es geht um praktische Fragen: In Bezug auf welche Charakteristika sind Komplexität und Variabilität gefragt und auf welcher Ebene wird versucht, sie möglichst zu begrenzen? Und wie können Reduktionsverfahren effektiv und verlässlich in die Naturstoffforschung eingebunden werden? Die Kriterien, die in der Praxis verhandelt werden, ähneln zum Teil denjenigen, die Wynne in seiner Diskursanalyse herausarbeitet. Dass dabei Dynamiken, in denen sich die Komplexität des Lebens manifestiert, unberücksichtigt bleiben, überrascht keineswegs. Schließlich besteht das Geschäftsmodell gerade darin, die Komplexität des Aufbaus von Lebewesen auf molekulare Strukturen zu reduzie-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ren und deren Vielfalt zu erschließen – unter Absehung von allen weiteren Dimensionen. Angesichts dessen geht es nicht darum, eine Wahl zwischen entweder Komplexität oder Reduktion zu treffen. Folgt man Wynne, liegt es nahe, die Perspektive zu wechseln: Komplexe Phänomene sollten – so betont Wynne mit Verweis auf die WissenschaftssoziologInnen John Law und Annemarie Mol – nicht als gegebene Objekte betrachtet werden, sondern als „*outcomes* of practical knowledge-production practices rather than their prior essential givens“ (2005: 82). Dasselbe gilt für ihr vermeintliches Gegenstück, reduktionistische Praktiken; Law und Mol unterstreichen dies in der Einleitung zu ihrem Sammelband *Complexities: Social Studies of Knowledge Practices*:

> [T]he question no longer is, Do we simplify or do we accept complexity? It becomes instead a matter of determining *which* simplification or simplifications we will attend to and create and, as we do this, of attending to what they foreground and draw our attention to, as well as what they relegate to the background (2002: 11).

Auf mein Fallbeispiel übertragen ist die Frage somit nicht, ob ökologische oder biologische Vorgänge durch den gewählten reduktionistischen Ansatz adäquat repräsentiert werden. Entscheidend ist, wie Wechselbeziehungen zwischen Komplexität und Reduktion etabliert werden und ob es gelingt, daraus für die Forschung Nutzen zu ziehen. Biologische Diversität aufgrund zeitlicher oder räumlicher Variabilität unterhalb der Speziesebene ist vor diesem Hintergrund ein Mittel zum Zweck – d. h. eine potenzielle Quelle chemischer Diversität – wie auch ein Hindernis für die Reproduzierbarkeit von Resultaten. Wie man damit umgeht, ist in erster Linie ein praktisches Problem:

> X1: [B]ei Pflanzen kommt es halt immer wieder vor, wenn man unterschiedliche Herkünfte untersucht, dass unterschiedliche Substanzen drin sind.
> I: Das habt Ihr ja letztlich auch mehr oder weniger implementiert in eurer Arbeit? […] Indem ihr, wie […] bei dem Pfaffenhütchen […] das aus Deinem Garten irgendwo Ende Oktober Gesammelte nicht mit dem vermischt habt, was wir /
> X1: Ja, obwohl die ja praktisch gleich aussahen! Also das war nicht so wirklich unterschiedlich.
> I: Ach so, du meinst, vom Ergebnis sahen die dann gleich aus?
> X1: Ja! Also man war da erstmal vorsichtig, genau, und das ist auch eigentlich richtig, obwohl ich dann gesagt habe: „Das kann man jetzt zusammenkippen“! (lacht) Aber eigentlich ist es richtig. Man soll da

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> schon vorsichtiger sein, gerade, wenn da ein Monat dazwischen ist, bei der Erntezeit kann das schon ein Unterschied sein, und wenn die jetzt eben aus unterschiedlichen Regionen kommen, kann es völlig unterschiedlich aussehen. Aber genauso gut stellt man manchmal fest: Egal, wo eine Pflanze herkommt, bei bestimmten Pflanzen sehen alle gleich aus, wenn sie zu derselben Art gehören, egal, wo der Extrakt herkommt (X1, 2.2.2012, P39).

Schwankungen bezüglich der in einigen Proben enthaltenen Naturstoffe werden so auf dieselben Mechanismen zurückgeführt wie die Stabilität der Substanzprofile anderer Proben. Komplexe Dynamiken, die Standortbedingungen, Ökosysteme, Populationen und deren zeitliche Fluktuationen betreffen, gelten in dem Maße als relevant, in dem sie sich in Prozessen auf molekularer Ebene niederschlagen. Dass es bei Substanzen, die in geringer Konzentration enthalten sind, schwerfallen kann, sie erneut zu isolieren, ist insofern nichts als eine Frage der Wahrscheinlichkeit:

> X1: [Das] [i]st halt schwieriger bei Nebenverbindungen, weil es da natürlich immer sein kann, dass man einen bestimmten Zeitpunkt gerade abpassen muss, in dem man die Pflanze dann erntet und damit ja praktisch den Stoffwechsel unterbricht, und man da jetzt irgendwelche Zwischenstufen hat, die eigentlich vorgesehen sind, dass sie noch weiter umgesetzt werden, und die eben dann erwischt, und beim nächsten Mal erwischt man sie nicht (ebd.).

Oft gelingt es aber, Substanzen erneut zu gewinnen. In vielen Fällen sind Analyseergebnisse reproduzierbar und Naturstoffe als Waren nachlieferbar: „[M]an hat schon eine gewisse Chance, die Substanz, die man einmal isoliert hat, nochmal zu finden, und in vielen Fällen funktioniert das auch. Gerade bei den Hauptverbindungen klappt das normalerweise“ (ebd.). Sind Substanzen ausverkauft, müssen sie bei Bedarf nachisoliert werden; dafür ist es unverzichtbar, einmal gewonnene Verbindungen in den entsprechenden Biomaterialien ‚wiederfinden‘ zu können. Naturstoffe zuverlässig in gleichbleibender Zusammensetzung bereitstellen zu können, ist ein zentrales Qualitätskriterium und zugleich eine große Herausforderung. Denn Pflanzen und Mikroorganismen sind nur bedingt verlässliche Quellen spezifischer Inhaltsstoffe, wie der Anthropologe Ayo Wahlberg im Hinblick auf die zeitgenössische Phytomedizin betont: „[P]lants are considered ‚living laboratories‘ yet ones that are notoriously inconsistent in the production of active ingredients“ (2008: 40). Folglich sei, so ein Professor für pharmazeutische Biologie, die „Chargenkonstanz von pflanzlichen Produkten […] das größte Problem, was die Hersteller haben“; es müsse

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sichergestellt sein, „dass man zu jeder Zeit immer dasselbe in dem Präparat hat“ (X13, 25.10.2011, P27). Um zu überprüfen, ob verschiedene Chargen eine fixe Qualität aufweisen, dienen – angesichts des geschilderten Reduktionismus wenig überraschend – Molekülstrukturen als ausschlaggebende Referenz. Die Risiken, welche mit der Variabilität von Biomaterialien einhergehen, lagern Pharmafirmen dabei meist an Nischenanbieter aus, von denen sie Produkte erwerben, deren konstante Zusammensetzung sie zur Voraussetzung machen. Dieser Anforderung muss das Unternehmen gerecht werden, wenn es Abnehmer finden will.

Die Orientierung an Präferenzen der Kundschaft bietet allein freilich keine hinreichende Erklärung dafür, in welchem Maße die Fokussierung auf Reinsubstanzen das Geschäftsmodell prägt. Selbst dann, wenn Extrakte gefragt sind, werden zunächst einzelne Verbindungen isoliert und analysiert. Die Annahme ist stets: Identifizierbare Inhaltsstoffe sind das, was für sämtliche Eigenschaften von Biomaterialien verantwortlich ist und sich zu Waren machen lässt. Alle Prozesse sind daher organisatorisch, ökonomisch, epistemologisch und technisch-infrastrukturell auf die Isolierung reiner Naturstoffe und die Bestimmung ihrer Strukturformeln ausgerichtet – mit hohem Durchsatz, unter Absehung von anderen Merkmalen und nur so genau wie nötig. Biomaterialien systematisch auf ihre Zusammensetzung auf molekularer Ebene zu reduzieren, stellt in epistemologischer wie in pragmatischer Hinsicht die entscheidende Prämisse aller Tätigkeiten des Unternehmens dar.

3.3.2 Reinigungspraktiken und ihre Hintergründe

Mithilfe der NMR-Spektroskopie werden nicht nur Molekülstrukturen geklärt. Zudem wird ermittelt, ob es sich überhaupt um Einzelverbindungen handelt; stellt sich heraus, dass vermeintlich vollständig aufgetrennte Feintrennungen noch Gemische darstellen, steht eine weitere Trennung an. Ich begleitete den zuständigen Mitarbeiter bei der Analyse der Proben, die aus ‚meinen Pflanzen‘ – mittlerweile ein geflügelter Ausdruck im Unternehmen – isoliert worden waren und bemühte mich, seinen Erklärungen zu folgen; welche Punkte in den Spektren bestimmte Zusammenhänge zwischen Atomen widerspiegelten, leuchtete mir nicht auf Anhieb ein. Ich notierte mir gleichwohl, wie er die Feintrennungen einschätzte. Mit einer Probe war er gar nicht zufrieden: Im NMR-Spektrum sei „ein ganzer Wald von Signalen“ zu sehen statt klarer Muster. Mit den Worten, das sei „zu dreckig“, markierte er in der Excel-Tabelle, in welche er die Ergebnisse ein-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

trug, dass die Probe zur Nachtrennung geschickt werden musste: Das Problem war ihre mangelnde Reinheit; was eine Einzelsubstanz sein sollte, war ein Gemisch und als solches „zu dreckig". Die nächste Probe war ein Grenzfall: Er wollte sie später nochmals in Ruhe anschauen; sie war „recht dreckig" und erforderte wohl ebenfalls eine weitere Auftrennung (X12, 10.1.2012, P242). Ähnliche Ausdrücke, die Reinheit mit unvermischten Einzelverbindungen gleichsetzten und Substanzgemische oder unerwünschte Nebenverbindungen mit Dreck, fielen in anderen Zusammenhängen. Auf mögliche Fehlerquellen bei der Trennung machte mich ein anderer Kollege wie folgt aufmerksam:

> X1: Also es ist häufig so, dass eben von einer Trennung, die bei [Vorname X11] läuft, wo er […] 2g trennt, es eigentlich eine vorgetrennte Fraktion ist, wo eigentlich kein Dreck mehr drin sein sollte, dass von diesen 2g nachher vielleicht 200mg nur in Form von Substanzen anfallen. Und von den Substanzen sind dann eben auch nur ein Teil von diesen 200mg […] Reinsubstanzen. Ein Teil sind dann auch Gemische. Da muss man sich natürlich schon fragen: Wo sind die restlichen 1,8g? An welchen Stellen hat man die weggeschmissen (X1, 2.2.2012, P37)?

Schwachstellen und Zielsetzungen des Trennungsprozesses werden auch hier in Begriffen von Reinheit und Schmutz beschrieben. Probleme bereitet es aber nicht nur, wenn ‚dreckig' ist, was ‚sauber' sein sollte. Die andere Lesart des geschilderten Szenarios ist noch schwerwiegender, da sie einen irreversiblen Verlust impliziert: Wenn reine Verbindungen verloren gehen, da sie sich z. B. nicht lösen oder auf dem Trägermaterial hängen bleiben, oder gar nicht als solche erkannt und mitsamt dem restlichen ‚Dreck' entsorgt werden, lässt sich dies nicht wiedergutmachen.

In der Fachliteratur stößt man ebenso auf Begriffe aus dem semantischen Feld der Reinheit, wenn z. B. Vor- und Nachteile bestimmter Ressourcen für die Arzneimittelforschung erörtert werden; reiner gilt dabei als besser. Dies zeigt ein Artikel, dessen Autor, ein Mikrobiologe eines Pharmakonzerns, betont, dass er Naturstoffe für unverzichtbar halte; Extrakte hingegen seien für das Hochdurchsatz-*Screening* ungeeignet:

> NP extracts have been broadly deemed as too ‚dirty', too difficult to assay or too time-consuming to be competitive with companies' chemical collections. [...] NP extracts must be ‚clean' enough to reduce false positive results, interference and other assay results that are difficult to interpret when run in an HTS format (Strohl 2000: 40).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Reinheit wird mit unmissverständlichen Testresultaten assoziiert und zugleich metaphorisch aufgeladen. Im Folgenden beschäftige ich mich indes nicht damit, wie der Topos der Reinheit Idealvorstellungen und Leitbilder prägt. Stattdessen geht es um Handlungsmaximen und Praktiken, die auf die Lösung alltäglicher Probleme abzielen und diese unter Bezug auf die Reinheit von Proben verhandeln. Dass Begriffe wie Reinheit und Sauberkeit verwendet werden, um eindeutig definierte Molekülstrukturen und unvermischte Proben zu bezeichnen, ist keineswegs irrelevant. Semantische Fragen stehen dennoch nicht im Vordergrund. Wichtiger erscheint, dass die Fokussierung auf die Reinheit von Substanzen die molekulare Ebene in der Praxis zur allein ausschlaggebenden erhebt: Ob Proben sauber und Verbindungen rein sind, wird durch die Analyse von deren molekularer Zusammensetzung entschieden. Die Rede von Sauberkeit und Dreck ist folglich mehr als eine metaphorische Ausdrucksweise. Sie verweist auf elaborierte Protokolle, welche die Reinheit von Substanzen sicherstellen sollen; wie dies gewährleistet wird, ist für Anbieter höchst praxisrelevant. Das Unternehmen unterzieht z. B. sämtliche Verbindungen alle zwei Jahre einer Reanalyse, um zu überprüfen, ob sie noch rein sind oder degradiert bzw. verunreinigt; ob also auf dem Trägermaterial – unscheinbarem weißen Pulver in kleinen Röhrchen – noch das zu finden ist, was isoliert und im Katalog verzeichnet wurde (vgl. X1, 2.2.2012, P37). Dabei werden wie bei jeder Analyse kleine Mengen an Material verbraucht; der Arbeitsaufwand ist beträchtlich, zumal das Ergebnis meist darin besteht, dass die Reinheit bestätigt wird. Doch ist diese von dermaßen zentraler Bedeutung, dass keine andere Wahl bleibt, als sie regelmäßig zu prüfen; die Neigung sämtlicher Stoffe zur Dissipation und zu spezifischen entropischen Umwandlungen, die Soentgen aus abstrakter Perspektive hervorhebt, bleibt in der Praxis eine Bedrohung (vgl. 2014: 277f.).

Wie gewissenhaft dieses Ziel verfolgt wird, möchte ich anhand eines Beispiels zeigen; es ging um synthetisierte Derivate, die eine sogenannte Reaktionskontrolle durchlaufen müssen, bevor eine *library* in die Datenbank aufgenommen wird.[84] Ich unterhielt mich im Labor mit der Mitarbeiterin, welche für die Analyse – Flüssigchromatografie mit Massenspek-

84 Dass Derivate analysiert werden, verweist darauf, dass synthetische Verbindungen nicht *per se* reiner sind als isolierte; absolut sauber sind sie nur dann, wenn die Synthese gelingt und zu 100 % ergiebig ist. Ansonsten müssen Syntheseprodukte ebenso gereinigt werden. Auf die Frage, ob eine erfolgreiche Synthese zu einer Reinheit von 100 % führe, erhielt ich folgende Antwort: „Das muss ja nicht so sein, kann ja auch im letzten Schritt sein, dass da eine zweite Verbindung entsteht. Das ist genau dasselbe, also man kann nicht sagen, dass synthetische Sub-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

trometrie-Kopplung, im Alltag als LC/MS abgekürzt – verantwortlich war, einer Chemikerin mit langjähriger Erfahrung; im Hintergrund waren die Geräte im Dauerbetrieb und verursachten einen gehörigen Lärm:

> X15: Das sind jetzt aus der Synthese Proben, die werden gerade analysiert und müssten eigentlich alle sauber sein [...]. Das [zeigt auf ein Diagramm auf dem Bildschirm; Anm. KA] ist jetzt hier auch das MS wieder, hier ist der DAD, also der Photo-Dioden-Array-Detektor, und das wäre jetzt die Lichtstreudetektion. Also hier sieht man, die Substanz ist nicht sauber, die ist verunreinigt. Die muss getrennt werden.
> I: Weil sie nur einen *Peak* haben sollte, oder?
> X15: Genau, die soll eigentlich nur einen *Peak* haben, das ist eine eventuelle Verunreinigung, die in der Reaktion passiert ist, oder / also kann ich jetzt gar nicht sagen. [...] Also es wird hier gemessen, ich stelle fest: „Es ist schmutzig" (X15, 11.10.2011, P25).

Worauf die mangelnde Reinheit der Probe zurückging, war zweitrangig bzw. Sache des zuständigen Synthesechemikers. Wichtiger waren die folgenden Schritte – zunächst eine Analyse mithilfe eines anderen Verfahrens, dann ggf. eine zusätzliche Trennung und anschließend erneut eine LC/MS (vgl. ebd.).

Reinheit ist somit ein Resultat von Praktiken, die dazu dienen, Substanzen immer wieder zu trennen und zu analysieren, in diesem Fall, bis sich im Diagramm klare Muster ergeben – nur ein *Peak*, nicht mehrere. Dabei können sich unter einem Ausschlag der Kurve stets kleinere Neben-*Peaks* verbergen; reine Substanzen zu erkennen, muss man lernen. Das gilt für die Analyse von NMR-Spektren wie für die Auswertung von Chromatogrammen, um einzelne Feintrennungen auszuwählen:

> X1: [A]uch bei der Bewertung der Chromatografie muss man [...] auf Kleinigkeiten achten, die dann sehr wichtig sind, um das richtig einzuschätzen. Wenn man sich [Vorname X11] ankuckt, wie er halt dann die *Peaks* sich ankuckt, dann sieht er eben da so einen ganz kleinen Bu-

---

stanzen grundsätzlich sauberer sind als isolierte, und umgekehrt halt auch nicht" (X1, 2.2.2012, P37). Oft sind synthetisierte Verbindungen aber reiner, wie ein Kollege zu bedenken gab: „[S]icher ist die Reinheit größer, weil du kaum Nebenkomponenten hast in der Synthese. In der Synthese, du gibst ja eigentlich mehr oder weniger 100 % deines Startmaterials rein, dann machst du deine Synthese / es sei denn, es entstehen Nebenkomponenten, die müssen dann aufgereinigt werden [...]. Und wenn es sich 100-prozentig umsetzt, dann hast du Edukt, also Startmaterial, und du hast dein Produkt" (X12, 16.1.2012, P19).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> ckel und dann meint er: „Ja, da haben wir eine Chance, dass sich das im nächsten Schritt, wenn wir das mit einem anderen Verfahren laufen lassen, dass sich das trennt!“ (X1, 2.2.2012, P37).

An mehreren Stellen des Bearbeitungsprozesses sind Erfahrung im Umgang mit Apparaten, Hintergrundwissen und kaum verbalisierbare Fähigkeiten zur Mustererkennung nötig, um reine von unreinen Proben unterscheiden zu können. Der für die Trennung durch flüssigchromatografische Verfahren zuständige Mitarbeiter versuchte folgendermaßen zu erklären, wie er Chromatogramme auswerte: Im seltenen Idealfall entspreche der *Peak* einer sauberen Probe einer Gaußschen Glockenkurve; jegliche Abweichung davon sei nachteilhaft. Wenn ein *Peak* allzu breit sei oder eine „Schulter“ habe, könne dies heißen, dass zwei Substanzen sozusagen übereinanderliegen, d. h. im selben Moment die Trennungssäule verlassen und ein Signal im Detektor erzeugt haben (X11, 22.2.2012, P182). Ein „schöner“ *Peak* hingegen stehe im Diagramm „auf eigenen Füßen“ und sei schmal, so dass „nix drunter“ liegen könne – „schöne, scharfe Signale, zack, zack, zack“ (X11, 1.12.2011, P174). Die Attribute „rein“, „schön“, „klar erkennbar“ und „unvermischt“ werden annähernd gleichgesetzt und auf Ausschläge in Diagrammen übertragen.

Chromatogramme bilden – auf der Ebene der Inskriptionen auf Papier oder Bildschirmen – das eine Resultat der Hochleistungsflüssigchromatografie. Zugleich handelt es sich bei der Flüssigchromatografie um das wichtigste Verfahren zur Trennung der in einem Stoff vermischten Moleküle nach ihren physikalischen Eigenschaften. Das Korrelat der zu analysierenden *Peaks* sind Flüssigkeiten in Röhrchen, deren Inhaltsstoffe, sofern alles wie erwünscht läuft, voneinander getrennt werden. Das Unternehmen gewinnt so aus einer groben Vortrennung im Normalfall 100 Feintrennungen. Bei zahlreichen Besuchen begleitete ich ‚meine Pflanzen‘ durch diesen Prozess, in dessen Rahmen immer wieder getrennt, analysiert und ausgewählt wird. Das Zusammenspiel dieser Schritte konstituiert das, was als Reinigung bezeichnet wird. Das Grundprinzip der chromatografischen Trennung ist nicht kompliziert. Ein Mitarbeiter erläuterte es mir wie folgt: Das zu trennende Material wird in eine Säule gegeben, in der sich die sogenannte stationäre Phase befindet; indem nach und nach verschiedene Lösungsmittel zum Einsatz kommen, werden die Bindungskräfte der verschiedenen Bestandteile mit der stationären Phase beeinflusst. Je nach Stärke dieser Wechselwirkungen verlässt eine Verbindung die Säule früher oder später. Über geeignete Detektoren – z. B. über die Messung des UV-Absorptionsspektrum oder der Lichtstreuung bei einer bestimmten Wellenlänge – wird der Austrittszeitpunkt von Substanzen ermittelt, die Re-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

tentionszeit. Die austretende Flüssigkeit wird dabei automatisiert portionsweise in kleineren Röhrchen aufgefangen, d. h. nach Retentionszeiten unterteilt. Zur Erklärung verwies der Mitarbeiter auf folgende unter Chemikern weithin bekannte Analogie: Die Säulenchromatografie erinnere an eine Einkaufsstraße mit Schuhgeschäften – je nach ihren Interessen verließen bestimmte Gruppen von Personen eine solche Straße früher oder später, dem Stereotyp entsprechend Männer z. B. früher als Frauen (vgl. X11, 23.11.2011, P67f.). Je nachdem, welches Material die stationäre Phase bildet, treten so – im Fall der *Reverse phase*-HPLC – zunächst polare Substanzen wie z. B. Zucker aus der Säule aus und gegen Ende unpolare wie Fette oder Wachse (siehe Abb. 2). Die Feintrennungen an beiden Enden des Spektrums werden nur selten weiterbearbeitet; meist besteht kein Interesse an Fettsäuren oder Zuckern (vgl. ebd.). Allein über die HPLC gelingt es aber nicht, Substanzen zu identifizieren. Alles, was man bei der Auswertung sagen könne, sei, dass zu einem jeweiligen Zeitpunkt *etwas* Bestimmtes die Säule verlassen habe (vgl. ebd.). Nur indirekt lässt sich ermitteln, *was* es war: Indem man die Retentionszeiten mit denjenigen normierter Standardsubstanzen vergleicht, deren Werte bekannt sind. Die Auswahl von *Peaks* im Diagramm erfolgt sozusagen blind, unter Absehung von der Identität von Substanzen; im Abgleich mit etablierten Standards sind lediglich typische oder ubiquitäre Verbindungen zu erkennen. Um Substanzen zu identifizieren, wird die Flüssigchromatografie mit anderen Verfahren gekoppelt, vor allem mit der Massenspektrometrie, abgesehen von der NMR-Spektroskopie, durch die Molekülstrukturen geklärt werden.

Folgerichtig beschreibt der Chemiker Apostolos Gerontas in einem Beitrag zur Geschichte der Chromatografie als Forschungstechnologie die heutige Analysechemie als „separation science" (2012: 310): „Es war und bleibt eine Technik, die sich auf die erste Hälfte der analytischen Praxis konzentriert: die Trennung" (ebd.: 324). Für die Identifizierung von Substanzen sind weitere Verfahren erforderlich. Dennoch gehören chromatografische Apparate neben Waagen zu den am häufigsten anzutreffenden Instrumenten in Chemielaboratorien; heutzutage falle es schwer, sich die analytische Chemie ohne diese instrumentelle Unterstützung vorzustellen (vgl. ebd.: 323).[85] Reinhardt unterstreicht ebenso die Bedeutung von Geräten, die er wie HPLC-MS-Apparate zur Gruppe der mittelgroßen bzw. *ta-*

85 Chromatografische Analyseverfahren haben seit den 1970-er Jahren die klassische Analyse mithilfe chemischer Reaktionen weitgehend verdrängt (vgl. Gerontas 2012: 309f.). Dies führte zu einer wachsenden Distanz zwischen ChemikerInnen und ihren Instrumenten; diese waren zunehmend von AssistentInnen bedienbar,

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ble-top instruments rechnet. Zwar seien diese im Vergleich zu den Großanlagen, die unter dem Schlagwort *Big Science* verhandelt werden, unspektakulär und bislang von der Geschichtsschreibung wenig beachtet worden; „[v]on der Gesamtgrößenordnung sind sie aber eventuell sogar bedeutsamer, auf jeden Fall, was ihren Verwendungsgrad in den wissenschaftlichen Disziplinen betrifft“ (2012: 285).

Über ihren Verwendungsgrad hinaus ist in der Praxis ausschlaggebend, wie Instrumente angewandt werden, welche Spielräume sie bieten und welche Entscheidungen sie erfordern. Bei der Flüssigchromatografie muss so trotz aller Automatisierung teils herumprobiert und zwischen den Vor- und Nachteilen verschiedener Vorgehensweisen abgewägt werden. Bei der Auswahl eines chromatografischen Trennungsverfahrens müsse er, so berichtete ein Mitarbeiter, Kompromisse eingehen; kein Verfahren sei für alle *Peaks* gleichermaßen geeignet. Je nachdem, welchen Durchmesser eine Säule habe, welches Laufmittel genutzt werde, welche stationäre Phase in einer Säule enthalten sei und mit welchem zeitlichen Gradienten die nach ihrer Polarität abgestuften Lösungsmittel aufeinanderfolgen, variiere die Selektivität für verschiedene *Peaks*. Für manche Substanzen seien einzelne Verfahren beinahe blind, während andere zu mustergültigen *Peaks* führten (vgl. X11, 22.2.2012, P181). Von den Lösungen, die für solche praktischen Fragen gefunden werden, hängt ab, wie zuverlässig es gelingt, Reinsubstanzen zu gewinnen.

Dass es für praktische Belange unverzichtbar ist, über Reinsubstanzen zu verfügen, steht indes außer Frage. In einer Metastudie zu Methoden, Herausforderungen und Aussichten der Naturstoffchemie wird dies mehrmals betont. Die Bioaktivität einer Verbindung lasse sich z. B. bei mangelhafter Reinheit nur ungenügend genau bestimmen; schon kleine Verunreinigungen könnten die pro Masseneinheit messbare Wirkung verwässern oder Aktivitäten gänzlich zum Verschwinden bringen (vgl. Pauli u. a. 2012: 1252). Reinheit sorge demgegenüber für klare Ergebnisse: „High purity certainly has its merit, because it [...] simplifies interpretation and un-

während ForscherInnen sie kaum noch reparieren oder gar herstellen konnten. Die Rollen von ChemikerInnen veränderten sich in diesem Zusammenhang markant: „Was noch um das Jahr 1940 der Job des analytischen Chemikers war, nämlich zu trennen und Verbindungen unter Ausnutzung ihrer Reaktionseigenschaften ‚quantitativ herzustellen‘, wurde nun den zur Verfügung stehenden Forschungs-Technologien und -Technikern übertragen, da die neue Instrumentierung dies möglich machte. Die analytischen Chemiker der Nachkriegsjahrzehnte wurden professionelle ‚Manager‘ sub-professionell ausgebildeten Personals“ (ebd.: 319).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

derstanding of a biological outcome" (ebd.: 1254). Wie fein Biomaterialien allerdings auch aufgetrennt werden – Spuren ihrer natürlichen Herkunft bleiben erhalten, selbst dann, wenn sie für praktische Zwecke rein genug sind. In der Literatur ist diesbezüglich die Rede von *residual complexity*:

> [M]ost pure NP compounds can be traced back ultimately to crude natural materials (extracts) that require various purification steps before being considered „pure". Consequently, „pure" NPs carry a natural signature in the form of a characteristic impurity profile called residual complexity (RC), which originates ultimately from the biosynthetic cocktail(s) of the producing organism(s) (ebd.: 1244).[86]

Ein gewisses Maß an *residual complexity* ist beinahe unvermeidbar, weshalb isolierte Naturstoffe stets Raum für einen Rest an „residual doubt" bieten (ebd.: 1253).

Doch was heißt Reinheit? Ab welchem Punkt kann man von Reinsubstanzen sprechen, wenn sämtliche Prozesse um die Trennung bestimmter Inhaltsstoffe von anderen und die Analyse der voneinander getrennten Bestandteile herum organisiert sind? Aufgrund der charakteristischen farblichen Abstufung der Fraktionen und Feintrennungen, die aus einem Biomaterial gewonnen werden, handelte es sich um einen der wenigen Schritte, bei dem mein chemisch ungeschultes Auge sah, dass offenkundig ir-

86 Daher stimmt die Zusammensetzung isolierter Naturstoffe meist nicht zu 100 % mit derjenigen ihrer synthetisierten Äquivalente überein. Synthetisiert wird oft nur die Hauptverbindung, unter Umständen mit einigen wenigen Nebenverbindungen, aber niemals die Vielzahl an Spuren diverser Nebenverbindungen, die im Isolat in geringer Konzentration enthalten sind. Für manche Zwecke ist dies vorteilhaft, z. B. im Pharmabereich, für andere Ziele jedoch hinderlich, so bei der Parfüm- oder Aromaproduktion. Synthetische Verbindungen können mitunter zu rein sein; die *residual complexity* von Naturstoffen lässt sich im Normalfall nicht bzw. nicht mit vertretbarem Aufwand nachahmen: „But even chemists acknowledge that while they can produce pure substances by synthetic processes, they cannot introduce all of the impurities that are typically found in a natural product. [...] Although the impurity of natural substances is not a problem for someone making ascorbic acid, it does present huge difficulties for those trying to reproduce natural odors and tastes. Anyone who has tasted synthetic strawberry or watermelon flavoring can vouch for the reality of the artificial-natural dichotomy, even if the main active ingredients of the manufactured flavoring are identical to the preponderant molecules in the natural substance. [...] The synthetic product is often too pure to do the job of the natural one and hence the former is artificial in at least two senses – first, by the brute fact that it is a product of human intervention, and second, because it is chemically or physically different from its natural exemplar" (Bensaude-Vincent und Newman 2007: 7).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

gendetwas immer weiter aufgetrennt wurde. Doch klare Einschnitte ließen sich in diesem kontinuierlichen Prozess nicht ausmachen. Vielmehr wird die Sequenz aus Trennung, Analyse und Auswahl einige Male wiederholt, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht ist (siehe Abb. 3 & 4).

In der Praxis heißt dies: Zunächst findet das *Profiling* statt, eine Art „Schnellschuss, um zu schauen, was drin ist“ (X6, 5.10.2011, P105): Extrakte durchlaufen dabei eine Vorabuntersuchung, um diejenigen auszuwählen, die getrennt werden. Es geht darum, die isolierbaren Substanzen ohne eine detaillierte Analyse grob abzuschätzen; einige interessante Verbindungen sollten enthalten sein, idealerweise solche, die noch nicht in der Sammlung vertreten sind. Sofern das *Profiling* erwarten lässt, dass es sich lohnt, ein Biomaterial zu bearbeiten, wird es in acht Vortrennungen aufgetrennt. Wohlgemerkt werden verschiedene Pflanzenteile, wenn möglich, separat verarbeitet, also z. B. in Früchte, Blätter und Wurzeln unterteilt; es gibt daher mehr Biomaterialien als Spezies. Anschließend werden die Vortrennungen mithilfe einer HPLC-MS analysiert; diejenigen, von denen abzusehen ist, dass sie eine Mindestanzahl an nicht redundanten Einzelverbindungen enthalten, werden dann mit demselben Verfahren, doch feiner arbeitenden Geräten in jeweils 100 Feintrennungen aufgespalten und erneut analysiert. Aus diesen Feintrennungen wird eine Auswahl getroffen, indem *Peaks* im Chromatogramm beurteilt werden, neben einer teilautomatisierten Redundantenerkennung (vgl. X1, 2.2.2012, P39). An diesem Punkt – wenn ein Biomaterial, abgesehen von etwaigen Nachtrennungen, in bis zu 800 Feintrennungen unterteilt ist – ist es erstmals gerechtfertigt, in Bezug auf einige der Trennungen von Reinsubstanzen zu sprechen. Proben, die als rein genug eingeschätzt werden, gehen zur NMR-Spektroskopie; dort wird ihr molekularer Aufbau geklärt und ihre Reinheit abschließend überprüft. Mitunter werden benachbarte Feintrennungen hierfür vereinigt, wenn sie dieselben Substanzen zu enthalten scheinen. Im Laufe des Prozesses bleiben viele Proben früher oder später auf der Strecke: Nicht alle Biomaterialien werden nach dem *Profiling* aufgetrennt, nicht alle Vortrennungen werden weiterbearbeitet und bei weitem nicht alle Feintrennungen werden für sauber befunden; im Normalfall ergibt dies deutlich unter 800 bis zur Strukturaufklärung bearbeitete Trennungen pro Biomaterial. Proben, die nach der Feintrennung noch ‚schmutzig‘ sind, also im Chromatogramm verrauschte Signale zeigen, werden entsorgt (siehe Abb. 5). Wenn eine Substanz vorherrscht, aber auch Nebenverbindungen erkennbar sind, werden Feintrennungen für eine spätere Nachtrennung aufbewahrt; ein bislang kaum systematisch angegangener Schritt, der mehr schlecht als recht in Standardabläufe integriert ist. Bedenkt man, wie viel

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Arbeit der gesamte Prozess mit sich bringt, überrascht es nicht, dass die Zahl der Trennungen, die Anbieter mit flüssigchromatografischen Methoden aus einem Biomaterial gewinnen, stark variiert. In einer Überblicksdarstellung zu *pre-fractionation strategies*, die Firmen verfolgen, schwankt die Anzahl der Fraktionen je Probe erheblich – zwischen vier und 325. Auch im letzteren Fall, bei bis zu 325 Fraktionen, ist die Rede von „semi-purified natural product fractions" (vgl. Harvey u. a. 2015: 114). Um von reinen Inhaltsstoffen sprechen zu können, ist mehr nötig – deshalb trennt das Unternehmen Biomaterialien feiner auf.

Mindestens so wichtig wie die Zahl der vorgesehenen Trennungen ist die Frage, *welche* Proben zur weiteren Reinigung ausgewählt werden. Regelmäßig Reinsubstanzen zu übersehen, wäre ebenso schwerwiegend, wie redundante oder unsaubere Proben allzu lange zu bearbeiten. Alle Chromatogramme werden daher nach dem Vier-Augen Prinzip von zwei KollegInnen unabhängig voneinander ausgewertet, um Unachtsamkeiten, Verwechslungen und das Ausmaß „individueller Marotten" zu minimieren (X11, 1.12.2011, P182). Fehler lassen sich dennoch nicht gänzlich vermeiden, wenn unter Zeitdruck und in Serie entschieden wird: Man verrutsche – so berichtete ein geduldiger Chemiker, den ich durch meine Nachfragen gewiss ablenkte und in seiner Routine aufhielt – manchmal in der Zeile, wenn man von Hand Chromatogramme auswerte, und „manchmal übersieht man selbst größte *Peaks*", teils aus banalen Gründen: „Stift ist leer, Kollege kommt rein, Telefon klingelt" (ebd. & X11, 1.12.2011, P176) (siehe Abb. 6 & 7).

Abgesehen von individuellen Fehlern, die sich bei einer hohen Anzahl an Entscheidungen nicht durchgängig ausschließen lassen, beeinflussen kontext- und situationsbedingte Faktoren die Auswahl von *Peaks*. Welche Feintrennungen ausgesucht werden, so räumte ein erfahrener Mitarbeiter ein, variiere je nach „Tagesform" wie auch in Abhängigkeit davon, wie gut oder schlecht sie im Vergleich zu anderen Feintrennungen aus derselben Fraktion oder kurz zuvor bearbeiteten Proben aussähen. Besonders auffällig sei, „wie unterschiedlich gute und schlechte Trennungen bewertet werden", also solche, die mehrere auf den ersten Blick relativ saubere Feintrennungen aufwiesen, im Gegensatz zu verrauschten, eher ‚dreckigen' Vortrennungen (X1, 2.2.2012, P37):

> X1: [W]enn du eine gute Trennung hast, wo du richtig viele schöne, große *Peaks* hast, dann [...] nimmt man sehr viele Sachen gar nicht mehr mit, die man mitnimmt bei einer Trennung, die ganz schlecht aussieht! Wenn ich halt so einen Berg habe, wo alles eklig ist, dann würde ich da trotzdem noch irgendwas auswählen! Dann sage ich

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> nicht: „Ist alles Mist, schmeiße ich alles weg“. Deshalb steckt man wahrscheinlich viel mehr Aufwand rein in Trennungen, aus denen eigentlich gar nichts rauskommen kann. [...] [Das heißt,] dass man doch manchmal aus den an sich schon guten möglicherweise noch mehr rausholen könnte, wenn man den Aufwand, den man reinsteckt in die schlechten, wenn man denn da reinstecken würde. [...] Und [wenn] die [Kollegen] jetzt eine Trennung haben, wo eigentlich alles Mist ist, [...] dann versucht man trotzdem noch, bestimmte Sachen zu retten, [...] [dann sagt man sich:] „Ich muss jetzt irgendwas nehmen, was in der Trennung ist, es ist ja schlimm, wenn da gar nichts bei rauskommt“ [...].
> I: Das ist ein bisschen so ein *Bias*, dass du da irgendwie vielleicht die drittbeste Substanz aus einer guten nicht mehr nimmst, obwohl sie besser ist als die beste aus der schlechten?
> X1: Genau das ist es! Da ist überall noch dieser menschliche Faktor drin, obwohl es eine Routine ist, die eigentlich schon nach objektiven Kriterien ablaufen sollte, nicht? Aber das tut sie nicht (ebd.)!

Einige der Kriterien, auf welchen der Reinigungsprozess beruht, bezeichnete mein Gesprächspartner, immerhin der Leiter der Forschungsabteilung, daher als „pseudoobjektiv“ (ebd.). Ihm war bewusst, dass der angesprochene „menschliche Faktor“ dabei eine große Rolle spielt, mit sämtlichen daraus resultierenden Stärken und Schwächen. Doch allen unvermeidbaren individuellen sowie situationsbedingten Verzerrungen und Fehlern zum Trotz: Mich beeindruckte, wie schnell und routiniert die MitarbeiterInnen, mit bunten Textmarkern über ausgedruckte Chromatogramme gebeugt, manche Feintrennungen auswählten und andere verwarfen. Die Tragweite dieser Entscheidungen liegt auf der Hand:

> I: Also, das sind ja eigentlich sehr wichtige Entscheidungen, weil wenn man jetzt da irgendeinen *Peak* übersieht oder so, dann kann /
> X1: Dann ist er weg, ja (lacht)!
> I: Dann ist er weg, und wenn es nicht ein großes Glück gibt, dann wird der auch nicht wiedergefunden?
> X1: Genau (ebd.)!

Während zu Beginn getroffene Entscheidungen mit zusätzlichem Aufwand revidiert werden können, fällt dies umso schwerer, je weiter die rekurrente Sequenz aus Trennung, Analyse und Auswahl fortgeschritten ist:

> X1: [A]n vielen Stellen werden natürlich solche Entscheidungen getroffen. Das fängt an bei der Auswahl [der Biomaterialien, die getrennt

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> werden; Anm. KA]: Welche nimmt man überhaupt? Das kann man am ehesten noch revidieren. Das wird auch am ehesten noch revidiert, [...] [indem] wir die öfter nochmal neu ankucken, ob da nicht irgendwas doch noch Brauchbares zu holen ist. Und dann eben bei der Trennung: Beim Verfahren kann es falsch sein, [Assistentin X18] kann die falschen Dinge wegschmeißen, in der HPLC kann irgendwas falsch sein. Da muss man halt immer sich fragen, sind das jetzt wirklich zwei Substanzen [oder] ist das möglicherweise ein technisches Problem, dass es nur so aussieht, als wären es zwei? Da wird eben ja wieder entschieden: „Das wird weggeschmissen". Dann wird irgendwo ein Mengenfilter ja angesetzt: Ich nehme nur was, was eine bestimmte Intensität überschreitet, da schmeißt man wieder was raus (ebd.).

Von einer geringen Fehlerquote hängt bei der Auswahl von *Peaks* wie auch im gesamten Reinigungsprozess viel ab. Vor diesem Hintergrund sollte klar sein: Naturstoffe zu isolieren ist teuer, da es Ressourcen von Firmen bündelt – Arbeitszeit, Sorgfalt und erfahrenes Personal. Dies liegt auch daran, dass Reinsubstanzen zunächst meist in kleinem, also nicht-industriellem Maßstab gewonnen werden:

> [T]he NP drug discovery process [...] to date [is] almost inevitably tied to preparative-scale analytical methods used for NP purification. The ability to purify a few milligrams of a rare NP from kilograms of a crude extract has been one of the significant skills of scientists trained in NP chemistry, pharmacognosy, and analogous disciplines and represents one of the keys to NP research (Pauli u. a. 2012: 1244).

Zudem wird häufig an Trennungsverfahren herumgetüftelt oder müssen verschiedene Methoden ausprobiert werden. Darüber hinaus gilt es, diverse fehleranfällige rekurrente Prozesse so gut wie möglich zu synchronisieren und ineinander zu integrieren, ohne dabei Verzögerungen ausschließen zu können. Alles in allem ist die Trennung von Biomaterialien „time-consuming, tedious and extremely expensive" (Bhandari u. a. 2011: 226); der Kontrast zum Hochdurchsatz-*Screening*, mithilfe dessen reine Verbindungen später getestet werden, sticht ins Auge.

Trennungsverfahren zu automatisieren, ist bislang nur bedingt hilfreich. Instrumente wie z. B. die SEPBOX gewinnen aus Extrakten relativ zügig – deutlich schneller als bei manueller Auswahl von *Peaks* – 100 bis 300 mehr oder weniger reine Fraktionen (vgl. Miller 2011: 402). Sie arbeiten dafür ungenauer und sind in erster Linie zur groben Vortrennung größerer Mengen an Material brauchbar, doch weniger, wenn die Reinheit von Substanzen im Vordergrund steht. Der begrenzte Nutzen liegt an ihrer Funktions-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

weise, wie mir ein Chemiker erläuterte: Im Grunde sei die SEPBOX ein Hilfsmittel zur *Peak*-Detektion, das Proben trenne, wenn die Steigung in einem Diagramm über ein bestimmtes Maß hinaus wechsle; wenn ein *Peak* erkannt werde, sei es daher meist schon ein wenig zu spät. Die Bewertung von *Peaks* durch erfahrene MitarbeiterInnen, deren Fähigkeit zur Mustererkennung über die Analyse von Steigungswinkeln hinausgehe, könne dadurch nicht ersetzt werden (vgl. X11, 22.2.2012, P182). In einzelnen Schritten können automatisierte Verfahren die Auftrennung von Biomaterialien erleichtern und beschleunigen. Allein sind sie aber nicht geeignet, die Reinheit von Feintrennungen sicherzustellen; ‚Handarbeit‘ bleibt unumgänglich.

Neben der Anzahl der Trennungen pro Biomaterial ist die Zahl der Reinigungsschritte eine weitere wichtige Variable. Die genannte Metastudie kommt zu dem Ergebnis, dass Naturstoffe im Durchschnitt nicht mehr als drei flüssigchromatografische Trennungsschritte durchlaufen (vgl. Pauli u. a. 2012: 1248). Daraus folgt zweierlei: Zum einen werden Inhaltsstoffe von Biomaterialien nach drei Schritten – welche indes, jeder für sich, eine weitreichende Aufteilung implizieren – meist für rein genug befunden, um ihnen eine klare Identität auf molekularer Ebene zuordnen zu können; zum anderen stehen Verbindungen im Vordergrund, die sich in maximal drei Durchgängen isolieren lassen, während solche, die in geringer Konzentration vorkommen, nur selten gewonnen werden (vgl. ebd.).

Auf den ersten Blick ist der Reinigungsprozess des Unternehmens somit nicht untypisch: Einschließlich der Nachtrennung sind normalerweise nicht mehr als drei chromatografische Trennungsschritte vorgesehen; die Ausbeute an Inhaltsstoffen spielt ebenso eine große Rolle, d. h. minimale Quantitäten an Nebenverbindungen werden gewöhnlich nicht bearbeitet. Darüber hinaus gibt es Protokolle für sämtliche Tätigkeiten von der Extraktion über die Isolierung bis zur Strukturaufklärung; fast könnte man sagen: Um Zufallsmomente – den genauen molekularen Aufbau von Biomaterialien – erschließen zu können, darf nur wenig dem Zufall überlassen bleiben. Doch charakteristisch für das Geschäftsmodell ist nicht allein, dass Auswahl- und Trennungsverfahren soweit wie möglich standardisiert und durch präzise Vorgaben geregelt sind. Ausschlaggebend ist die Zielsetzung, auf die alles ausgerichtet ist: Ein hoher Durchsatz an nicht redundanten Reinsubstanzen. Aus diesem Grund sind z. B. zahlreiche Tätigkeiten arbeitsteilig organisiert. Die Bewertung und Auswahl von *Peaks* in Chromatogrammen wird so zu einer Routine, in deren Rahmen erfahrene AssistentInnen wichtige Zwischenschritte übernehmen. Separat betrachtet erfolgt jede *einzelne* Trennung in relativ kleinem Maßstab, wie von Pauli u.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

a. erläutert; zugleich wird der *gesamte* Prozess massiv dadurch verändert, dass er arbeitsteilig sowie unter Zeitdruck stattfindet. *Preparative-scale methods* werden mit industriellen Arbeitsweisen verschränkt, auf eine Weise, die Forschung beinahe als Produktion organisiert, wie ich in Abschnitt 4.1 zeige.

Entscheidungsfindungsprozesse über mehrere Personen zu verteilen, impliziert indes, dass die Beteiligten nur bedingt in der Lage sind, den Gesamtzusammenhang im Blick zu behalten.[87] Unachtsamkeiten oder Verwechslungen können unter solchen Umständen leichter unbemerkt bleiben; eine etwas erhöhte Fehlerquote muss in Kauf genommen werden. Dies gilt für jegliche Einzelentscheidung der MitarbeiterInnen wie für den gesamten Reinigungsprozess. Wie gut dieser letztlich funktioniert, ist eine offene Frage – auch für den Leiter der Forschungsabteilung. Als wir uns darüber unterhielten, wie schnell *Peaks* im Chromatogramm ausgewählt werden und dass Fehler teils nicht mehr revidierbar sind, fragte er sogar nach meinem Eindruck:

> X1: Ist das den Leuten eigentlich bewusst?
> I: Ich denke, es wird / da musst du die Leute fragen!
> X1: Ich dachte, das hättest du gemacht! (lacht)
> I: Ja, gut, zum Teil [habe ich gefragt] / Manche hatten es ja auch wieder eilig, das war ja das, was mich zum Teil daran fasziniert hat, wie schnell dann eigentlich das angestrichen wird! [Das] scheint wohl auch in vielen Fällen zu funktionieren!
> X1: Das ist halt die Frage, ob das in vielen Fällen funktioniert oder ob man es einfach nicht merkt, dass es eigentlich gar nicht funktioniert! [...] Ich meine, [Vorname X11] hat da seine unterschiedlichen Verfahren [für die Trennung] und sagt: „Das sieht besser als das aus, und das nehme ich jetzt". Und vielleicht ist diese Entscheidung einfach falsch, [...] vielleicht sind alle vier Verfahren Mist, und man bräuchte eigentlich ein fünftes, um das ordentlich zu machen (X1, 2.2.2012, P37).

Abläufe zu standardisieren und zu arbeitsteiligen Routinen zu machen, hat zur Folge, dass innerhalb dieser Prozesse schwer zu überprüfen ist, wie gut

87 Im Unterschied zu Entscheidungen in der Interaktion zwischen ÄrztInnen und PatientInnen, die formaliter identifizierbaren Personen zugeschrieben werden, in der Praxis aber über Akteure, Situationen und Zeitpunkte verteilt sind (vgl. Rapley 2008), werden Auswahl- und Bewertungsvorgänge hier *bewusst* aufgeteilt; zeitlich, personell sowie organisatorisch. Verschiebungen zwischen der Art und Weise, wie Entscheidungen dem Protokoll nach abzulaufen haben, und alltäglichen Entscheidungspraktiken gibt es dennoch.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sie funktionieren. In diesem Fall bleibt unklar, ob tatsächlich ein Großteil aller enthaltenen Verbindungen entdeckt wird oder viele sozusagen durch das Raster fallen – eine absolut entscheidende Frage, die nicht ohne Weiteres zu beantworten ist. So können neben Fehlern einzelner MitarbeiterInnen im Laufe des Trennungsprozesses verfahrensbedingte Probleme auftreten, die schwer zu bemerken sind. Manche *Peaks*, die in einem Chromatogramm zu sehen waren, sind z. B. nach dem nächsten Trennungsschritt verschwunden, was bedeuten kann, dass Verbindungen sich nicht wie vorgesehen trennen ließen, auf dem Trägermaterial hängen blieben oder mit dem Lösungsmittel weggespült wurden. Fehlt eine erwartete Substanzmenge nach einer Trennung auf einmal, kommen ebenso diverse Ursachen in Betracht:

> X1: Weil [Vorname Assistentin X18] die falschen *Peaks* genommen hat? Oder weil möglicherweise ganz viel drin ist, was vom Detektor gar nicht erfasst wird, dass irgendwo eigentlich *Peaks* auftauchen müssten, wo der Detektor halt keine sieht, aber wo Substanz drin ist? Oder bleibt es auf der Säule oder kommt es erst beim Spülen wieder runter? Kommt das gar nicht erst auf die Säule, weil es am Rand vom Kolben hängen geblieben ist (ebd.)?

Dass der Reinigungsprozess zufriedenstellend funktioniert, ist ein wichtiges Anliegen; wie dies sichergestellt werden kann, eine entscheidende praktische Frage. Dennoch ist absolute Reinheit nicht jederzeit und für jeglichen Zweck eine zwingende Voraussetzung; für viele Verwendungsweisen genügt es, wenn Naturstoffe so rein sind, wie es bei hohem Durchsatz eben möglich ist. Auch für Kunden ist die Reinheit von Substanzen nicht das allein ausschlaggebende Kriterium, sofern bestimmte Mindestanforderungen erfüllt sind. Was als rein genug gilt, versteht sich indes nicht von selbst.

Proben, aus denen Naturstoffe für den Substanzverkauf isoliert werden sollen, trennt das Unternehmen auf, bis sie zwei unterschiedlichen Verfahren gemäß – laut HPLC und NMR-Spektroskopie – sauber sind, bis also mit beiden Methoden nur noch ein Mindestmaß an Verunreinigungen nachweisbar ist. Genau genommen ist es nicht korrekt zu sagen, dass stets *bis zu diesem Punkt* aufgetrennt wird; im Normalfall finden schlichtweg nicht mehr als drei Reinigungsdurchgänge statt, bevor abschließend entschieden wird: Entweder sind die Anforderungen erfüllt oder es wird entsorgt. Bei genauerer Analyse ließen sich in beinahe allen an diesem Punkt als rein eingestuften Substanzen noch in geringer Konzentration enthaltene Nebenverbindungen identifizieren. Reinheit ist relativ zur vorgesehe-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

nen Zahl von Trennungsschritten, d. h. der Fraktionstiefe. Darüber hinaus stimmen die Ergebnisse, die verschiedene Verfahren liefern, nicht immer überein. Auf meine Frage, aufgrund welcher Kriterien die Reinheit von Feintrennungen beurteilt wird, erhielt ich folgende Antwort:

> X1: Naja, sauber (..) „ja / nein" ist da schon wieder ein bisschen schwieriger. Am Anfang gibt's halt das Kriterium: Ich will einen *Peak* in der HPLC sehen, […] zumindest größer als 70 %. Alles, was größer als 70 % ist, geht dann halt weiter in den nächsten Analysegang. Und was in der einen Analysemethode noch größer als 70 % aussieht, in der HPLC, kann beim NMR nachher ganz anders bewertet werden. Weil man sieht es dann einfach, wenn es andere Verbindungen sind, und vorher sieht man's einfach nicht, weil die dummerweise unter denselben *Peak* fallen (ebd.).

Definitive Aussagen, *ob* es sich um eine einzelne Substanz handelt oder um mehrere, gestattet erst die NMR-Spektroskopie. Auf deren Grundlage vergibt ein Mitarbeiter im letzten Schritt des Reinigungsprozess Noten für die Reinheit der Verbindungen, deren Struktur er klärt, und legt fest, ob eine zusätzliche Nachtrennung nötig ist. Zudem werden für die Noten – Schulnoten von eins bis vier – auch Daten aus der HPLC berücksichtigt. Eine Vier gibt es z. B. für alle Feintrennungen mit einer Reinheit von unter 70 %, selbst dann, wenn im NMR-Spektrum nur eine einzelne Hauptverbindung zu sehen ist; eine Verbindung mit einer HPLC-Reinheit von 84 % bekam, als ich dabei war, eine Zwei. Mitunter meckerte eine Kollegin, die für die darauffolgende Konfektionierung der Substanzen verantwortlich ist, er benote zu großzügig, merkte der für die Strukturaufklärung zuständige Chemiker lachend an (vgl. X12, 10.1.2012, P242). Wie ernst auch immer dieser Einwand gemeint war: Dass er erhoben werden kann, liegt daran, dass NMR-Spektren interpretationsbedürftig sind und nur bedingt zur Quantifizierung der Reinheit taugen. Die beiden Methoden erlauben verschiedenartige Schlüsse – prozentuale Werte aus der HPLC im Gegensatz zu Einblicken in Molekülstrukturen mithilfe der NMR-Spektroskopie – und unterscheiden sich in ihrer Aussagekraft:

> X1: [D]as ist aus unserer Sicht halt das Aussagekräftigste, wie die Reinheit nach dem NMR nachher bewertet wird. [...] Das ist halt ein [Zahlenw]ert nach HPLC, und nach NMR ist das mehr so ein Abschätzen. Man könnte es zwar auch versuchen, das exakter zu bestimmen, aber [...] das exakt zu bestimmen ist halt schwierig, weil man eigentlich genau wissen müsste, wie die Nebenverbindungen aussehen, um aus

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> dem NMR genau die Reinheit zu sagen. Deshalb ist das [mit der] Reinheitsangabe immer (...) so eine Sache (X1, 2.2.2012, P37).

Die aufgrund der NMR-Spektroskopie vergebenen Noten dienen nur zu internem Gebrauch; vermutlich deshalb, weil sie kaum auf quantitative Kriterien zurückgeführt werden können, die für Außenstehende ohne Weiteres nachvollziehbar wären. Nach außen wird die Reinheit von Verbindungen über Zahlenwerte angegeben, die in der HPLC ermittelt wurden. Dem Katalog lässt sich sogar entnehmen, welche Menge an Substanz mit einer bestimmten HPLC-Reinheit verfügbar ist.[88] Dass dies im Katalog verzeichnet ist, hat mit Anforderungen seitens der Kunden zu tun. Denn viele Pharmafirmen legen großen Wert darauf zu wissen, *wie* rein Verbindungen sind. Fungiert Reinheit als *market asset* oder Verkaufsargument (vgl. Gaudillière und Thoms 2013: 109), gilt dies erst recht für *quantifizierbare* Reinheit. Innerhalb des Unternehmens mögen die Noten aus der NMR-Spektroskopie als relevanter gelten – die Kunden haben andere Prioritäten:

> X1: [F]ür den Verkauf [spielt] die NMR-Reinheit keine echte Rolle [...]. Also, den Kunden ist es wichtiger, dass sie einen Wert, einen Zahlenwert kriegen, [...] dann sind sie zufrieden, wenn sie größer 90 % haben oder 92,5 % draufsteht. [...] Die Kunden gehen da halt normalerweise sehr formal vor. Die wollen eben ein bestimmtes Verfahren haben, womit es bestimmt wird, da kommt halt irgendeine Zahl raus, und die Zahl ist es dann (X1, 2.2.2012, P37).

Zahlenwerte suggerieren Objektivität. Dass sie nur zum Teil belastbar sind, ist allen klar, die mit der Flüssigchromatografie vertraut sind, Anbietern wie Abnehmern. Mein Gesprächspartner erläuterte dies am Beispiel der Vermessung der Fläche von *Peaks* im Chromatogramm; ein Bearbeitungsschritt, bei dem ich kurz zuvor eine Assistentin begleitet hatte. Sie probierte mit großer Gelassenheit, ob sie den einen oder anderen *Peak* noch über den Mindestwert für Reinsubstanzen heben konnte, indem sie am Bildschirm seine Grenzen verschob oder Neben-*Peaks* aus der Berechnung nahm:

88 Auch in der Literatur wird die Reinheit von Naturstoffen oft mit Zahlen aus der HPLC angegeben. Laut Pauli u. a. hängt dies damit zusammen, dass zur Trennung meist chromatografische Methoden verwendet werden; die entsprechenden Daten sind also vorhanden (vgl. 2012: 1251).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: Diese Zahl, die kann ich ohne Probleme durch ein bisschen andere Integrationsgrenzen um zwei, drei Prozent in die eine oder andere Richtung verschieben, das ist überhaupt kein Problem. Aber trotzdem werden solche Zahlen geglaubt und ernst genommen (lacht)!
> I: Naja, das hat ja [Vorname Assistentin X17] gemacht, als ich unten war. Sie hat, wenn's so Grenzfälle gab, irgendwas so um die, was weiß ich, 75 % oder 80 %, hat sie noch versucht, den [einen kleinen] *Peak* rauszunehmen, den [anderen] *Peak*, ob es dann noch über die Grenze kommt oder eben nicht.
> X1: Ja, und das ist auch legitim. Es ist nicht so absolut zu sehen diese Zahl, auch wenn sie wirklich da draufsteht. [...] [D]as [hängt] immer sehr von dem Verfahren ab, und trotzdem werden eben die Werte sehr für bare Münze genommen, obwohl die eigentlich immer mit Vorsicht zu genießen sind (ebd.).[89]

Selbst dann, wenn diese Werte völlig unzweideutig ermittelt werden könnten – auf einer hohen HPLC-Reinheit zu bestehen, ist aus einem weiteren Grund nur bedingt hilfreich: Eine maximale Reinheit von Wirkstoffen sei in der frühen Forschung nicht immer erforderlich, so gern sie gesehen werde. Dementsprechend gebe es auf Druck der Kunden „immer wieder Bestrebungen, dass die Reinheit immer besser, immer besser, immer besser sein soll, dann gibt's bei uns bloß größer [als] 95 % zu kaufen" (ebd.). Letztlich sei dies aber unnötig. Die Tests, die Substanzen zu Beginn durchlaufen, funktionierten meist unabhängig davon, ob die Reinheit ein paar Prozent höher oder niedriger liege:

> X1: [D]as, was die Kunden damit machen, das funktioniert auch, wenn du 80 % bloß hast. Ich meine, die machen *Screening* und suchen eine bestimmte Aktivität, und wenn die Substanz aktiv ist, dann im nächsten Schritt wird sie sowieso aufgereinigt und man kuckt, ob die Aktivität noch da ist, ob die Aktivität denn von der Hauptverbindung kam oder nicht. Und das kann man genauso mit 80-prozentigen wie mit 95-

89 Wie sehr die ermittelten Werte von Messverfahren abhängen, war Gegenstand einer oben ausgelassenen Passage: „Das hängt auch mit dem Detektionsverfahren zusammen. Naja, vieles läuft nach UV-Detektion, wo praktisch die Absorption des UV-Lichts gemessen wird bei einer bestimmten Wellenlänge, das [ist] bei den synthetischen Substanzen zum Beispiel bei 215nm. Wenn man praktisch die gleiche Analytik [macht] und nicht bei 215, sondern bei 220 oder 210 messen würde, würde man da eine andere Reinheit rauskriegen! Welche stimmt jetzt? [...] Das ist [eben] ein Standardverfahren, was von den meisten halt akzeptiert wird" (X1, 2.2.2012, P37).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> prozentigen machen. Das kann auch bei 95-prozentigen genauso schiefgehen wie es bei 80-prozentigen schiefgehen kann (ebd.).

Auch bei hoher, aber nicht 100-prozentiger Reinheit sind somit fehlerhafte – in diesem Szenario falsch positive – Resultate im *Screening* nicht ausgeschlossen. Doch fällt es offenbar schwer, dem Reiz von Zahlen, die objektiv messbare Reinheit suggerieren, zu widerstehen. Dass Kunden derart „formal vorgehen“, wie mein Gesprächspartner betonte, und Wert auf möglichst reine Substanzen legen, mag zudem mit der Dominanz synthetischer Verbindungen zusammenhängen. Diese sind oft ohne Schwierigkeiten in hoher Reinheit verfügbar, sofern ergiebige Synthesewege entwickelt wurden. Erwartungen, welche durch die Synthesechemie geprägt sind, werden so erneut zu einem Hindernis für Naturstoffanbieter.

Das Unternehmen bevorzugt ebenso reinere Substanzen gegenüber weniger reinen, aber nicht um jeden Preis. Wenn es gelingt, mithilfe der üblichen Trennungsverfahren eine HPLC-Reinheit von mindestens 70–80 % zu erreichen, genügt das im Normalfall für Naturstoffe, die in den Verkauf gehen; zumindest dann, wenn die NMR-Spektroskopie zeigt, dass es sich um eine einzige Hauptverbindung handelt, und deren Molekülstruktur geklärt wurde. Ein höherer Reinheitsgrad geht zwangsläufig mit mehr Arbeit einher. Bis zu welchem Punkt Biomaterialien aufgetrennt werden, hängt davon ab, was für die angestrebten Ziele nötig ist und wie viel Aufwand angesichts dessen gerechtfertigt erscheint. Dies gilt für die Naturstoffchemie im Allgemeinen, wie in der erwähnten Metastudie unterstrichen wird:

> [I]n the practice of NP [natural product] chemistry research, a purified NP does not necessarily represent an SCE [single chemical entity], but may only have been purified to the degree necessary, e.g., for structure elucidation or identification. A SCE may be defined as a substance for which all chemical, physical, and biological characteristics can be attributed to a single molecular structure. [...] This is in line with practice for SCEs that are used and regulated as drugs: their purity plays a pivotal role in all pharmacopoeias worldwide (Pauli u. a. 2012: 1243).

Hohe Anforderungen an die Reinheit von Substanzen können insofern zu unverhältnismäßigem Zeitaufwand und übermäßigen Kosten führen (vgl. ebd.: 1254). Dieser Einwand lässt sich indes auch auf den Vorschlag beziehen, den die AutorInnen unterbreiten: Die Fraktionstiefe zu steigern, d. h. mehr Trennungsschritte durchzuführen, um eine höhere Anzahl an Verbindungen entdecken und Fehler minimieren zu können, welche auf die *residual complexity* von Naturstoffen zurückgehen (vgl. ebd.: 1253). Routinemäßig mehr Trennungsschritte durchzuführen, ginge jedoch zulasten

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

des Durchsatzes und hätte gravierende Auswirkungen auf Geschäftsmodelle. Die Frage ist stets: Was ist rein genug? Lohnt es sich, Proben weiter aufzutrennen, um reinere Substanzen zu gewinnen, inklusive solcher, die nur in geringer Konzentration enthalten sind? Oder ist es sinnvoller, sich mit einer niedrigeren Reinheit und den Hauptverbindungen zufriedenzugeben, dafür aber durch arbeitsteilige Abläufe rasch viele – relativ, aber nicht vollkommen – reine Verbindungen zu isolieren?

Welcher Reinheitsgrad anvisiert wird, ist eine zentrale Frage für einen Anbieter, dessen Tätigkeiten um die Auftrennung von Biomaterialien herum organisiert sind. Hierbei ist ein Mittelweg gefragt: Einerseits müssen die isolierten Verbindungen so rein sein, dass sie wie Substanzen synthetischer Herkunft ohne Verzögerungen getestet werden können; andererseits gilt es zu vermeiden, dass Bemühungen um eine höhere Reinheit den gesamten Prozess zu sehr aufhalten. Um mit einem Beispiel zu verdeutlichen, wie zwischen den Kriterien Durchsatz und Aufwand abgewägt wird: Die NMR-Spektroskopie wird in erster Linie genutzt, um die Reinheit von Verbindungen zu bestätigen und ihre Strukturformeln zu klären; nur in Ausnahmefällen wird ihr molekularer Aufbau mit einer solchen Fülle an Details – einschließlich ihrer räumlichen Anordnung, d. h. ihrer Stereochemie – bestimmt, dass ihr Status als *single chemical entities* etabliert werden kann. Nötig ist dies nur dann, wenn an einem Wirkstoff weitergeforscht wird.

Anbieter sind gleichwohl nicht darauf angewiesen, völlig eigenständig abzuwägen, welcher Reinheitsgrad angemessen ist und wie dieser gewährleistet werden kann. Vielmehr prägt die Spannung zwischen Reinheit und Unreinheit die Chemie als solche. Simon rückt diesen Aspekt gar ins Zentrum seiner Auseinandersetzung mit den Wissenspraktiken und epistemologischen Prämissen der Disziplin. Dies deutet er schon im Titel seines Beitrags an („The production of purity as the production of knowledge") und hebt es in dessen erstem Satz hervor:

> Every chemist knows the importance of purity, or perhaps more obviously the significance of impurity. How many hours of an organic chemist's life are spent purifying the products of complex multi-step reactions with variable yields? Even the smallest impurity in the context of a reaction mixture can lead to experimental failure, and the presence of impurities in the products can easily give rise to errors in identification. […] I want to underline this active work of purification as a structuring element in the history and philosophy of chemistry (2012: 83f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Fokussiere man auf Reinigungspraktiken, drängen die potenziell schwerwiegenden Folgen jeglicher Verunreinigung in den Vordergrund (vgl. ebd.). Die damit einhergehende Privilegierung praktischer Fragen und spezifischer materieller Transformationen untergrabe in der Chemie freilich den stringenten Umgang mit theoretischen Prämissen. Für wissenschaftsphilosophische Überlegungen sei die Disziplin daher vor allem aufgrund ihres Status als „practical science“ oder, so der Titel eines Buches von Simon und Bensaude-Vincent, „impure science“ interessant (ebd.: 85). Bensaude-Vincent bezeichnet diese pragmatische Grundhaltung der Chemie als „operational realism“; im 19. Jahrhundert hätten Chemiker z. B. Begriffe wie „Atom“ oder „Molekül“ so verwendet, wie Handwerker Schrauben oder Nägel einsetzen, ohne weitgehende Gedanken bezüglich ihres ontologischen Gehaltes (2008: 52). Mit einem eloquenten Ausdruck spricht sie von „the long tradition […] of ontological non-commitment“ (ebd.: 45). Sie attestiert der Chemie eine Art ontologische Indifferenz: Ihr Hauptinteresse habe, wie ein Blick auf die *longue durée* ihrer Geschichte zeige, stets dem Ziel gegolten, mit konkreten Materialien etwas zu bewerkstelligen, nicht verallgemeinerbaren abstrakten Aussagen: „Chemical sciences are not aimed at unveiling the underlying reality beneath the surface. Rather they are dealing with a jungle of molecules and striving to take advantage of their dispositions“ (ebd.: 53).

Vor dem Hintergrund dieses Anwendungsbezugs der Chemie liegt nahe, dass sich der in Abschnitt 2.3 skizzierte Wandel der chemischen Praxis – welcher u. a. deren Methoden, Ziele und Einbindung in industrielle Verfahren betraf – darauf auswirkt, was unter einer Reinsubstanz verstanden wird. Schon die erwähnte Beschreibung der chemischen Analyse als „separation science“ gibt einen Hinweis darauf, wie Reinheit heutzutage produziert und sichergestellt wird: Die Prämisse ist, dass Ausgangsmaterialien immer feiner aufzutrennen sind. Bedenkt man, wie grundlegend Reinigungsvorgänge für die Chemie sind, überrascht es dennoch, dass kaum jemals explizit definiert wird, was eine reine Verbindung ist. Dies betont der Wissenschaftsphilosoph Jaap van Brakel, der in einem Beitrag zu „pure chemical substances“ eine Klärung versucht (vgl. 2008: 145). Auf seinen Definitionsvorschlag kann ich hier nicht eingehen; ich hebe lediglich einige Punkte hervor, die er bemüht, um den Zusammenhang zwischen Reinigungspraktiken und Definitionen zu beleuchten. Während van Brakels eigene Definition auf bei Phasenübergängen invariante Eigenschaften abstellt (vgl. 2008: 146f.), sieht er den Begriff in operationaler Hinsicht an die jeweiligen Trennungsmethoden gebunden:

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> Operationally a substance is pure if it is perfectly homogeneous after being subjected to successive modes of fractioning which are as different as possible and when attempts at further purification produce no further change in properties. Later refinements may show that what was once thought to be a pure substance is, after all, not pure. Different separation techniques set different standards of purity. The ideal pure substance would pass all types of ideal purification tests, i.e. tests with unlimited resolution (ebd.: 148).

Idealerweise müssten unendlich viele Trennungsdurchgänge stattfinden, um vollkommene Reinheit zu erreichen, oder zumindest so viele wie möglich (vgl. van Brakel 2000: 173). Das Unternehmen beschränkt sich demgegenüber auf eine feste Zahl von Reinigungsschritten – zwischen Auflösung und Durchsatz sind Kompromisse unumgänglich. Doch folgt es ähnlichen Prinzipien: Wiederholte Trennungen sollen eine homogene Zusammensetzung von Proben sicherstellen; zur Bewertung der Reinheit werden verschiedene Analyseverfahren herangezogen, obgleich die Trennung nur durch Säulenchromatografie erfolgt. Welche Substanzen gewonnen werden können, hängt auch von den verfügbaren Instrumenten und Methoden ab; moderne Verfahren wie die HPLC seien in der Lage, Verbindungen aus Gemischen herauszutrennen, die mit Methoden der klassischen Chemie nicht zu trennen seien (vgl. van Brakel 2008: 147). Reinheitskriterien variieren mithin je nach Kontext und Verfahren (vgl. ebd.: 160). Daraus folgt, dass die Abgrenzung zwischen Reinsubstanzen und Gemischen in der Praxis nie völlig trennscharf ist: „The distinction between pure substances and mixtures is vague, not in terms of definition, but because operational definitions always require pragmatic decisions in their application“ (ebd.: 157). Es bleiben immer Stoffe, die schwer einzuordnen sind, welche Definition man auch heranzieht. Was van Brakel treffend als „inspired adhockery“ bezeichnet, ist bisweilen unvermeidbar (ebd.: 149).

Vermutlich gilt dies nicht nur für Ausnahmefälle, die sich einer eindeutigen Zuordnung entziehen. Bestimmte Zielsetzungen, Kontexte oder Erwartungshaltungen können ebenso dazu führen, dass für eine Disziplin oder Branche typische Konventionen und Standards nicht hinreichen, um festzulegen, welcher Reinheitsgrad genügt und mithilfe welcher Kriterien dieser ermittelt werden kann. Es bleibt nur, eigene Prioritäten zu setzen: So strebt das Unternehmen einen hohen Durchsatz an isolierten Naturstoffen an, was zulasten von deren Reinheit geht; zugleich muss es Kunden entgegenkommen, die bevorzugen, dass alle Substanzen möglichst rein sind, und dabei mitunter dem Reiz von – Objektivität suggerierenden – Zahlen erliegen. Reinheit, so wird deutlich, ist ein Resultat von Aushand-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

lungsprozessen, in deren Rahmen verschiedene Anforderungen, Präferenzen und Verfahren zusammentreffen. Besonders sticht dies ins Auge, wenn sich verschiedene Kriterien überlagern; z. B. Noten, die auf der Grundlage der Interpretation von NMR-Spektren zu internem Gebrauch vergeben werden, und prozentuale Werte aus der HPLC, mit denen die Reinheit im Katalog beziffert wird.

Wenn Reinheit – wie auch immer sie beurteilt wird – das Resultat rekurrenter Trennungs- und Analysevorgänge ist, erinnert dies an die These des Wissenschaftshistorikers Hasok Chang, dass die Chemie eine Erkenntnismodalität verkörpert, die er als *Compositionism* bezeichnet. Damit ist gemeint, dass in Theorie und Praxis der Chemie weniger auf das Ganze, sondern auf Teile fokussiert werde; oft gehe es darum, Bestandteile zu identifizieren, die, so die Annahme, gemeinsam vermischte Stoffe bilden, aber auch voneinander getrennt werden können und im Zuge dieser Umwandlungen selbst keine Veränderungen erfahren (vgl. 2011: 257). Objekte werden in der Chemie demnach systematisch auf Konfigurationen einzelner Elemente zurückgeführt (vgl. ebd.: 255). Eine derartige Charakterisierung als *Compositionism* lässt sich ebenso auf das Geschäftsmodell des Unternehmens übertragen: Im Vordergrund stehen einzelne Inhaltsstoffe, auf welche der Aufbau von Biomaterialien reduziert wird. Die richtungsweisende Prämisse ist, dass Bestandteile von Lebewesen, sofern sie in Reinsubstanzen aufgespalten sind, auf dieselbe Weise genutzt werden können wie andere Stoffe; eine Sonderrolle aufgrund ihrer biotischen Herkunft wird verneint. Aus Organismen Naturstoffe zu isolieren und diese zu Rohmaterialien der Forschung zu machen, ist insofern ein plausibler Ansatz und entspricht den Erwartungen von Kunden, welche die Verfügbarkeit von Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur voraussetzen.

Wie entscheidend die Reinheit von Substanzen als Ziel und Referenz sämtlicher Prozesse ist, erwies sich als unübersehbar: Angesichts des enormen Aufwands, den die MitarbeiterInnen alltäglich im Rahmen so penibel wie routiniert ausgeführter Trennungs- und Analyseprozeduren auf sich nahmen, bleibt kein anderer Schluss. Doch gilt es zwischen Reinheitsgrad und Durchsatz abzuwägen. Das Ziel ist, Biomaterialien schnell und zuverlässig aufzutrennen – auch wenn sich so nicht alle Substanzen gewinnen lassen, Trennungsverfahren nie für sämtliche *Peaks* gleichermaßen geeignet sind und die Reinheit teils hinter dem zurückbleibt, was mit mehr Trennungsschritten möglich wäre. Dem Leiter der Forschungsabteilung war dies bewusst: „[D]as ist irgendwo ein Kompromiss“ (X1, 2.2.2012, P37). Was unter einer Reinsubstanz verstanden und wie die Reinheit der Arbeitsmaterialien der Naturstoffchemie ermittelt und sichergestellt wird,

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ist nicht nur ein Thema wissenschaftlicher Debatten. Zugleich ist es eine praktische und ökonomisch relevante Frage.

3.4 Sammeln und Anhäufen: Der Reiz der großen Zahl

Gegen Ende der Sammeltour, die ich mit dem Leiter der Forschungsabteilung unternommen hatte, luden wir einige Plastiksäcke mit Pflanzenmaterial in den Kofferraum seines Autos, sauber getrennt nach Spezies und Pflanzenteilen, neben Belegexemplaren von allen Standorten (vgl. Feldnotizen, 9.9.2011, P196ff.). Ich war dankbar für seine Hilfsbereitschaft und froh über die Offenheit, mit der er meinen naiven Nachfragen begegnete. Umso überraschter war ich einige Monate später, als ich in der Weihnachtszeit ein kleines Präsent erhielt – wie alle MitarbeiterInnen, die Pflanzenmaterial oder Bodenproben mitgebracht hatten. Meist werden Pflanzen indes von Lieferanten erworben, da es ein enormer Aufwand ist, ausreichende Mengen zu sammeln. Mindestens ein großer Müllsack voll von Früchten, Blättern, Zweigen, Rinde oder Wurzeln ist nötig, damit wenigstens 500g getrocknetes Rohmaterial für die Isolierung von Reinsubstanzen zur Verfügung stehen (vgl. X1, 1.9.2011, P62). Selbst in diesem Maßstab zu sammeln, ist im Normalfall zu zeitaufwendig. MitarbeiterInnen, deren Aufgaben eigentlich in anderen Bereichen liegen, verfügen oft weder über botanisches Spezialwissen noch über die nötige Ortskenntnis. Der Zugang zu Pflanzenmaterial ist daher üblicherweise anders organisiert als bei unserer Sammeltour, die eine Ausnahme darstellte und gleichwohl die Bedeutung des Sammelns für das Geschäftsmodell illustriert.

Die Möglichkeit des Zugangs zu diversen Biomaterialien stellt eine Grundvoraussetzung der Forschungen und geschäftlichen Aktivitäten des Unternehmens dar. Praktiken des Zusammentragens vorgefundener Objekte und des Umgangs mit Sammlungen sind, so möchte ich zeigen, nicht nur ein Vorspiel zur Forschung, sondern grundlegende wissenschaftliche Praktiken, ob MitarbeiterInnen selbst oder externe Lieferanten sammeln (vgl. Kohler 2007: 430ff.). Angesichts der fortbestehenden Abhängigkeit der Naturstoffchemie von der Verfügbarkeit pflanzlicher und mikrobieller Rohmaterialien lässt sich durchaus von einer „Wiederkehr der Naturgeschichte auf molekularer Ebene“ (Müller-Wille und Rheinberger 2009: 122) sprechen. Allen historischen Differenzen zum Trotz gilt: Auch im Zeitalter der Experimentalwissenschaften ist das Sammeln biologischer Materialien entscheidend für die Produktion von Wissen in einigen Zweigen der Lebenswissenschaften und der Chemie (vgl. Strasser 2012: 311).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Im Folgenden möchte ich einige Aspekte des Geschäftsmodells betrachten, die damit zusammenhängen, dass Rohmaterialien und Produkte Bedingungen unterliegen, die für Sammlungen im Allgemeinen charakteristisch sind. Probleme wie auch Lösungsansätze im Umgang mit akkumulierten Objekten ähneln sich in vielen Bereichen.

Ein Begriff, den Latour am Beispiel von botanischen Gärten und Museen der frühen Neuzeit geprägt hat, ist hilfreich, um diese Gemeinsamkeiten in den Blick zu nehmen: Proben von entfernten Orten wegzuschaffen und sie in bestimmten Einrichtungen zu konzentrieren, mache letztere zu „Centres of calculation“ (1987: 232). Dinge zu mobilisieren und anzuhäufen, stelle eine grundlegende Voraussetzung wissenschaftlichen Arbeitens dar: „[T]he history of science is in large part the history of the mobilization of anything that can be made to move and shipped back home for this universal census“ (ebd.: 225). Was in Umlauf gebracht wird, ist nicht Wissen als solches, sondern Wissensdinge, Datensätze oder Schriftstücke in bestimmten Formaten oder Verpackungen. „Knowledge in Transit“ ist auf „[m]obile Objekte“ angewiesen, um die Titel zweier einschlägiger Artikel aufzugreifen (Secord 2004; Vogel und Bauche 2016). Dinge sind dabei nicht als vermeintlich stabile Einzelentitäten von Bedeutung, sondern „als Teil eines relationalen Gefüges aus menschlichen und nicht-menschlichen Akteuren“ (Vogel und Bauche 2016: 305). Solcherlei Zusammenhängen nachzugehen, schärft den Blick dafür, wie über konkrete Gegenstände vermittelte Beziehungen konstituiert sind. Die Asymmetrien, welche dabei oftmals zutage treten, entsprechen freilich nicht immer dem Bild ungehinderter Ströme, das der Begriff der Zirkulation nahelegt – vor allem dann, wenn darüber hinaus die Existenz von Peripherien und Zentren unterstellt wird und die Position des Zentrums stillschweigend von vornherein vergeben ist (vgl. Roberts 2014: 233f.).). Folgerichtig warnt der Wissenschaftshistoriker Warwick Anderson vor der leichtfertigen Rede von globalen Strömen – vor der Denkfigur, die er als „hydraulic turn“ bezeichnet (2014: 372): „[T]he problem with postulating global flows and circulations is the way this formula glosses over historical and cultural analysis, and thereby obscures the politics of globalisation. It tends to naturalise globalisation, to erase its histories and origins, to evade analysis of power“ (ebd.: 377). Dies ebne heterogene Konstellationen ein und privilegiere bestimmte Akteure und Güter; die unausgesprochene Prämisse sei, dass reibungslose Zirkulation den Normalfall darstelle (vgl. ebd.: 377f.). Dass Ströme von Dingen oder Schriften stocken können und mitnichten stets absehbaren Mustern folgen, verdeutlicht exemplarisch ein Beitrag zur Geschichte des globalen Handels mit Heilpflanzen aus Lateinamerika im 18.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Jahrhundert. Begriffe aus dem semantischen Feld der Ströme seien in diesem Zusammenhang nur bedingt geeignet:

> The language of „liquidity" so prevalent in research on the „circulation" of knowledge or the „flow" of commodities today has tended to obscure the fact that the world has never been an even medium of transmission – that only very few of America's or, for that matter, the world's, natural products actually became globally consumed goods (Gänger 2015: 46f.).

Asymmetrien und ungleiche Nutzungsmöglichkeiten sind zu erwarten, wenn Dinge – im Fall der Naturstoffchemie u. a. Biomaterialien und isolierte Substanzen – zirkulieren. Es geht um Fragen, die sowohl in ökonomischer und politischer Hinsicht ins Gewicht fallen wie auch die Produktion von Wissen betreffen: Wer hat unter welchen Bedingungen Zugriff auf bestimmte Gegenstände oder Materialien und kann diese auf eine spezifische Weise als Ressourcen gebrauchen?

Sammlungen anzulegen und zu verwalten, ist aus diesem Blickwinkel mehr als nur ein Bestandteil von Wissenspraktiken. Es markiert den Auftakt zu Transformationsprozessen, die über die Produktion von Wissen hinausreichen; die Etablierung von *centres of calculation* setzt Akkumulationszyklen voraus, die auch in wirtschaftlicher und machtpolitischer Hinsicht zu Veränderungen führen können (vgl. Latour 1987: 219ff.). Zu sammeln ist nicht nur „als Wissen" bedeutsam (vgl. Heesen und Spary 2001): „[Ö]konomische Prozesse" sind – so betonen Güttler und Heumann programmatisch zum Thema „Sammlungsökonomien" – nicht nur „als Randerscheinung, als Kontext oder Fußnote von Wissensdingen und Sammlungen" relevant; sie sind „ein wichtiges Konstitutionsmerkmal" (2016a: 9). Um dies anhand einer Fallstudie zu verdeutlichen: Die Wissenschaftshistorikerin Kerstin Pannhorst beschäftigt sich mit Hans Sauter, einem kommerziellen Sammler, der zu Beginn des 20. Jahrhunderts Unmengen an noch unbeschriebenen Insekten aus Formosa, dem heutigen Taiwan, an europäische Museen sandte und so seine vermeintlich periphere Lage als Machtfaktor ins Spiel brachte. Sauter war bemüht, die Sammlung, den Transport, die Dokumentation und den Versand von Insekten effektiv durchzuorganisieren, oft arbeitsteilig und auf einen hohen *Output* fokussiert (vgl. 2016: 235ff.). Seine „Insektenpraktiken" antizipierten wissenschaftliche wie geschäftliche Konkurrenzsituationen und sollten in beiderlei Hinsicht eine vorteilhafte Verhandlungsposition sichern (ebd.); dabei ging es in den Verhandlungen mit den Empfängern seiner kistenweisen Sendungen nicht nur um deren Geldwert, sondern auch um prioritären

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Zugriff auf gesammelte Objekte und die Zuschreibung von wissenschaftlichem Prestige, u. a. bei der Namensgebung für Spezies. Die Folgerung, dass „wissenschaftliche Objekte nur durch Handelspraktiken mobil gemacht werden können“, ist angesichts dessen plausibel (ebd.: 241). In meinem Fallbeispiel ist eine ähnliche „Verflechtung ökonomischer und wissenschaftlicher Strukturen“ im Rahmen „objektzentrierte[r] Wissensproduktion“ erkennbar (ebd.): So zählen die Kollektionen gelagerter Biomaterialien, isolierter Naturstoffe und synthetischer Derivate zu den Vermögenswerten und zum Verkauf angebotenen Produkten des Unternehmens wie auch zu dessen Forschungsobjekten. Insbesondere Substanzbibliotheken stellen eine in mehrfacher Hinsicht wertvolle Voraussetzung für die Entdeckung neuer Wirkstoffe und kommerziellen Erfolg dar. In der Literatur werden sie treffend als ‚Kronjuwelen‘ von Firmen beschrieben:

> Compound libraries and their management are a key aspect of screening and remain an area of very high importance in most companies [...]. Because of the expense of assembling a library and the importance to discovery efforts, these are seen as the „family jewels“ (Janzen 2014: 1163).

Das Unternehmen verfügt – im Gegensatz zu den riesigen Bibliotheken großer Firmen – lediglich über etwas mehr als 20000 Naturstoffe (vgl. X1, 11.1.2013, P43). Um unverzichtbare Vermögenswerte handelt es sich dennoch im wortwörtlichen Sinne: Biomaterialien und isolierte Substanzen sind nicht nur Objekte der Forschung – sie bilden ein Warenlager. Sofern im Warenlager, wie die Historikerin Monika Dommann zeigt, „materielle[r] Raum, epistemische Praktiken und ökonomische Organisation“ gekoppelt sind (2012: 50), gilt dies umso mehr für Waren, die für sich genommen schon in Sammlungen geordnete Wissensdinge darstellen: Die Verflechtung ökonomischer und wissensbezogener Prozesse wird gleichsam gedoppelt. *Dass* Wissensproduktion, ökonomische Wertschöpfung und Akkumulationszyklen zusammenhängen, liegt hier auf der Hand; es bleibt die Frage, *wie* Objekte ausgewählt, geordnet und verworfen werden, um Sammlungen zu konstituieren, zu pflegen und zu verwerten. Auf welche Art und Weise schaffen die Sammlungen des Unternehmens einen epistemischen und kommerziellen Mehrwert, der über die Anhäufung vieler einzelner Gegenstände hinausgeht?

Die Zirkulation von Biomaterialien als Handel mit spezifischen Waren zu betrachten, ist auch angesichts vergleichbarer Praktiken in früheren Jahrhunderten aufschlussreich. So postulieren die Wissenschaftshistorikerinnen Londa Schiebinger und Claudia Swan, dass die Botanik der frühen

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Neuzeit aufgrund des Ausmaßes und der Reichweite der damit verbundenen Handelsströme und wissenschaftlichen Netzwerke in jeglicher Hinsicht groß gewesen sei: „Botany was ‚big science' in the early modern world; it was also big business, enabled by and critical to Europe's burgeoning trade and colonialism" (2005: 3). Für den heutigen Handel mit Biomaterialien gilt dies nicht minder; in Bezug auf den globalen Export von Heilpflanzen nennt eine Studie für den Zeitraum von 1991 bis 2003 z. B. ein jährliches Handelsvolumen von beinahe 500.000 Tonnen (vgl. Lange 2006: 159). Mehr als 3000 Heil- und Aromapflanzenspezies werden international mit einem Volumen von über einer Tonne pro Jahr gehandelt; sie stammen überwiegend aus Wildsammlungen (vgl. Melisch 2007: 23f). Deutschland spielt als Sitz zahlreicher Zwischenhändler eine zentrale Rolle; es gehört zu den wichtigsten Import- und Exportländern von Heilpflanzen. Diese werden größtenteils als Rohware aus dem Ausland importiert und weiterverarbeitet zu höheren Preisen exportiert (vgl. ebd.: 24f.). Heilpflanzen machen dabei nur einen kleinen Anteil am Volumen gehandelter Biomaterialien aus; insgesamt zirkulieren viel größere Mengen. Die Hauptabnehmer sind in anderen Branchen zu finden, z. B. im Nahrungsmittel- oder Futtersektor; der Handel mit pflanzlichen Rohmaterialien ist keineswegs ein Nischensegment. All dies legt nahe, dass Naturstoffe vor dem Hintergrund massiver Ströme diverser Ressourcen und weit verzweigter Netze von Lieferanten und Zwischenhändlern gewonnen werden.

3.4.1 Sammeln und Bestellen: Wie kommt das Unternehmen an Biomaterialien?

Wie die genannten Zahlen nahelegen, gibt es einen florierenden Handel mit Pflanzen und Pflanzenteilen. Es überrascht daher nicht, dass MitarbeiterInnen nur in Ausnahmefällen selbst Pflanzen sammeln. Mikrobielle Materialien unterliegen anderen Bedingungen: Kleine Mengen einer Bodenprobe genügen, um anschließend im Labor Pilze oder Bakterienstämme vermehren zu können – dauerhaft und in beliebiger Quantität, sofern sich der jeweilige Mikroorganismus kultivieren lässt. Bodenproben werden folglich größtenteils selbst gesammelt, in erster Linie in EU-Ländern, um Probleme mit den Richtlinien zu *Access & Benefit-sharing* im Sinne der CBD zu vermeiden (siehe Abschnitt 2.6 und 4.3.2). Auf Lieferanten wird nur zurückgegriffen, wenn Material aus extremen oder unzugänglichen Habitaten gefragt ist; als Beispiel wurden Proben von Vulkanböden aus Kenia genannt. Mein Gesprächspartner ergänzte, dass man an und für sich

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

auch solche Proben selbst sammeln könnte, doch wäre dies nicht CBD-konform; aus Gründen der Rechtssicherheit habe das Unternehmen vertraglich abgesicherte Lieferungen aus Kenia bevorzugt (vgl. X1, 11.6.2015, P565). Wie leicht Proben zugänglich sind, ist nicht zuletzt eine rechtlich-administrative Frage.

Ungeachtet aller Einschränkungen durch gesetzliche Vorgaben und der dadurch motivierten Zurückhaltung beim Sammeln: Die Weihnachtspräsente für KollegInnen, die im Laufe des Jahres Proben mitgebracht haben, verdeutlichen, dass dies aus geschäftlicher Sicht erwünscht ist. Viele Beschäftigte entsprechen dieser Erwartungshaltung bereitwillig: Alles Mögliche werde im Urlaub oder im eigenen Garten aufgelesen, so berichtete mir der Kollege, welcher für die Extraktion der Materialien zuständig war. Als er mir dies erzählte, stand in seinem Labor z. B. ein Plastikschälchen mit einer Probe eines mexikanischen Maispilzes herum, die jemand aus dem Urlaub mitgenommen hatte. In diesem Fall handelte es sich nicht um eine Bodenprobe, sondern um ein vor Ort erworbenes Nahrungsmittel; *Cuitlacoche*, als ‚mexikanischer Trüffel‘ bekannt, eine Spezialität der mexikanischen Küche, die aus mit einem Pilz befallenen Maiskörnern besteht (vgl. X6, 5.10.2011, P111). Neugier bezüglich der Inhaltsstoffe von Lebewesen ist auf individueller Ebene ein wichtiges Motiv und bildet das Gegenstück zum breit gestreuten Interesse an Zufallsfunden, welches das Geschäftsmodell prägt. Im Kreise der KollegInnen äußere sich diese Neugier in regelmäßigen Nachfragen, was aus mitgebrachten Materialien geworden sei; teils arte dies zu einem scherzhaften Wettstreit aus, wessen Proben „am besten laufen“, also am meisten neue oder ungewöhnliche Naturstoffe enthalten (X1, 11.6.2015, P565).[90]

Damit Bodenproben mitgebracht werden können, stattet der zuständige Mikrobiologe seine KollegInnen mit kleinen Beuteln und einem Merkblatt mit Instruktionen aus – ein regelrechtes Sammelkit: „Also, wenn je-

90 Mitunter kann Neugier dazu führen, dass rechtliche Grauzonen ausgenutzt werden, wie das genannte Beispiel nahelegt: In diesem Fall wurde offenbar ein Nahrungsmittel in handelsüblicher Menge erworben; die Absicht, dieses zu einer Ressource der Forschung zu machen, war dem Verkäufer vermutlich nicht klar, sofern der Käufer zu diesem Zeitpunkt überhaupt entsprechende Hintergedanken hegte. Sollte aus dem Pilz ein erfolgreiches Produkt entstehen, wäre es schwierig, im Nachhinein Modalitäten für einen gerechten Vorteilsausgleich auszuhandeln. Erneut zeigt sich, dass die Regulierung im Sinne der CBD den Realitäten der Forschung nicht gerecht wird. Nicht ganz korrekte individuelle Verhaltensweisen sind nichts als ein Symptom eines Problems, das in diesem System grundsätzlich angelegt ist.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

mand in den Urlaub fährt, in ein CBD-konformes Land, oder auf eine Konferenz geht, dann kriegt er gerne sowas mit“ (X4, 22.2.2012, P23). Er zeigte mir dabei einen Probenbeutel mit einer unscheinbaren Menge an Erde als Inhalt sowie ein Merkblatt, in das handschriftlich einige Details zum Fundort eingetragen waren. Spontaneität ist beim Sammeln erwünscht, doch wird versucht, sie in geregelte Bahnen zu lenken: Proben sollen so verpackt und transportiert werden, dass sie gut zu konservieren sind; zudem sind Angaben zum Fundort sowie dessen geologischer und ökologischer Beschaffenheit nötig, die anschließend in eine Datenbank übernommen werden (vgl. ebd.). Auf dem Merkblatt wurden zudem einige „Beispiele für interessante Proben“ genannt, u. a. „Erde um die Wurzeln“ und weitere Habitate, die einem vielfältigen mikrobiellen Leben förderlich sind (ebd.): „Im Englischen gibt es so ein Wort, das heißt *litter*, *leaf litter*, also das ist: Man erkennt noch, dass das mal Blätter waren, aber es ist noch kein Kompost, aber auch nix mehr Grünes, so eben dieser Zwischenbereich, da gibt’s auch eben interessante Sachen“ (ebd.). Darüber hinaus ist das Merkblatt nicht allzu spezifisch; aus gutem Grund ist lediglich die Rede von „Beispiele[n] für interessante Proben“. Präzise Angaben wären hinfällig angesichts der nur im Ansatz erschlossenen mikrobiellen Biodiversität des Erdreichs; exemplarische Leitlinien sollen aber die Chancen auf brauchbare Zufallsfunde verbessern. Ferner sind Ausschlusskriterien verzeichnet, die – wie der Hinweis „kein Kot“ – in erster Linie dazu dienen, „die Sammler zu schützen. Ich möchte auch nichts vom Mittelstreifen der Autobahn, egal, ob der interessant ist oder nicht (lacht)“ (ebd.).

Die Anweisungen, die den Probenbeuteln beiliegen, verweisen auf typische Merkmale von Sammlungspraktiken (vgl. Kohler 2007: 432): Eine mehr oder weniger große Menge spezifischer Objekte muss vor Ort gefunden, verpackt und abtransportiert werden – Tätigkeiten, die wechselhaften, im Voraus kaum absehbaren lokalen Bedingungen unterliegen und für Sammler mitunter unangenehm oder anstrengend werden. Die Schwierigkeiten, die auftreten können, wenn MitarbeiterInnen nebenbei sammeln, unterscheiden sich vom Ausmaß her, aber nicht grundsätzlich von denjenigen, mit denen Lieferanten regelmäßig zu kämpfen haben. Dies zeigte sich im Gespräch mit dem Leiter der Forschungsabteilung und einer Kollegin, die für die Pflanzenbeschaffung zuständig war. Sie betonten, dass auch Spezies, die vor Ort weit verbreitet sind, schwer zu beschaffen sein können, oft aus banalen Gründen – man muss „halt jemanden finden, der sich da hinstellt und das Zeug ausrupft“ (X1, 2.2.2012, P37). Gerade bei größeren Quantitäten kann dies ein Problem sein, wie mir die beiden anhand eines Beispiels erklärten:

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: Also, das wollten wir auch von einer bestimmten Art, die es halt zum Beispiel in Griechenland gibt, die da auch gar nicht so selten ist wohl. [...] [Davon] wollten wir halt, weiß nicht, 20, 30 Kilo haben, und gut, das war dann halt nicht so einfach, aber im Endeffekt hat's dann doch geklappt, [...] wir haben dann da im Endeffekt einen Diplomanden gefunden, der da /
> X9: Von der Uni in Griechenland /
> X1: Der das dann für uns gesammelt hat. [...] Das ist dann nicht so einfach zu organisieren, und wenn die Pflanze dann eben nicht [in der Nähe] wächst, sondern in Griechenland und wir eben akut keinen kennen, der da in Griechenland rumläuft für uns, dann ist es halt wieder schwieriger und da kann's dann natürlich auch schon teurer werden, wenn ich dann unserem Kontakt da sage, der halt normalerweise bei Köln aktiv ist: „Fahr mal nach Griechenland und sammel uns diese Pflanze!“ Das kostet dann gleich ein paar Euro (X1 & X9, 2.2.2012, P37)!

Besonders ins Gewicht fallen die geschilderten Schwierigkeiten, wenn Material von einer exakt definierten Spezies nötig ist und nicht etwa von mehreren möglichen Pflanzen aus einer taxonomischen Familie. Um zu sammeln, muss man zunächst finden; je enger die Auswahl der infrage kommenden Objekte umgrenzt ist, desto mehr Aufwand ist mit dem Finden verbunden. Mitunter ist umfassende botanische Expertise nötig, um Arten und lokale Varianten zuverlässig erkennen und voneinander abgrenzen zu können. Mein Gesprächspartner erläuterte dies am Beispiel einer Spezies, die bei unserer Sammeltour nur an wenigen Standorten zu finden war: „Da gibt's verwandte Arten, die so ähnlich aussehen, da muss man dann auch aufpassen, dass man wirklich dasselbe hat, und wer weiß, ob unseres nicht doch sowieso schon ein Hybrid war (lacht)“ (ebd.)! Wer auch immer diese Aufgabe übernimmt: Zu sammeln geht mit zeitlichem, logistischem und finanziellem Aufwand einher, zumindest dann, wenn mehr benötigt wird als einzelne Bodenproben in einem Plastikbeutelchen. Bei Pflanzen ist dies stets der Fall; normalerweise werden sie daher nicht selbst gesammelt. Bodenproben bilden insofern eine Ausnahme von der Regel.

Bei den Lieferanten handelt es sich um Anbieter, die z. B. gemahlenes Pflanzenmaterial bereitstellen. Teils sind sie auf den Handel mit Heilpflanzen spezialisiert, mitunter mit einer geografischen Fokussierung auf einzelne Länder, teils liefern sie breit gefächert Material aus diversen Regionen und an Kunden aus verschiedenen Branchen, ob diese nun Tee, Gewürze, Extrakte oder Naturstoffe produzieren: „ganz normale Lieferanten [...], die eben standardmäßig mit Baldrianpulver oder sowas handeln“ (X1,

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

2.2.2012, P37). Darunter gibt es einige „Stammlieferanten", bei denen üblicherweise zuerst angefragt wird, so berichtete mir die zuständige Mitarbeiterin; „wenn die unsere Pflanzen nicht besorgen und beschaffen können, [...] dann kucken wir im Internet [...], wo wir die Pflanzen beschaffen können" (X9, 2.2.2012, P37). Viele Lieferanten bieten nicht nur ein fixes Sortiment an katalogisierten Pflanzenmaterialien an: „Häufig haben die natürlich auch weitere Kontakte und können dir manchmal auch Sachen besorgen, die bei ihnen nicht im Katalog stehen" (X1, 2.2.2012, P37). Anbieter, bei denen regelmäßig bestellt wird, spielen eine große Rolle, vor allem aufgrund ihrer durch vorherige Aufträge erwiesenen Zuverlässigkeit. Immer wieder wurde mir z. B. ein Lieferant genannt, auf den das Unternehmen seit Langem zurückgreife, da er verlässlich weltweit sammle bzw. sammeln lasse (vgl. X6, 5.10.2011, P123). Gerade für Materialien, die schwer zu beschaffen seien, sei dieser Lieferant ein wichtiger Geschäftspartner, „den [...] wir halt auch an[fragen], wenn wir bestimmte Pflanzen besorgen müssen oder wollen, dass er dann eben seine vielfältigen Kontakte nutzt und sieht, ob er die Pflanzen dann besorgen kann" (X1, 2.2.2012, P37). Beziehungen zu Anbietern zu knüpfen und zu pflegen, mit denen man positive Erfahrungen gemacht hat, ist von entscheidender Bedeutung.

Gute Lieferanten verkaufen korrekt bestimmtes Material frei von Vermischungen und erledigen zuverlässig alle im Umgang mit dem Zoll und Sammelgenehmigungen anstehenden Formalitäten. Die Qualität ihres Angebots umfasst somit mehrere Dimensionen. Abgesehen vom Preis sei maßgeblich, so die zuständige Kollegin, „ob sie auch die richtigen Pflanzen beschaffen, dass wir sicher sind, dass wir das Richtige bekommen, das wir nachgefragt haben" (X9, 2.2.2012, P37). Der Leiter der Forschungsabteilung ergänzte, dass es in dieser Hinsicht regelmäßig Probleme gebe: „[W]ir erleben es immer wieder, dass man irgendwas bestellt und dann nicht das kriegt, was man eigentlich kriegen wollte" (X1, 2.2.2012, P37). Gerade Anbieter aus China und Indien – beide zählen zu den wichtigsten Ursprungsländern international gehandelter Heilpflanzen (vgl. Melisch 2007: 25) – seien dafür bekannt, dass die Qualität ihrer Produkte nicht immer den Ansprüchen genüge: Von dort sei eine große Vielfalt an Pflanzen relativ günstig zu bestellen, Fehler oder Verwechslungen bei den gelieferten Materialien seien aber nicht selten (vgl. X9, 2.2.2012, P37). Doch sind nicht alle Schwierigkeiten den Lieferanten anzulasten: Zum Teil, so räumte die Mitarbeiterin ein, sei die unternehmensinterne Qualitätskontrolle ebenfalls unzureichend. Zu überprüfen, ob die richtigen Pflanzen geliefert wurden, falle oft schwer; aus mehreren Gründen, von mangelnder botanischer Expertise bis zu materiellen Faktoren:

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: [B]ei vielen Pflanzen bekommt man kein brauchbares Herbarmuster dazu. [...] [W]enn man die auf dem Markt einkaufen lässt oder [...] nur einen Zwischenhändler hat, und im Zweifelsfall das Material dann schon gemahlen geliefert wird, dann hat man Schwierigkeiten, das zu überprüfen (X1, 2.2.2012, P37).

Oft sind Fehllieferungen nur mit Verzögerung feststellbar: Dann, wenn die chemische Analyse zu unplausiblen Ergebnissen führt. Selbst in diesem Fall ist es angesichts der Fluktuation der Inhaltsstoffprofile nicht einfach, Fehler eindeutig zu identifizieren:

> X1: [E]s gibt alle Abstufungen. Manchmal sind wir uns nicht sicher: Ist das jetzt das Richtige oder Falsche? War das vielleicht nur zur falschen Zeit gesammelt und deshalb [sind] die erwarteten Substanzen nicht drin? [...] Manchmal weiß man eindeutig: Es ist garantiert nicht das, was ich haben wollte, sondern irgendwas Anderes, ich weiß aber nicht, was es ist. Und es gibt auch Fälle, wo man anhand der chemischen Ergebnisse dann sagen kann: Es ist garantiert nicht die Pflanze, die ich haben wollte, sondern garantiert die und die andere Pflanze (ebd.).

Noch schwieriger ist es, die Ursachen von Fehler zu ermitteln. Ob Materialien beim Anbieter oder erst nach Eingang im Unternehmen verwechselt wurden, sei nicht ohne Weiteres nachzuvollziehen, wie der Leiter der Forschungsabteilung eingestand (vgl. ebd.). Nur dann, wenn naheliegt, dass Anbieter wissentlich falsche Ware geschickt haben, wird manchmal versucht, Fehler nachzuweisen und zu reklamieren. Mein Gesprächspartner erzählte von einem länger zurückliegenden Fall:

> X1: [I]ch habe da ein paar Lieferanten, mit denen wir früher mal was gemacht haben, auf dem Kieker. Da bin ich mir sicher, dass die systematisch die falschen Sachen geliefert haben. [...] [D]as [war] noch, [als] die größere Zahlen von unterschiedlichen Pflanzen aus einem Land liefern sollten, und wir eben nicht gesagt haben: „Wir wollen genau das und das und das haben“. Und da war es in mehreren Fällen, in vielen Fällen, sage ich mal, so, dass sie offensichtlich leicht zu sammelnde Pflanzen geteilt haben und die eine Hälfte kommt halt in die Tüte mit dem einen Namen und die andere kommt in die Tüte mit dem anderen Namen! [...] Das haben wir häufig aber erst sehr, sehr viel später festgestellt, da hat das eben Jahre gedauert, bis wir dann die ganzen Pflanzen entsprechend analysiert hatten. Und wenn man dann eben feststellt, zwei Pflanzen, die eben taxonomisch völlig unterschiedlich

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> sind, sehen vom Profil her völlig identisch aus, dann ist das sonnenklar, dass es so gemacht wurde (ebd.).

Manche Fehler sind gleichwohl auf den ersten Blick sichtbar: Pflanzenteile werden nicht immer so fein gemahlen, dass mit bloßem Auge nichts mehr erkennbar ist. Ist dies der Fall, bleibt ein oberflächlicher morphologischer Abgleich möglich. Mir wurde von einer aktuellen Bestellung aus China berichtet, bei welcher die gelieferten Materialien völlig anders als erwartet aussahen. Einzelne Früchte und Nadeln waren noch zu sehen; die bestellten Zweige eines Nadelbaums waren offenbar mit solchen einer anderen Spezies verwechselt worden. Der Lieferant räumte den Fehler auf Nachfrage ein, die Ursache blieb aber offen: „[O]b das nun Absicht war, keine Ahnung. Vielleicht ist *Thuja* billiger als das andere, wissen wir nicht. Vielleicht war das gerade nicht verfügbar" (ebd.). Ob es sich im Einzelfall um Absicht oder Versehen handelt: Die Fallbeispiele verdeutlichen, wie wichtig es ist, sich darauf verlassen zu können, dass Anbieter „das Richtige" liefern. Dabei steht weniger im Vordergrund, wie korrekt Biomaterialien taxonomisch bestimmt wurden, sondern in erster Linie, dass bei Bedarf mehr von denselben oder möglichst ähnlichen Pflanzen verfügbar ist. Die Relevanz der Artbestimmung ist pragmatisch begründet:

> X1: [D]as Entscheidende ist ja nicht, wie genau es bestimmt ist und wie es wirklich heißt, sondern das Entscheidende ist, dass man von vergleichbarem Material gegebenenfalls was nachbekommen kann. Und dazu ist es in vielen Fällen schon wichtig, die genaue Art zu wissen und die genaue Herkunft zu wissen und / Es kommt auch vor, dass Pflanzen falsch bestimmt sind und dass, wenn man die dann nachbesorgt, dass man dann halt Schiffbruch erleidet, wenn man halt nicht genau das Richtige wiederfindet (X1, 11.1.2013, P43).

Sofern Substanzen nicht synthetisiert werden, sind ihre Aktivitäten nur reproduzierbar, wenn geeignete Biomaterialien nachbestellt werden können. Falls im Nachhinein nicht mehr herauszufinden ist, was ursprünglich geliefert wurde, und das Interesse an den Inhaltsstoffen einer Pflanze groß ist, bleibt nur, alle infrage kommenden Optionen durchzuprobieren:

> X1: [Wir hatten] jetzt letztens auch so einen Fall, da haben wir eine Pflanze vor ewigen Zeiten aus Japan bekommen, die dort im Handel gekauft wurde, und mittlerweile hat sich rausgestellt, dass wahrscheinlich mehrere unterschiedliche Arten dort unter dem gleichen Handelsnamen vertreten sind. Das kennt man auch von chinesischen Heilpflanzen [...], dass die auf Chinesisch alle gleich heißen, aber es sind

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> dann unterschiedliche Arten, die dort verwendet werden dürfen, die möglicherweise in der chinesischen Medizin dann auch die gleiche Wirkung haben, aber sich im chemischen Profil doch signifikant unterscheiden können. Und da muss dann sehen, wie man das dann rauskriegt, welche man wirklich gekriegt hat damals! Im Zweifelsfall muss man halt alle Möglichkeiten abklappern und sehen, welche es dann war. [...] Genau das machen wir jetzt in dem japanischen Fall, also [...] eigentlich kommen drei bis fünf unterschiedliche Pflanzenarten infrage, die es gewesen sein können, und die haben wir jetzt alle besorgt und jetzt hat sich wahrscheinlich geklärt, welche es wirklich war (ebd.).

Die Schwierigkeiten, die aufgrund ungenauer oder mehrdeutiger Bestimmungen auftreten können, gehen somit auch darauf zurück, dass Kriterien zur Einteilung der Flora nicht vollständig übereinstimmen. Konkurrierende Klassifikationsmuster sorgen in der Praxis für Durcheinander; was nach einer taxonomischen Ordnung dasselbe ist, kann sich in einem anderen Schema unterscheiden (vgl. Bowker und Star 2000). Die Identität von Biomaterialien wird unter solchen Umständen brüchig; unklare Bezeichnungen für gehandelte Pflanzen können einen fortgesetzten Zugriff hintertreiben. Obgleich die botanische Taxonomie nicht das einzige denkbare Klassifikationsraster bildet, fungiert sie aus Sicht des Unternehmens als – nicht perfekter, aber brauchbarer – Garant konstanter chemischer Profile. Ergänzt um Daten zur Herkunft einer Pflanze stellt deren Spezies einen weithin anerkannten Bezugspunkt dar, von dem oben nicht umsonst die Rede ist, wenn es darum geht, welche Materialien „man wirklich gekriegt hat“. Doch ist diese Verknüpfung pragmatisch gewendet: Sofern es sich um Biomaterialien mit weitgehend übereinstimmenden Inhaltsstoffen handelt, ist ihre taxonomische Zuordnung zweitrangig. Eine korrekte Artbestimmung ist vor allem als Platzhalter bei Bestellungen nützlich: Als verhältnismäßig stabile Referenz, die sicherstellen soll, dass Resultate reproduzierbar und Produkte nachlieferbar bleiben. Taxonomische Unklarheiten haben in diesem Fall mindestens so sehr mit Fehlern oder Verwechslungen bei Sammel- und Liefervorgängen zu tun wie mit den ontologischen und epistemologischen Ambivalenzen des biologischen Artbegriffs (vgl. Haber 2008: 93f.).[91]

91 Im Gegensatz dazu wird bei Mikroorganismen die Spezies zunächst gar nicht ermittelt; eine taxonomische Bestimmung findet nur nachträglich statt, wenn ein Bakterium oder Pilz interessante Substanzen produziert, wie der zuständige Mikrobiologe erklärte: „Und bei der MO[Mikroorganismen]-Datenbank hast du für

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Beim Kauf über Lieferanten droht die Verantwortung für sauber bestimmte und dauerhaft lieferbare Pflanzen gleichwohl zu verschwimmen. Häufig verbergen sich hinter der Rede von Lieferanten oder Sammlern nämlich heterogene Akteure: Anbieter von Biomaterialien sammeln in vielen Fällen nicht selbst. Daher können auch sie nur bedingt überblicken, was vor Ort genau gesammelt wird. Wie schwer es sein kann, Sammler überhaupt von Lieferanten und Zwischenhändlern zu unterscheiden, veranschaulichen historische und zeitgenössische Fallbeispiele. Pannhorsts Studie ist in dieser Hinsicht aufschlussreich (vgl. 2016): Hans Sauter galt europäischen Naturkundemuseen als geradezu exemplarischer Sammler einer Unmenge entomologischer Forschungsobjekte, doch war er in Taiwan hauptsächlich damit beschäftigt, ein Netz lokaler Sammler aufzubauen und zu koordinieren sowie die durch andere zusammengetragenen Insekten zu versenden. Seinen Angestellten gegenüber war er also in der Rolle eines Sammlungsunternehmers oder Zwischenhändlers. Fallstudien zum gegenwärtigen Handel mit Heilpflanzen in Brasilien und Peru legen nahe, dass frappierend ähnliche Konstellationen fortbestehen: Auf lokaler Ebene sind diverse Akteure tätig, deren Interessen, Kompetenzen, Chancen und Risiken keineswegs übereinstimmen; zu Beginn der typischerweise langen und verzweigten Wertschöpfungsketten sind die Gewinnmargen oft gering, was sich in einer Übernutzung von Pflanzen niederschlagen kann. Zudem verkaufen auch vor Ort auf Märkten meist nicht Sammler, sondern Zwischenhändler. Bei genauerer Betrachtung löst sich das Bild einer vermeintlich homogenen Gruppe von Akteuren, die unter Begriffe wie „Sammler“ oder „Lieferanten“ gefasst werden, in eine Vielzahl von Be-

---

den größten Anteil der Organismen keine Gattung, keine Spezies, weil wir das erst einmal gar nicht anschauen. Wir kucken nur, was können die, was produzieren die. [...] Du müsstest [bei Mikroorganismen] richtig Arbeit reinstecken, um [die Art zu bestimmen; Anm. KA] / [...] Wir haben [aber] eine Datenbank, [die] auch [diese] Felder hat. Wenn wir was rausfinden, nehmen wir das natürlich auf. Wenn wir weiter mit dem Organismus arbeiten, den in einem größeren Maßstab wollen, dann machen wir auch eine Taxonomie dazu, weil wir auch überprüfen müssen, ist der jetzt pathogen oder nicht? […] Und dadurch haben wir natürlich für, vielleicht, hm, ich schätze mal, 15 % unserer Organismen Gattungsnamen oder Gattung und Spezies. Aber [...] bei der Isolierung wird da erstmal nicht Wert drauf gelegt“ (X4, 22.2.2012, P23). Darüber hinaus korrelieren die produzierten Substanzen, so der Leiter der Forschungsabteilung, nur zum Teil mit der Spezies: „Bei Mikroorganismen spielt das Art-*Level* eigentlich (..) überhaupt kaum eine Rolle. Also gerade bei Bakterien, bei Pilzen vielleicht noch eher, aber bei Bakterien, ne, also da sind die Inhaltsstoffe doch sehr, sehr von den einzelnen Stämmen abhängig“ (X1, 2.2.2012, P39).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ziehungen auf (vgl. Revene u. a. 2008; Vasconcelos da Silva u. a. 2017). Wer welche Rolle ausübt, kann angesichts dessen relational gedeutet werden: Grob gesagt wäre ein Sammler oder Lieferant dann die jeweils letzte in der Wertschöpfungskette vorgelagerte Instanz – je eine Stufe weiter *upstream*, um im semantischen Feld der Ströme und Flüsse zu bleiben. In anderen Worten: Für Pharmakonzerne mag das Unternehmen als bloßer Lieferant kaum verarbeiteter Rohmaterialien gelten, während dessen Lieferanten gegenüber lokal tätigen Sammlern als mächtige Zwischenhändler fungieren.

Die Aussage der Umweltökonomin Carmen Richerzhagen, dass der Markt für Biomaterialien von wenigen *large-scale buyers* dominiert werde (vgl. 2011: 2251), ist insofern um den Hinweis zu ergänzen, dass die Handelsbeziehungen, welche diesen Markt konstituieren, skalenabhängig zu betrachten sind. Richerzhagen bezieht sich auf international tätige Konzerne, die Ressourcen aus anderen Ländern beziehen und im Normalfall auf Zwischenhändler zurückgreifen. Ihre Grundaussage trifft gewiss zu: In einem Wettbewerb, der durch ein Nachfrageoligopol gekennzeichnet ist, finden sich Käufer tendenziell in einer vorteilhaften Verhandlungsposition; ein Muster, das sich auf mehreren Ebenen wiederholt – immer dann, wenn zahlreiche Sammler oder Zwischenhändler ähnliche Ressourcen anbieten. Doch gehört das Unternehmen zu den Großkunden, auf die sich Richerzhagen beruft? Verglichen mit Phytopharmazie- oder gar Lebensmittelfirmen kauft es in verschwindend geringer Menge ein; dafür stellt es höhere Anforderungen bezüglich der korrekten Bestimmung und unvermischten Zusammensetzung der gelieferten Ware. Da von jedem Biomaterial nur einige Hundert Gramm aufgetrennt werden, fallen schließlich selbst minimale Verunreinigungen einer einzelnen Charge stärker ins Gewicht als z. B. bei der Herstellung von Kräutertee. Zudem kauft das Unternehmen eine weit gefächerte Bandbreite an Pflanzen, nicht einige wenige, die langfristig und im großen Maßstab für die Produktion genutzt werden. Die Nachfrage ist folglich selektiver und diverser; damit ist aber, wie ich unten erläutere, nicht gemeint, dass besonders seltene Pflanzen gefragt sind. Ganz im Gegenteil: Maßgeblich ist weniger, *welche* Materialien das Unternehmen bearbeitet, sondern *wie* es dies tut. In Serie Naturstoffe zu isolieren, bildet das zentrale Alleinstellungsmerkmal, mithilfe dessen es nebenbei die eigene Verhandlungsposition stärkt. Für eine günstige Positionierung im Beziehungsgeflecht mit einerseits Kunden und andererseits Lieferanten gilt es, selbst nicht ohne Weiteres ersetzbar zu sein und zugleich auf zahlreiche Anbieter zurückgreifen zu können. Von einzelnen

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Lieferanten spezifischer Materialien abzuhängen, wäre alles andere als vorteilhaft.

Details zur Herkunft der bestellten Pflanzen oder Namen der Lieferanten kann ich nicht nennen; nicht nur aufgrund der vereinbarten Anonymisierung, sondern auch, weil meine GesprächspartnerInnen hierzu nicht viel erzählen konnten oder wollten. Welche Materialien welcher Anbieter wann, zu welchem Preis, aus welchem Land und unter welcher Bezeichnung geliefert hat, ist in der Eingangsdatenbank registriert und lässt sich nachvollziehen – mehr jedoch nicht. An welchem genauen Ort und zu welchem Zeitpunkt welche Variante von wem gesammelt wurde, wie der Lieferant an die Pflanze gekommen ist und wie viel er dafür bezahlt hat, wie diese lokal genannt und genutzt wird und vieles mehr, wird nicht erfasst und ist größtenteils unbekannt. Viele dieser Aspekte lassen sich aus der Entfernung ohnehin nicht in Erfahrung bringen und beeinflussen; zudem gelten Details bezüglich der Biomaterialien vor allem dann als relevant, wenn zu erwarten steht, dass sie sich in deren chemischen Profilen oder den Zugangsmöglichkeiten widerspiegeln. Vor diesem Hintergrund überrascht nicht, dass Spezifika zu Pflanzen und Lieferanten in den Interviews schlichtweg nicht als berichtenswert wahrgenommen wurden. Die daraus resultierende Lücke in meinem empirischen Material ist bezeichnend, was die Schwerpunkte des Geschäftsmodells anbelangt.

Ebenso vielsagend ist, dass Detailwissen zur Herkunft von Pflanzen, absolute Genauigkeit in der taxonomischen Bestimmung und höchst spezifische Materialien im Normalfall gar nicht gefragt sind. Es genügt, dass eine große Anzahl verschiedener Ressourcen günstig verfügbar und bei Bedarf nachlieferbar ist, sofern die vergleichsweise hohen Qualitätsanforderungen erfüllt sind. Es gibt, so die Prämisse, noch so viele Naturstoffe zu entdecken, dass – wohlgemerkt vor der Auftrennung von Biomaterialien – ein gewisses Maß an Ungenauigkeit und zufallsbedingter Streuung in Kauf genommen werden kann. Allzu viel Geld und Zeit auf die Suche nach seltenen Wunderpflanzen zu verwenden, lohnt sich angesichts dessen nicht. In der Literatur ist bezüglich der Vielfalt an chemischen Strukturen, die aus Lebewesen gewonnen werden können, mitunter die Rede von einer nicht zu erschöpfenden Ressource: „Although the current industry model for drug discovery does not favor natural products, the resource is so vast as to seem unlimited“ (Li und Vederas 2009: 165). Dies liegt zunächst an der Zahl der Arten, die noch nicht beschrieben oder zwar taxonomisch erfasst, aber nicht auf ihre Inhaltsstoffe untersucht worden sind. Schätzungen reichen von 5 % bis 20 % aller bekannten Gefäßpflanzenspezies; bei Mikroorganismen wird von weniger als 1 % ausgegangen (vgl. Ramesha u. a. 2011:

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

1519; Skirycz u. a. 2016: 781). Worauf die Schätzungen sich genau beziehen, ist nicht ganz klar, meist ist die Rede von „systematically investigated“, „systematically investigated for medicinal properties“ oder schlicht „studied“; vermutlich ist damit gemeint, dass nicht nur Bestandteile identifiziert, sondern auch Wirkungen erkundet wurden. Unabhängig davon bleiben weite Teile der Welt des Lebendigen, die bisher nicht bzw. nicht umfassend auf ihre Bestandteile und Nutzungsmöglichkeiten erforscht worden sind. Ferner beziehen sich alle Schätzungen nur auf bekannte Spezies; das unabsehbare Potenzial der Inhaltsstoffe bislang unbeschriebener Lebewesen kommt hinzu.

Darüber hinaus fluktuieren die chemischen Profile von Pflanzen u. a. je nach Population, Ort und Zeitpunkt der Sammlung. Wurde eine Spezies bereits mehr oder weniger ausgiebig untersucht, heißt dies also keineswegs, dass es in anderen Exemplaren derselben Art keine neuen Substanzen mehr zu finden gäbe. In der Wissenschaft wird teils gezielt nach solchen Varianten gesucht: Geleitet durch eine ökologisch begründete Hypothese zeigte eine Forschungsgruppe z. B., dass junge Blätter eines bestimmten Baums mehr und andere Alkaloide enthielten als ältere Blätter, und reichte ein Patent ein, das sich ausdrücklich auf Inhaltsstoffe aus jungen Blättern und deren Bioaktivitäten bezog (vgl. Coley u. a. 2003: 423). In einer Überblicksstudie werden weitere Faktoren aufgezählt, die beeinflussen, welche Substanzen isoliert werden können:

> The chemical composition is not only dependent on species identity and harvest time, but also on soil composition, altitude, actual climate, processing, and storage conditions. Moreover, during extraction, as well as during the isolation processes, transformation and degradation of compounds can occur. Another aspect determining the chemical composition of the starting plant material is that endophytic organisms, such as fungi and bacteria, might inhabit plants. As a result, natural products present in the collected plant material might be in some occasions metabolites of the endophytic organism, or plant products induced as a result of the interaction with this organism (Atanasov u. a. 2015: 1585).

Das Unternehmen hält indes nicht bewusst Ausschau nach Variation, die unter- wie oberhalb der Speziesebene auftritt. In Anbetracht des angestrebten Durchsatzes wäre dies ein unverhältnismäßiger Aufwand; zudem ist es schlichtweg unnötig: Vermeiden lassen sich derartige Schwankungen ohnehin nicht. Viele Faktoren, die für wechselhafte chemische Profile sorgen, sind bei der Beschaffung nämlich kaum zu beeinflussen. Was genau

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

geliefert werde, sei immer „ein bisschen Glückssache"; man bestelle eine bestimmte Spezies und hoffe eben, so ein Mitarbeiter, „dass es passt" (X1, 2.2.2012, P39). Falls keine Qualitätsprobleme oder Fehler naheliegen, gebe es keinen Grund, sich darüber weitere Gedanken zu machen. Nur dann, „wenn es nicht passt und es wirklich wichtig [ist]", wenn also von einer spezifischen Substanz mehr benötigt wird, stünden zusätzliche Schritte an. Das heißt aber nicht, dass in diesem Fall systematisch den Ursachen abweichender Inhaltsstoffprofile auf den Grund gegangen würde. Stattdessen wird lediglich erneut bestellt, höchstens um die Bitte ergänzt, diesmal ein „bisschen später, bisschen früher" zu sammeln oder „mal was aus einer anderen Gegend", um dann nochmals „aus[zu]probieren, ob es funktioniert" (ebd.). Das grundlegende Prinzip lautet, wie so oft: Diversifizieren und wiederholen. Ob die daraus resultierenden Differenzen zum angepeilten Ziel führen, bleibt auch bei einer Wiederholung des Trennungsprozesses teils Sache des Zufalls.

Die Streuung der chemischen Profile von Biomaterialien lediglich als Unbilden zu betrachten, welchen das Unternehmen unweigerlich ausgeliefert ist, wird dessen Ansatz gleichwohl nicht gerecht: Zum einen, weil der Trennungsprozess trotz allem verhältnismäßig zuverlässig funktioniert; die erwähnten Fluktuationen sind meist geringfügig und treten vor dem Hintergrund weitgehend konstanter Substanzgehalte auf. Zum anderen würde eine solche Sichtweise ein zentrales Merkmal der seriellen Naturstoffisolierung verkennen: Unterhalb der Speziesebene variierende Inhaltsstoffe bieten auch Chancen – selbst in einheimischen Spezies gebe es daher noch viel zu entdecken. Schon in einem der ersten Gespräche unterstrich dies der Leiter der Forschungsabteilung:

> X1: Also, man kann aus Pflanzen, die man hier [in der unmittelbaren Umgebung des Firmensitzes; Anm. K.A.] sammelt, garantiert noch neue Substanzen isolieren, und auch schöne, interessante Substanzen! Hm, während meiner Doktorarbeit, ein Kollege von mir hat eigentlich die schönsten Verbindungen aus einer [an seinem Wohnort; Anm. KA] gesammelten, naja, ganz gängigen *Euphorbiaceae*, aus einem Gartenunkraut, die schönsten Verbindungen isoliert (lacht)!
> I: Ist das dann nur Zufall, dass man genau aus der richtigen Pflanze das Blatt oder die Rinde oder die Wurzel oder wo es gerade steckt, erwischt?
> X1: Ja, genau. Es gibt so viele Pflanzen, die nicht ausgiebig untersucht sind [...]. [M]an kann schon noch aus gängigen Pflanzen, also auch aus gut untersuchten Pflanzen, also man [kann] auch aus Rosmarin noch Substanzen isolieren, die bloß noch keiner isoliert hat. Na, weil's doch

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> immer eine gewisse Variation gibt, wenn man neue Chargen nimmt, andere Herkunft. Dann sieht's manchmal doch ein bisschen anders aus, häufig sieht's gleich aus, aber manchmal ist es dann doch wieder ein bisschen anders (X1, 25.8.2011, P41).

Neue Naturstoffe zu finden, ist banaler als neue Spezies zu entdecken. Genauer gesagt: Es ist eine Routinetätigkeit, die stark von Methoden und Zufällen abhängt und weniger vom Zugang zu abgelegenen oder wenig erforschten Lokalitäten:

> X1: [W]enn man neue Arten entdecken will, dann muss man wahrscheinlich schon in den meisten Fällen in unbekanntere Gebiete gehen und, was weiß ich, irgendeinen Baum mit Insektiziden besprühen, um da alle Käfer davon zu sammeln, dann kriegt man noch neue Käfer. Aber neue Naturstoffe kann man auch noch überall finden (X1, 2.2.2012, P37)!

Dass „überall“ neue Naturstoffe zu finden sind, heißt nicht, dass dafür sämtliche Spezies gleichermaßen geeignet wären. Welche Pflanzen bestellt werden, ist alles andere als gleichgültig; einige Auswahlkriterien erläutere ich in Abschnitt 3.5. Vorerst genügt es zu betonen, dass im Unterschied zu meinen vorherigen Erwartungen keineswegs exotische oder seltene Pflanzen bevorzugt werden.

Ähnliche Präferenzen prägen weite Teile der Industrie, so die Schlüsse einer Marktstudie zur Nachfrage nach Biomaterialien im Pharmasektor: Die Zeit massiver Sammlungen an entfernten Orten sei vorüber (siehe Abschnitt 2.6). Dies wird u. a. darauf zurückgeführt, dass viele Firmen bereits riesige Substanzbibliotheken angelegt hätten; neue Naturstoffe seien weiterhin von Interesse, doch sei es zunehmend unnötig, hierfür exotische Pflanzen zu sammeln. Zudem stünden inzwischen eher Mikroorganismen im Vordergrund, deren Gebrauch weniger durch ihre lokale Verbreitung gehemmt werde, sondern dadurch, dass die Kultivierung im Labor oft misslinge. Auch deshalb sei es weniger bedeutsam als zuvor, an abgelegenen Örtlichkeiten zu sammeln (vgl. Laird 2013: 10). Ein Indiz, welches diese Einschätzung gleichsam vom anderen Ende des Produktentwicklungsprozesses aus untermauert, ist die Nennung von Speziesnamen in Patenten. Weit verbreitete Arten überwiegen dabei klar, wie eine *Data-Mining*-Studie von über 700.000 Patentschriften belegt, während solche, die

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sich nur in wenigen Ländern finden, Ausnahmen bleiben.[92] Den Ursachen dieses Nutzungsmusters ist über eine Patentanalyse freilich nicht auf die Spur zu kommen. Ob Firmen sich *gegen* exotische oder *für* problemlos zugängliche Materialien entscheiden, muss an dieser Stelle offenbleiben; vermutlich überlagern sich beide Motive.[93]

Aus Sicht des Unternehmens ist es folgerichtig, hauptsächlich auf ohne Weiteres verfügbare Pflanzen zu setzen. Eine Anekdote veranschaulicht, dass diese Präferenz zum Teil wortwörtlich genommen wird: Wie ein Mitarbeiter mit leisem Spott berichtete, hätten seine KollegInnen auf der Suche nach Substanzen um den Firmensitz herum – mit anderen kleinen Biotechnologieunternehmen idyllisch in einem Landschaftsschutzgebiet an einem See gelegen, umgeben von Mischwäldern und Grünflächen – schon alles „abgegrast und umgegraben"; mithin an einem Ort, welcher die Schlüsselrolle eines möglichst ungehinderten Zugangs zu Ressourcen geradezu versinnbildlicht, wenngleich Pflanzen meist über Lieferanten bestellt werden (X6, 10.11.2011, P164). Die Prämisse, dass es in einheimischen Spezies noch viel zu entdecken gibt, ist also fest im Geschäftsmodell verankert. Chemische Diversität ist stets willkommen und der Zugang zu Biodiversität das Mittel zum Zweck, ob vor der eigenen Haustür oder an entfernten Standorten. Dass dabei Pflanzen bevorzugt werden, die leicht zugänglich sind, überrascht nicht. In einem Fachartikel bemühte sich der Geschäftsführer, diese Präferenz mit Zahlen zu unterfüttern. Er verwies auf eine Studie, in deren Rahmen 30 % bis 50 % der Moleküle, die aus – was auch immer das heißt – „nicht exotischen" Organismen isoliert wur-

92 „[T]he bulk of patent activity is concentrated around a small number of well-known and cosmopolitan species. […] Species that are limited to one or a very small numbers of countries are likely, on the basis of available distribution data, to be exceptions rather than the rule" (Oldham u. a. 2013: 6). Zugleich könne Biodiversität unterhalb der Artebene für die Funktionen, um die es in Patenten geht, eine wichtige Rolle spielen: „It is important to balance this observation with recognition that local adaptations to environmental conditions may result in a particular sample possessing distinct properties when compared with other members of the species or genus elsewhere in the world" (ebd.).

93 Die Liste der in den Patenten für „organic pharmaceutical preparations" am häufigsten genannten Arten enthält keine Überraschungen; sie umfasst u. a. *Aloe vera*, *Ginkgo biloba*, *Taxus brevifolia* (pazifische Eibe), *Cannabis sativa*, *Camellia sinensis* (Tee), *Panax ginseng*, *Vitis vinifera* (Weinrebe), *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra* (Süßholz), *Glycine max* (Sojabohne), *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) und *Rosmarinus officinalis* (vgl. Oldham u. a. 2013: 5f.). Aus welchen Spezies die Grundstrukturen patentierter Derivate stammen, wird jedoch meist nicht offengelegt, was den Aussagewert dieser Liste begrenzt. Es spricht indes wenig dafür, dass hierbei seltene Pflanzen dominieren.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

den, unveröffentlicht waren (vgl. X8, 2003, P551). Der Leiter der Forschungsabteilung wiederum zeigte sich überrascht von der hohen Zahl neuer Substanzen aus den gängigen einheimischen Pflanzen, die wir gesammelt hatten (siehe Abb. 8):

> X1: Also, wenn man denkt, man geht hier [in der Umgebung; Anm. KA] in die Pampa und buddelt Topinambur aus […] und isoliert 20 verschiedene neue Verbindungen draus, da rechnet man eigentlich auch nicht mit, aber es ist offensichtlich so. […] [E]s ist da eben so viel noch unbekannt (X1, 2.2.2012, P37)!

Seine Schlussfolgerung liegt angesichts dessen auf der Hand: „Es gibt halt genug Pflanzen, die sind nicht selten auf der Welt und bergen noch so viel chemisches Potenzial, dass man sich erstmal auf die stürzen kann“ (ebd.)! Dabei ist nicht *per se* maßgeblich, ob eine Pflanze in freier Wildbahn selten ist. Entscheidend ist, ob Anbieter sie zu einem akzeptablen Preis liefern können. Diesbezüglich haben seltene Arten Nachteile, die mein Gesprächspartner explizit als Grund dafür anführte, sich auf nicht seltene Pflanzen zu konzentrieren: „[N]ormalerweise versuchen wir das zu vermeiden, dass man sich überhaupt mit seltenen Pflanzen beschäftigt, weil man dann ja weiß, dass man solche Probleme schon hatte“ (ebd.). In der Fachliteratur ist die Klage über *supply problems* ebenso ein regelmäßig wiederkehrender Topos. Mitunter wird die Beschaffung als das Problem schlechthin bei der Nutzung von Naturstoffen gesehen: „However, and it is a very ‚big however‘, there is one major problem in working with a natural product or a derivative of a natural product, and that is the problem of supply“ (Newman 2016: 1). Die Aussage bezieht sich auf die zum Teil prekäre Verfügbarkeit isolierter Naturstoffe; sind Biomaterialien nicht oder nur mit großem Aufwand zugänglich, treten ähnliche Schwierigkeiten zutage (vgl. Atanasov u. a. 2015: 1584). Dies betrifft z. B. langsam wachsende oder unter Naturschutz stehende Pflanzen (vgl. ebd.: 1597); *supply problems* werden zudem auf die Vorgaben zu *Access* & *Benefit-sharing* zurückgeführt, die den Umgang mit Biomaterialien in vielen Ländern relativ strikt regulieren (vgl. ebd.). Ob sich mit vertretbarem Aufwand genug Material sammeln lässt, hängt ferner von banalen Umständen ab, wie mir ein Mitarbeiter erklärte, u. a. von der Beschaffenheit einer Pflanze: „Ist es halt ein großer Busch, wo ich [nur] einen brauche, um 10 Kilo zu sammeln, oder sind es kleine Gänseblümchen, wo ich da mich richtig lange hinstellen muss“ (X1, 2.2.2012, P37)? In der Fachliteratur wird sogar ein Schwellenwert beziffert, ab dem eine Pflanze als sammelbar gilt: „Generally, a collectable species is

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

one in which 1 man-hr of collecting will yield a minimum of 1 kg for any combination of dried plant parts“ (Spjut 1985: 275).

Die größte Hürde bleibt jedoch die Seltenheit der Lebewesen, die gesammelt werden sollen. Häufig ist damit gemeint, dass eine Pflanze nur an wenigen, teils schwer erreichbaren Orten vorkommt oder mühsam zu finden ist, was den zeitlichen und logistischen Aufwand steigert und die Verhandlungsposition der Lieferanten stärkt. Sind trotz allem – aufgrund konkreter Arbeitshypothesen oder der Wünsche von Auftraggebern – spezifische seltene Biomaterialien gefragt, lassen sich diese meist beschaffen. Ganz unmöglich ist dies fast nie, oft aber zu kostspielig, wie mein Gesprächspartner ausführte:

> X1: Es gibt natürlich immer wieder Fälle, wo irgendjemand anfragt: „Wir hätten halt gern die Pflanze, habt ihr die?“ Und dann sagen wir halt: „Naja, können wir versuchen zu besorgen, kostet 5000€“. Und dann sagen die normalerweise: „Ne, ist uns zu teuer“. Und meistens scheitert es an der Stelle schon!
> I: Also kriegt man normalerweise schon immer [das, was man will]?
> X1: Ja, oder man sagt sehr schnell: „Das lohnt sich dann doch nicht mehr“, so viel ist es einem dann doch nicht wert. Es gibt durchaus die Fälle, dass man da nicht rankommt. Es ist nicht so, dass man alles unproblematisch bekommt (X1, 2.2.2012, P37)!

Wie das Wechselspiel von Angebot und Nachfrage in solchen Fällen ablaufen kann, zeigt eine Anekdote:

> X1: Wir fragen dann halt wieder unseren, sage ich mal, Standardlieferanten für schwierige Fälle, und der hatte dann auch schon Angebote, der hat gesagt: „Na gut, ich kann mir einen Hubschrauber mieten und nach Zentralnepal fliegen [...] und versuchen, die Pflanze in den Bergen auszubuddeln“ (lacht). Aber das ist es einem dann normalerweise doch nicht wert, weil da natürlich auch ein Risiko dahintersteckt. Das ist nur eine Hypothese: „Da ist irgendwas Tolles drin“. Und was ist [es] wert, das zu unterstützen?
> I: Das heißt, da bräuchtet ihr dann irgendeinen Auftraggeber, der da explizit dahinter ist […] und bereit ist, das zu übernehmen [...]?
> X1: In dem konkreten Hubschrauber-Beispiel da hat der Auftraggeber dann halt gesagt (lacht): „Ne, das ist dann doch wohl nix“ (ebd.).

In Anbetracht der Ungewissheit, welche Inhaltsstoffe genau isoliert werden können, bedeutet es ein erhebliches Risiko, viel Wert auf schwer beschaffbare, besonders teure Pflanzen zu legen. Sind die erhofften Substan-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

zen nicht enthalten oder erfüllen sie nicht die Erwartungen, die man hegte, wurde ein vergleichsweise hoher Betrag umsonst ausgegeben – für nichts als „eine Hypothese“, in den Worten meines Gesprächspartners. Hypothesen in Bezug auf Naturstoffe können sich in mehrerlei Hinsicht als fehlerhaft oder überholt erweisen; je spezifischer sie sind, desto größer ist das Risiko, falsch zu liegen, auch in Bezug auf leichter zugängliche Quellen:

> X1: Aber wenn man gezielt eine Verbindung haben will, die dann eben dummerweise aus dieser [exotischen] Pflanze beschrieben ist, dann greift man natürlich erstmal auf diese Pflanze zurück. Es kann auch vorkommen, dass dann zwei Wochen [später] man dieselbe Substanz in einer anderen Pflanze findet, die hier um die Ecke wächst (lacht) (ebd.)!

Im Beziehungsgeflecht zwischen Lieferanten und Kunden steht das Unternehmen daher regelmäßig vor der Frage, welcher finanzielle Aufwand vertretbar ist. Steht die Absicht im Vordergrund, Naturstoffe für den Substanzverkauf zu gewinnen, lohnt es sich nicht, übermäßig viel für einzelne hochspezifische Biomaterialien auszugeben. In den meisten Fällen spricht somit viel gegen den Erwerb seltener oder aus sonstigen Gründen schwer zugänglicher Pflanzen – es sei denn, ein Auftraggeber übernimmt die Kosten oder ein eigenes Projekt macht dies dringend erforderlich. Ressourcen, die nicht unverzichtbar, aber kostspielig sind, und deren Nachlieferung Probleme verspricht, haben gerade in der Frühphase der Forschung schlechte Chancen. Ein ehemaliger Mitarbeiter brachte die Sicht der Industrie auf exotische Materialien pointiert zum Ausdruck: „Welchen Wert hat eine Substanz aus einer Froschhaut aus dem Amazonas? […] [W]enn ich davon irgendwann mal […] weltweit produzieren muss, dann wird mir das nicht gelingen mit Froschhaut aus dem Amazonas“ (X5, 3.8.2011, P7).[94] Erweise sich eine „zufälligerweise ganz spektakulär[e]“ Verbindung

94 Das Beispiel eines Alkaloids aus den Häuten südamerikanischer Pfeilgiftfrösche hatte ich zuvor erwähnt, da ich mich seit Langem damit beschäftigt hatte. Meinem Gesprächspartner war das Fallbeispiel nicht vertraut – umso vielsagender ist, wie gut es sein Argument illustriert: Die Erforschung eines schon bald als hochinteressant betrachteten Naturstoffs stagnierte in diesem Fall, weil es jahrelang nicht möglich war, an ausreichende Mengen der gefragten Substanz zu kommen. Mal waren vor Ort keine geeigneten Frösche zu finden, mal enthielten die gesammelten Häute nicht die gewünschten Giftstoffe und schließlich wurde der Zugriff auf die Tiere durch Naturschutzauflagen eingeschränkt. Ein Durchbruch gelang erst, als empfindlichere NMR-Spektrometer zur Verfügung standen und so

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

aus exotischen Biomaterialien als leicht zu synthetisieren, gebe es keine Probleme: „Das ist der Traum“ (ebd.). Doch selbst dann ist eine Verkettung glücklicher Umstände nötig: Bevor die gesamte isolierte Menge verbraucht ist, muss die Substanz am richtigen Target getestet und ein ergiebiger Syntheseweg etabliert worden sein. In den Worten meines Gesprächspartners: „[A]ber das gibt's eben nicht mehr richtig häufig, […] dieses ganz Überraschende [...] [und] leicht Machbare“ (ebd.). Sofern sie überhaupt offen für Naturstoffe sind, bevorzugen Pharmafirmen daher solche, die nicht mit höheren Kosten und Risiken einhergehen. Seltene Pflanzen sind angesichts dessen ein potenzielles Hindernis.

Gegen Ende eines Gesprächs, in dem es u. a. darum ging, wie das Unternehmen an Biomaterialien kommt, fragte ich den Leiter der Forschungsabteilung, wie hoch der Anteil tropischer Pflanzen im Bestand sei. Nach seinen vorangegangenen Aussagen erwartete ich, dass im weitesten Sinne einheimische oder gängige Spezies vorherrschen dürften, erhielt aber eine überraschende Antwort:

> X1: [D]as sind ungefähr 30 %, 40 % aus europäischen Ländern oder das, was wir als handelsübliche Pflanzen bezeichnen, also Mango, Bananen und sowas, die zähle ich da mal mit zu den europäischen Pflanzen (lacht)! [...] Und der Rest halt aus im weitesten Sinne tropischen Ländern (X1, 2.2.2012, P37).

Das Übergewicht vergleichsweise exotischer Pflanzen war, so betonte er, „vor allem historisch bedingt“. Zu Beginn der 2000-er Jahre habe es einige Großprojekte gegeben, „die eben aus El Salvador und aus drei, vier afrikanischen Ländern, aus drei, vier asiatischen Ländern bedient wurden. [Aber] da gibt's halt nicht den Nachschub, da gibt's auch den Bedarf für einen Nachschub zurzeit nicht“ (ebd.). Mangelnder „Bedarf für einen Nachschub“ heißt, dass Auftraggeber und Kunden derzeit kein ausdrückliches Interesse an Substanzen aus exotischen Pflanzen zeigen. Sofern es auf eigene Rechnung bestellt, meidet das Unternehmen seltene Materialien

---

die Molekülstruktur der Substanz geklärt werden konnte, unter Rückgriff auf eine winzige, 15 Jahre zuvor gesammelte Probe. Bald wurde der nun Epibatidin genannte Naturstoff synthetisiert, was den Zugang zu Froschhäuten unnötig machte. Dass sie so lange und hartnäckig an einer raren Substanz exotischer Herkunft und mit unbekannter Molekülstruktur arbeiten konnten, führten die beteiligten ForscherInnen darauf zurück, dass sie unter dem Dach der US-amerikanischen *National Institutes of Health* (NIH) arbeiteten, also in einer öffentlich finanzierten Einrichtung. Die meisten Firmen, so vermuteten sie, hätten früher die Geduld verloren (vgl. Angerer 2013b).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ohnehin; seit Jahren gebe es eine Tendenz zu leichter zugänglichen Pflanzen: „[D]as, was dazukommt, ist eher europäisch, handelsüblich“ (ebd.). Dieser Trend verschiebt ein historisch gewachsenes Verhältnis und widerstrebt zum Teil der Vorgeschichte der firmeneigenen Sammlungen. Außergewöhnlich ist dies nicht: Sammlungen durchlaufen nach und nach Veränderungen. Dies gilt auch in der Pharmaindustrie; ein Mitarbeiter eines Großkonzerns beschrieb den Wandel von Substanzbibliotheken wie folgt:

> X10: Und so eine Bibliothek ist auch nicht eine […] fixe Größe, also das ist ein lebendes / (..) äh, Organismus würde ich nicht sagen, aber es ist eine lebende Sammlung. Es gibt Verbindungen, die reinkommen, und es gibt Verbindungen, die naturgemäß dann irgendwann mal ausgehen, weil keine Menge mehr da ist, und es gibt Verbindungen, die auch kaputtgehen (X10, 19.5.2011, P33).

Bibliotheken verändern sich im Laufe der Zeit: Neue Verbindungen werden isoliert, erworben oder synthetisiert, andere werden verbraucht und manche degradieren; zudem werden immer wieder andere Schwerpunkte gesetzt. Sammlungen tragen Spuren ihrer Geschichte in sich und schreiben diese andauernd fort. Ihre Zusammensetzung ist geschichtlich bedingt; beim *Screening* wird „häufig auf die historischen Substanzbibliotheken zurück[gegriffen], die im Laufe der Firmengeschichte angesammelt wurden“ (Adam 2008: 48). Wirkstoffe, die in längst beendeten Projekten untersucht wurden, wirken sich so weiterhin auf aktuelle Resultate aus. Als Anbieter vergleichsweise wenig bearbeiteter Ressourcen für die Forschung ist das Unternehmen von der Prägung durch die eigene Vorgeschichte sogar direkter betroffen als Pharmafirmen, für welche das *Screening* ihrer Bibliotheken lediglich einen frühen Schritt in einer langen Kette von Transformationsprozessen darstellt. Das Unternehmen bietet demgegenüber Bestandteile diverser Sammlungen direkt zum Verkauf an. Sollten sich die Prioritäten der Kunden deutlich verschieben, z. B. in Bezug auf die Herkunft von Biomaterialien oder besonders gefragte Substanzklassen, kann dies den Wert der vorhandenen Bestände massiv beeinträchtigen wie auch steigern.

Sammlungen anzulegen und zu nutzen impliziert, Objekte aus lokalen Kontexten zu entnehmen, um sie – mit Latours oben genanntem Begriff – in *centres of calculation* anzuhäufen, zu untersuchen und zu konservieren. In der Naturstoffchemie erlaubt dies, die Variabilität und Vergänglichkeit flüchtiger und räumlich wie logistisch eingeschränkt verfügbarer Biomaterialien zu überwinden. Nicht zuletzt darin liegt in epistemischer wie ökonomischer Hinsicht der Wert der firmeneigenen Sammlungen, wie ich

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

später zeige. Zugleich entspringt daraus ein Trägheitsmoment: Sammlungen sind nicht statisch, aber zwangsläufig von den Dynamiken abgeschnitten, aus denen die jeweiligen Objekte entfernt wurden. Insofern das Unternehmen davon ausgeht, dass auch in weit verbreiteten Pflanzen und Mikroorganismen ausreichend neue Naturstoffe zu finden sind, ist es ein logischer Schritt, einen hohen Durchsatz zu privilegieren und sich nicht vom oftmals prekären Zugang zu seltenen Biomaterialien und deren Lieferanten abhängig zu machen. Das angesprochene Trägheitsmoment bleibt bestehen; die daraus resultierenden Risiken lassen sich jedoch reduzieren, wenn leicht beschaffbare Pflanzen bevorzugt werden.

3.4.2 Wie werden Sammlungen angelegt, geordnet und gepflegt?

Viele Schwierigkeiten beim Sammeln und bei der Beschaffung von Biomaterialien gehen auf deren Materialität und lokal begrenzte Verbreitung zurück. Pflanzen können nur mit Mühe aufzufinden oder kaum von anderen zu unterscheiden sein, der mikrobielle Gehalt von Bodenproben lässt sich nicht prognostizieren, mitunter scheitert der Zugang an logistischen, rechtlichen oder finanziellen Hürden; viel Zeit erfordert es ohnehin, Biomaterialien zu suchen und zusammenzutragen. Der Wissenschaftshistoriker Robert Kohler sieht im Umgang mit einer Vielzahl von Objekten, die an spezifischen Orten gefunden werden, das zentrale Kriterium, um auf den ersten Blick verschiedenartige wissenschaftliche Disziplinen unter dem Begriff *collecting sciences* zu bündeln:

> [C]ollecting sciences, though they deal with widely different subjects, are united by practices of finding and keeping physical objects, often in bulk. Historically and sociologically they comprise a natural unit of study. […] They all deal (or have dealt) with material objects that are found and gathered in the field; that must possess a documented provenance and remain intact to have scientific value; and that are stored and maintained permanently. It is this ‚thing-y' particularity of found objects that demarcates the collecting sciences as a natural group. It shapes the distinctive practices of these sciences, distinguishing them from the data gathering that is common to all empirical science (2007: 430 & 432).

Das Unternehmen stellt einen Grenzfall dar; ob es sich unter Kohlers Verständnis von *collecting sciences* fassen lässt, ist schwer zu beantworten. Ein offenkundiger Unterschied besteht darin, dass es sich Pflanzen meist lie-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

fern lässt und diese nur in Ausnahmefällen selbst sammelt. Falls dies Kohlers Begrifflichkeiten nicht übermäßig strapaziert, könnte man von indirekten oder nachgelagerten *collecting sciences* sprechen: Irgendjemand muss sammeln bzw. gesammelt haben, doch wird dies an Lieferanten delegiert. Zur Sammlung von Bodenproben durch MitarbeiterInnen passt Kohlers Definition besser; gleichwohl ist die dauerhafte Kultivierung der mikrobiellen Stämme ebenso wichtig wie die Lagerung der Proben als solche und erfüllt eine unumgängliche Filterfunktion. Der wissenschaftliche und kommerzielle Wert von Bodenproben ist somit weniger direkt an Fundstücke und deren Herkunft gebunden, als Kohler in seiner Beschreibung typischer Objekte der *collecting sciences* annimmt. Biomaterialien sind für das Unternehmen ein Mittel zum Zweck; von wem und wo sie gesammelt wurden, ist beinahe unerheblich. Das Ziel ist ohnehin, ihre Bestandteile in leicht zirkulierbare Formate zu überführen und so die Einschränkungen zu überwinden, die aus ihrer spezifischen, bisweilen widerspenstigen, materiellen Beschaffenheit resultieren.

Zugleich wird im Laufe der Analyse von Proben eine Unmenge von Daten generiert, die fortan an Rohmaterialien, Zwischen- und Endprodukte gekoppelt bleiben. Die firmeneigenen Sammlungen existieren in einer doppelten Daseinsweise – als geordnete Anhäufung materieller Objekte und als Datenbanken. Auf den ersten Blick gilt dies genauso für andere Sammlungen; Bibliotheken, botanische Gärten oder Museen verfügen ebenfalls über Kataloge, Inventare oder Datenbanken, die mancherlei Einsichten bieten können. Doch bleiben sie Hilfsmittel und den Sammlungsbeständen gewissermaßen untergeordnet. Im Fall des Unternehmens treten beide Daseinsweisen in größerem Maße auseinander; Biomaterialien und Naturstoffe werden teils zu bloßen Vorräten degradiert, während Daten und Informationen zu denjenigen Ressourcen werden, auf die Kunden Wert legen. Offenkundig ist dies bei Wirkstoffen, die medizinalchemisch optimiert wurden, teils auch bei *libraries* von Derivaten. In Messzyklen ermittelte Daten und durch Experimente generiertes Wissen – z. B. zu Aktivitäten oder Struktur-Wirkungs-Beziehungen – stehen hier im Vordergrund, während die materiellen Referenten auf eigentümliche Weise abwesend sind; mal werden sie nur bei einem Verkaufserfolg hergestellt, existieren also nur potenziell, mal bilden sie allenfalls eine Reserve an Rohmaterial. In Kohlers Begriffen ist das Unternehmen am Übergang von *collecting sciences* zu *data gathering* lokalisiert. Daten zu gesammelten Objekten zu produzieren, zu analysieren und zu verwerten, spielt eine größere Rolle als in den Disziplinen, die Kohler als paradigmatische *collecting sciences* ansieht; eine Gemeinsamkeit mit anderen empirisch arbeitenden Wissen-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

schaften, die umfangreiche Datensätze generieren und pflegen. Zwar betont Kohler, dass Klassifizieren und Sammeln ‚symbiotische' Tätigkeiten seien; nur durch gewissenhaftes Sortieren ließen sich Sammlungen handhaben und nur große Bestände böten genügend Daten und damit den Anlass wie auch die Voraussetzung, um überhaupt Klassifikationskriterien zu entwickeln (vgl. ebd.: 447f.). Sein Hauptaugenmerk bleibt indes darauf gerichtet, Sammlungspraktiken in zweierlei Hinsicht aufzuwerten – im Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Praktiken wie auch gegenüber der Fokussierung auf Sammlungen als Wissensträger (vgl. ebd.: 428f.).

Ob einheimische oder exotische Biomaterialien bearbeitet und ob Vorratslager, Substanzbibliotheken oder Datenbanken angelegt werden: Stets gilt es zu ordnen, zu vergleichen und zu klassifizieren, um aus einer mehr oder weniger unstrukturierten Menge von Einzelobjekten eine Sammlung zu machen, die zu Forschungszwecken dienlich und kommerziell verwertbar ist. Eine Sammlung ist mehr als eine Menge gefundener Gegenstände, die an einen anderen Ort gebracht wurden; den genauen Punkt zu benennen, an dem ein Haufen von Materialien zu einer Sammlung wird, fällt aber nicht leicht. Dies wurde mir klar, als ich mich mit einem Universitätsdozenten unterhielt, den ich auf einer Konferenz für Arznei- und Gewürzpflanzen kennen gelernt hatte; sein Hauptinteresse galt dem Anbau südostasiatischer Gemüsesorten und deren Inhaltsstoffen. Er berichtete mir von Forschungsreisen nach Vietnam und ich fragte, was nach Abschluss eines Projekts mit dem übrig gebliebenen Material geschehe. Gab es in seinem Institut eine Sammlung oder wurden die Reste entsorgt? Er zögerte ein wenig, bevor er antwortete und mir dabei den Kühlschrank in seinem Büro zeigte, in dem – in mit Etiketten versehenen Tüten und Plastikboxen – Samen, Setzlinge und Pflanzenteile gelagert waren:

> X19: Ha, das ist eine gute Frage! (...) Ähm, also, Sammlung ist ein großes Wort. Wir sammeln was. (..) Ich muss allerdings auch gestehen, dass wir von unserer Ausrüstung her gar nicht so ausgestattet sind, dass man das vernünftig konservieren könnte, wie es eigentlich sein sollte. Forschungsmäßig beschäftigen wir uns damit auch, mit Konservierungsfragen, aber wir sind ja technisch einfach nicht in der Lage, jetzt, sagen wir mal, alles wirklich so gut zu lagern. Aber wir haben was (X19, 8.11.2011, P1).

Die Antwort bezog sich in erster Linie auf technische und infrastrukturelle Voraussetzungen des Sammelns. Nicht zur Sprache kamen die Klassifizierungsprozesse, die unabdingbar sind, um den Bestand an aktuellen oder früheren Forschungsobjekten, auf den die Aussage „wir haben was" an-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

spielt, zu einer Sammlung zu verdichten: Formelle oder informelle Praktiken, die sich mitunter erst *ad hoc* im Gebrauch herauskristallisieren, d. h. durch wiederholtes Inventarisieren, Einordnen, Sortieren und Ablegen. Das Unternehmen regelt, wenig überraschend, auch diesen Schritt durch Standardverfahren: Sämtliche Biomaterialien, ob bestellt oder selbst gesammelt, werden in einer Eingangsdatenbank registriert und erhalten darin eine Nummer zugewiesen, über welche sie dauerhaft zu identifizieren sind. Um langfristig brauchbare Sammlungen anlegen zu können, ist nicht nur die geeignete Ausrüstung erforderlich, deren Fehlen im obigen Zitat beklagt wird; zudem geht es mit einem erheblichen Arbeitsaufwand einher, wie *ex negativo* im Vergleich zu den wenig formalisierten Ordnungs- und Konservierungsmaßnahmen des angesprochenen universitären Instituts deutlich wird. Im Fall des Unternehmens gilt es, akkumulierte Pflanzenteile und Bodenproben nicht nur so zu konservieren, dass sie vor Feuchtigkeit und Schädlingsbefall geschützt sind, sondern auch zu registrieren, einzuordnen und zu etikettieren, damit sie bei Bedarf wiederzufinden sind. Doch letztlich bilden sie eine Vorratssammlung – nicht mehr und nicht weniger. Als direkte oder indirekte Grundlage des Angebotsspektrums ist ein solches Lager unverzichtbar; allerdings bleibt die Bandbreite der Operationen, in welche es in dieser Funktion eingebunden wird, überschaubar: Biomaterialien werden eingelagert, aufbewahrt oder für Nachisolierungen entnommen. Die isolierten Naturstoffe sind demgegenüber in diverse heterogene Operationsketten integriert. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass sie stärker mit Informationen, vor allem Messwerten und Analyseresultaten, gesättigt sind, in Bezug auf die sich im Medium der Datenbank zahllose Beziehungen herstellen lassen. Genetische, taxonomische oder ökologische Zusammenhänge zwischen Lebewesen werden so durch Relationen zwischen chemischen Verbindungen in digitalen Verzeichnissen überformt.

Die Datenbanken zum internen Gebrauch unterscheiden sich zum Teil von den Katalogen für Kunden; aus welcher Spezies eine Substanz gewonnen wurde, ist für Kunden z. B. nicht ersichtlich. Beiderlei digitale Sammlungsregister können indes manuell und mithilfe chemoinformatischer Software durchsucht werden, u. a. nach Gewicht, Reinheit oder Neuheit von Molekülen sowie physikochemischen Kriterien und Strukturfragmenten. Bei den intern genutzten Datenbanken handelt es sich um selbst erstellte Excel- und Access-Tabellen, die teils durch Makros verbunden sind. Derartige relationale Datenbanken bleiben vom „Paradigma der Tabelle“ geprägt, im Gegensatz zu Tabellen auf Papier weisen sie aber „dynamische Funktionseigenschaften“ auf (Krajewski 2007: 47): Sie sind „so miteinan-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

der verknüpft [...], dass die Änderung eines Wertes in der einen Tabelle automatisch und kaskadenartig zahlreiche Veränderungen von Zellen in anderen Tabellen nach sich zieht" (ebd.). Jedoch funktioniert diese Verknüpfung nicht uneingeschränkt und nicht in jede Richtung: Analyseergebnisse zu Proben werden meist automatisiert in Tabellen für die folgenden Bearbeitungsschritte übernommen; unvollständige oder ungenaue Angaben, mit denen Biomaterialien zu Beginn registriert werden, bleiben hingegen meist in ihrer ursprünglichen Form erhalten, falls sich nicht jemand die Mühe macht, sie im Nachhinein zu aktualisieren, was – kaum überraschend – nur selten geschieht. Meiner Einschätzung, dass die Verwaltung der Datenbanken viel „Handarbeit" bedinge, stimmte der Leiter des Forschungsbereichs ausdrücklich zu:

> I: [V]on den Sachen, die wir gesammelt haben, waren doch zwei noch nicht ganz korrekt bestimmt, und die habe ich dann noch in den botanischen Garten gebracht. Und dann haben wir anfangs mit [Vorname X20] eingetragen „Pflanze 1", „Pflanze 2"/
> X1: Und die sind am Ende auch noch mit „Pflanze 1", „Pflanze 2" angekommen! (lacht)!
> I: Ne, am Schluss stand da, glaube ich, schon was drin, aber ich denke, in der ursprünglichen Datenbank, da wird bestimmt noch „Pflanze 1", „Pflanze 2" stehen. […] Wenn da nicht jemand mal wirklich dahinter ist, und sagt: „Hey, du, aktualisier das doch mal"!
> X1: Typischer Fall, ja!
> I: Und das wäre natürlich optimal, wenn das automatisch […] aktualisiert wird, wenn du an einer Stelle was änderst.
> X1: Das muss eigentlich so sein, aber ist nicht so (lacht) (X1, 2.2.2012, P37)!

Es zeigt sich eine Asymmetrie: Priorität hinsichtlich ihrer genauen Erfassung und automatisierten Verbindung genießen aufgetrennte Proben, nicht Pflanzen; zumal im Laufe der Trennung immer mehr zu verknüpfende Daten generiert werden, während Angaben zu Biomaterialien verhältnismäßig statisch sind. Die Grenzen dieses – auf den ersten Blick nicht leicht zu durchschauenden – Nebeneinanders diverser Excel-Tabellen liegen auf der Hand. Stattdessen eigene Datenbanken zu programmieren, wie es laut einem Biodiversitätsinformatiker einige botanische Gärten tun (vgl. X21, 25.10.2011, P304), hätte langfristig Vorteile. Den MitarbeiterInnen ist klar, dass selbst ‚zusammengebastelte' Standard-Software nicht ideal ist:

> X1: Ja, also wenn man das jetzt neu aufbauen würde mit der ganzen Erfahrung, die man jetzt gesammelt hat, würde man das natürlich an-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> ders machen, ist ja logisch! [...] Aber jetzt hat man es halt so gemacht und hat immer wieder was [...] drangeflickt und das wächst dann natürlich […] [u]nd wird schwerer zu durchschauen, und auch schwerer dann halt völlig neu umzustellen, wenn man jetzt ein neues System machen wollte / was objektiv betrachtet natürlich besser wäre, aber bis das läuft / (X1, 2.2.2012, P37).

Eine komplette Umgestaltung der Datenlogistik wäre kostspielig und würde die Arbeit vorübergehend bremsen oder gar unterbrechen (vgl. ebd.). Kurzfristig gesehen überwiegen die Nachteile.

Wie ausgereift auch immer die genutzten Softwarelösungen sind: Insofern Substanzbibliotheken und Datenbanken einen systematischen Vergleich von Einzelobjekten ermöglichen, etablieren sie Beziehungen zwischen diesen. Sie können – wie Strasser hinsichtlich naturkundlicher Sammlungen betont (vgl. 2012: 321) – als *relational systems* verstanden werden, deren Gesamtwert die Summe der Werte der Bestandteile übersteigt. Denn um Einzelverbindungen geht es vor allem in den Forschungsprojekten, die das Unternehmen angeht; eine Phase, die nur in Ausnahmefällen erreicht wird und deren epistemologische wie operationale Grundlage das Nebeneinander zahlreicher isolierter Substanzen bildet. Das Ideal der Vollständigkeit mag in der Naturstoffchemie illusorisch sein, wirkmächtig ist es dennoch – als Motiv, um Verbindungen stets im Plural zu denken und unablässig nach chemischer Diversität zu suchen. Der Mehrwert einer Bibliothek geht freilich über die bloße Quantität enthaltener Verbindungen hinaus. Beziehungsgeflechte vervielfältigen sich, wenn Sammlungen wachsen. Mit der Summe verfügbarer Naturstoffe wächst deren Wert exponentiell, er resultiert nicht zuletzt aus Ähnlichkeiten und Differenzen zu anderen – firmeneigenen, von Kunden als Geschäftsgeheimnis gehüteten oder öffentlichen zugänglichen – Sammlungen und Datenbanken.[95] So können neu entdeckte Substanzen das Interesse an anderen Verbindungen fallen oder steigen lassen; ähnlich verhält es sich, wenn eine besonders ergiebige Quelle eines Naturstoffs gefunden oder auch restlos verbraucht wird.

Die Zahl der Verbindungen in einer Bibliothek ist somit nur einer unter mehreren Faktoren. Angesichts verschiedener Kategorien auf die eine oder andere Weise verfügbarer Substanzen verschwimmt deren Gesamtzahl oh-

95 Zu diesem Schluss kommt auch Pottage in einem Beitrag zur Bioprospektion der genetischen Diversität mariner Mikroorganismen bei Craig Venters Expedition auf der Jacht *Sorcerer II*: „The samples collected by the yacht acquire their meaning and value from movements of comparison within the medium of the database“ (2006b: 143).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

nehin. Die Sammlung erfährt keineswegs nur Zuwachs durch neue Verbindungen; ebenso fallen Substanzen heraus, ob vorübergehend oder dauerhaft, während andere nachproduziert werden. Im Katalog sind nur die gerade vorrätigen Naturstoffe zu finden – während meiner Feldforschung etwa von 5000 von den über 20000, die das Unternehmen bisher isoliert hatte, so der Leiter der Forschungsabteilung: „Die stehen im Katalog, und wenn sie dann nicht mehr verfügbar sind, dann fliegen sie aus dem Katalog raus" (X1, 11.1.2013, P43). Im Laufe der Jahre seien, wie er schätzte, ca. 10000 Naturstoffe über den Katalog erhältlich gewesen. Die restlichen Substanzen seien im Auftrag von Kunden isoliert worden und nie Teil der eigenen Bestände gewesen; die dabei ermittelten Daten seien gleichwohl hilfreich, um ähnliche Verbindungen fortan schneller bestimmen oder Quellen spezifischer Naturstoffe ausmachen zu können. Aus allen Spielarten – aktuell, ehemals oder potenziell – verfügbarer Materialien ergibt sich eine grob abschätzbare Gesamtzahl vorrätiger und nachproduzierbarer Substanzen:

> X1: Ich denke mal, wir haben ein Potenzial von vielleicht 12000, 13000 Verbindungen, die wir aus unseren Materialien, also unseren Mikroorganismen, die wir hier auch noch verfügbar haben, oder aus Pflanzen, die wir mal besorgt haben, isoliert haben.
> I: Und die auch dann jederzeit, wenn sie bestellt werden, nachproduziert werden können?
> X1: Die können wir theoretisch jederzeit wieder isolieren. Bei pflanzlichen Substanzen ist das so ein bisschen kritisch, da (..) haben wir ja nicht mehr zu jeder Pflanze wirklich den direkten Zugriff. Also, bei manchen Pflanzen ist es halt aufwendiger, die zu beschaffen und nachzubeschaffen als bei anderen, und da überlegt man sich dann natürlich schon zweimal, ob sich das denn lohnt, eine Substanz dann wieder zu isolieren, oder ob es nicht sinnvoller ist, lieber andere Substanzen, die wir bisher noch nicht angeboten haben, noch zu isolieren (ebd.).

Pflanzliche Verbindungen müssen bei Bedarf erneut aus geeigneten Biomaterialien isoliert werden, was voraussetzt, dass diese vorrätig oder lieferbar sind. Verbindungen aus Bakterien oder Pilzen lassen sich nachproduzieren: Im Gegensatz zu getrockneten Pflanzenteilen stellen mikrobielle Stämme lebende Biomaterialien dar, die sich potenziell unendlich lange konservieren lassen; ihre Vitalfunktionen sind im tiefgefrorenen Zustand unterbrochen, können aber beinahe nach Belieben reaktiviert werden, sofern die dauerhafte Kultivierung gelingt. Im aufgetauten Zustand werden Mikroorganismen durch Fermentation in Bioreaktoren dazu angeregt, ihre

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Stoffwechselprodukte herzustellen, zu denen auch die erwünschten Substanzen zählen. Auf andere Art und Weise potenziell verfügbar sind Derivate, die erst auf Bestellung synthetisiert werden und zuvor lediglich in Form von Protokollen und Machbarkeitsstudien existieren. Die Zusammensetzung von Substanzbibliotheken, Katalogen und Datenbanken ist permanent im Fluss; was zu welcherlei Bedingungen verfügbar ist, steht nicht ein für alle Mal fest. Die Nachbestellung von Pflanzen folgt dabei wie auch die Nachisolierung von Naturstoffen keinem Automatismus, sondern dient dem Ziel, den Bestand an Rohmaterialien und das Produktspektrum zu gestalten. Oft wird versucht, verbrauchte Substanzen erneut zu isolieren, doch nicht immer: Bisweilen werden ausverkaufte Naturstoffe durch andere „ersetzt“, wie mir mehrmals berichtet wurde. Wörtlich genommen trifft dies nicht zu: Absichtlich aus dem Katalog bzw. Lager entfernt und anschließend ersetzt wird nichts. Sind Substanzen verbraucht und ist das entsprechende Pflanzenmaterial nicht mehr vorrätig, gilt es abzuwägen, ob letzteres nachbestellt wird oder nicht. Wie aufwendig ist dies und welche Alternativen gibt es, welche Pflanzen kämen also stattdessen infrage? Mitunter erfolgt eine bewusste Entscheidung, stärker auf andere Substanzklassen zu setzen; häufiger fallen pragmatische Gründe ins Gewicht, z. B. dann, wenn Pflanzen teuer oder schwer zu besorgen sind. Die für die Beschaffung zuständige Mitarbeiterin beschrieb diesen Vorgang als „Aktualisierung der Pflanzendatenbank“ (X9, 2.2.2012, P37). Ein Kollege gab direkt im Anschluss indes zu bedenken, dass Pflanzen nur ein Mittel zum Zweck seien:

> I: [I]hr habt also schon Substanzen oder Pflanzen, die regelmäßig nachgefragt werden und euch eventuell auch mal ausgehen und wieder aufgefrischt werden müssen, oder ist das eher selten?
> X1: Hm, ja, indirekt schon. Wir verkaufen ja Reinsubstanzen und es ist eher so, dass wir wissen, welche Substanzen verkauft werden, und die Substanzen wollen wir dann halt nachproduzieren. Und, naja, indirekt brauchen wir dann natürlich von bestimmten Pflanzen was nach, um wieder die ausverkauften Substanzen nachproduzieren zu können, ja. […] Und ja, da kucken wir schon, welche Substanzen und insbesondere welche Substanzklassen eher mehr gefragt sind als andere. Da versuchen wir nicht unbedingt, exakt bestimmte Substanzen nachzuisolieren, sondern eher bestimmte Substanzklassen (X1, 2.2.2012, P37).

Das Unternehmen gibt sich also meist mit ähnlichen, aber nicht zwangsläufig identischen Substanzen zufrieden; eine gewisse Ungenauigkeit in Kauf zu nehmen und auf Substanzklassen zu fokussieren, senkt den Ar-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

beitsaufwand im Vergleich zu einer hartnäckigen Suche nach Einzelverbindungen. Besteht große Nachfrage nach einem spezifischen Naturstoff, fällt es zudem leichter, diesen erneut zu finden, wenn zahlreiche ähnliche Varianten aus diversen Biomaterialien bekannt sind. Im Vordergrund steht das Ziel, mit überschaubarem Aufwand ein breites Spektrum an Substanzen zu gewinnen und bereitzuhalten.

Ein Blick auf Sammlungen in anderen Bereichen verdeutlicht, nach welcher Logik die Bestände und Kataloge des Unternehmens organisiert sind. Die Fotografiehistorikerin Estelle Blaschke unterscheidet so das „metonymisch[e] Prinzip der Bibliothek, das auf einem Nebeneinander der Elemente basiert", von dem „hierarchischen System", das Corbis – ein kommerzieller Anbieter digitaler bzw. digitalisierter Bilder – in Datenbanken zu implementieren versuchte (2016: 123):

> Im Unterschied zu einer Bibliothek, in der jedes Buch, abgesehen von Raritäten, gleich behandelt und bewertet wird und dementsprechend einen eigenen Platz neben anderen Büchern einnimmt, verfolgte [Corbis] das Ziel, die Aufmerksamkeit der Kunden auf bestimmte Bilder und bestimmte Sammlungsschwerpunkte zu lenken, die kommerziellen Erfolg versprachen (ebd.).

In meinem Fallbeispiel ist die Rede von „Substanzbibliotheken" somit angemessen: Unter den Naturstoffen, die über den Katalog angeboten werden, erfolgt keine Hierarchisierung. Über teils unterschiedliche Preise wird die Nachfrage in gewissem Maße gelenkt; abgesehen davon werden alle Substanzen gleichbehandelt. Im Katalog stehen sie gleichberechtigt nebeneinander und lassen sich nach diversen Kriterien filtern. Dass bei der Pflanzenbeschaffung Prioritäten gesetzt werden, widerspricht dem metonymischen Prinzip keineswegs; auch Bibliotheken kaufen nicht alle erhältlichen Titel, sondern wählen ihre Neuanschaffungen aus. Dennoch trägt die Analogie zu Bibliotheken nur zum Teil: Das Lager für Biomaterialien dient lediglich als Vorrat zum eigenen Gebrauch; die im engeren Sinne metonymisch geordnete Sammlung ist die Substanzbibliothek, deren genaue Zusammensetzung sich durch die Auswahl bestimmter Pflanzen allenfalls indirekt steuern lässt. Das Nebeneinander gleichrangiger Elemente – viele davon nur leicht unterschiedlich, manche radikal andersartig – wird mithin durch seriell erschlossene Zufallsmomente aufgefächert. Der Mehrwert einer Substanzbibliothek im Vergleich zu einer Menge von Einzelverbindungen hängt auch mit den zahlreichen Varianten zusammen, deren Differenzen und Gemeinsamkeiten erst vor dem Hintergrund ihres syste-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

matisierten Nebeneinanders in durchsuchbaren Datenbanken hervortreten.

Im Katalog finden sich die angebotenen Naturstoffe nicht hierarchisiert. Zuvor, bei der Trennung, wird allerdings systematisch und konsequent ausgesiebt. Angestrebt wird ein Nebeneinander *verschiedener*, d. h. nicht redundanter Verbindungen. Es gilt, möglichst viel zu isolieren, dabei aber sicherzustellen, dass man nicht immer wieder dieselben Substanzen gewinnt. Zwar könne man, wie ein Gesprächspartner in einer oben zitierten Aussage betonte, „noch überall neue Naturstoffe […] finden“ (X1, 2.2.2012, P37), nicht nur in exotischen Organismen; zumeist handle es sich aber um geringfügige Abweichungen von bereits bekannten Verbindungen (vgl. ebd.). Allgemein gesagt: Ähnlichkeiten wie auch Differenzen sind allgegenwärtig, doch nicht im Detail antizipierbar. *Dass* Biomaterialien auf molekularer Ebene mancherlei Überraschung bereithalten, ist zu erwarten; nur bedingt abschätzen lässt sich indes, *wie* sich dies im Einzelfall auswirkt, welche Pflanzen oder Mikroorganismen also welche Substanzen enthalten. Daraus folgt zweierlei: Zum einen droht stets das Gegenteil von Neuheit: Redundanz. Zum anderen gilt es, aus den vorhandenen Materialien so viel herauszuholen, wie in Standardprozessen machbar ist. Diese beiden Herausforderungen spiegeln sich in spezifischen Praktiken wider, um die es im Folgenden geht: In der Redundantenerkennung und der Nachtrennung.

Manche Substanzen werden von mehreren oder gar zahlreichen Organismen produziert und treten bei der Trennung von Biomaterialien immer wieder auf; ein Umstand, der die Naturstoffchemie vor enorme Schwierigkeiten stellt. In der Literatur wird folgerichtig betont, wie unverzichtbar sogenannte Dereplikationsverfahren seien:

> One of the biggest concerns in natural products research is that after so much study many of the compounds in a given extract may well be known compounds, leading to much wasted effort in the search for new bioactive compounds. Dereplication, or the rapid identification of known compounds in an extract, is thus an important part of the process (Kingston 2011: 501).

Ein anderer Artikel verweist auf eine Studie, welche die Einsparungen die aus der Dereplikation eines einzelnen Naturstoffs resultieren, auf 50.000 USD beziffert (vgl. Skirycz u. a. 2016: 784f.). Ob diese Schätzung aus den 1990-er Jahren noch zutrifft, ist nebensächlich; die vermeidbaren Kosten hängen von dem für Isolierung und Strukturaufklärung nötigen Arbeitsaufwand ab, der durch verbesserte Analyseverfahren gesunken sein dürfte.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Doch lässt sich – in dieser Hinsicht stimmen alle Quellen überein – weiterhin viel Zeit und Geld sparen, indem redundante Substanzen frühzeitig identifiziert und ausgesondert werden:

> If a compound has been isolated, identified, and reported, it should be possible to use the published information to identify the compound when it appears again, without having to repeat the entire isolation and structure-determination process. […] These complementary processes of rapid identification of known compounds from a partially purified mixture and identification of enough of an unknown structure to prioritize or conclude an isolation, have come to be termed „dereplication" by the natural products community (Middlesworth und Cannell 1998: 279).

Dies betrifft gerade Anbieter, für deren Geschäftsmodell die schnelle Ausführung in Serie wiederholter Trennungsprozesse eine wichtige Stellgröße bildet. Es überrascht nicht, dass ein Mitarbeiter über Speziesgrenzen hinaus verbreitete Verbindungen als Problem bezeichnete. Bei der Trennung bleibe nur, „die gewöhnlichen Verdächtigen auszuschließen, gleich rauszuwerfen" (X4, 22.2.2012, P23). Man versuche daher, schon vorhandene Substanzen möglichst rasch zu erkennen und auszusondern. Unter Rückgriff auf firmeneigene und externe Datenbanken werden sämtliche Analyseergebnisse mit Referenzwerten zu bereits isolierten bzw. publizierten Verbindungen verglichen.[96] Wie dies abläuft, zeigte mir eine Mitarbeiterin bei der Auswertung von LC-MS-Spektren: Für jeden *Peak*, der im Chromatogramm erscheint, unterbreitet eine selbst programmierte Software automatisch Vorschläge, welche Masse das Molekül haben könnte, das unter dem Ausschlag der Kurve vermutet wird. Als Redundanten eingestufte *Peaks* werden gesondert hervorgehoben:

> X15: [A]ber hier gibt es immer auch redundante Verbindungen, also die, die man nicht haben will, die tauchen dann hier auf [deutet auf eine Spalte auf dem Bildschirm; Anm. KA]. [...] [Das Programm] weiß genau, die Substanz […] ist redundant, die wollen wir eigentlich nicht haben, deswegen hat der hier auch so eine Bemerkung.
> I: Das macht auch das Programm oder ist das praktisch eure Schlussfolgerung?

96 Zu Dereplikationsverfahren siehe Dias u. a. (vgl. 2012: 320ff.) und Kingston (vgl. 2011: 501).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X15: Das muss man vorgeben, ne, ne. Das muss man füttern: Also man nimmt jetzt sozusagen auch Substanzen auf, die man nicht haben will, gibt die auch in die Datenbank. [...] Und wenn da die Retentionszeit stimmt und die Masse stimmt, dann nimmt man an, das ist die Substanz, und sagt dann: „Okay, damit füttern wir die Datenbank und das sind dann die Redundanten, die wir nicht wollen“ (X15, 11.10.2011, P25).

Die Datenbank redundanter und unerwünschter Substanzen wächst somit nach und nach. Je mehr vorhanden ist, desto wahrscheinlicher wird es, auf Redundanz zu stoßen:

> X15: Wenn man ein Projekt hat, das über die Jahre geht, ist diese Liste sehr lang!
> I: Also praktisch alles, was ihr sowieso schon habt, oder alles, was ihr als uninteressant mal irgendwann ausgeschlossen habt? […]
> X15: Genau, und dann kann es auch sein, dass man diesen Extrakt gar nicht anfasst und sagt: „Okay, da sind so viele redundante Verbindungen drin, den trennen wir gar nicht oder erst dann, wenn die Substanzen jemand haben will oder so“. Also das ist einfach auch dafür, damit man nicht jeden Extrakt trennt, wo vielleicht Sachen drin sind, die man gar nicht haben will (ebd.).

Die Redundantenerkennung ist dabei kein separater Tätigkeitsschritt. Dereplikationsverfahren unterstützen in mehreren Phasen die Auswahl der Materialien, die weiterbearbeitet werden, beim anfänglichen *Profiling* von Extrakten wie auch bei der Auswertung von Fraktionen und Feintrennungen. Doch bietet die Software zur Redundantenerkennung keine absolut verlässliche Entscheidungsgrundlage. Mögliche Redundanten werden automatisch identifiziert, eine gewisse Fehlerquote ist jedoch unvermeidbar. Es geht schließlich darum, vermutlich redundante Verbindungen auszusieben, *bevor* ihre Struktur abschließend geklärt ist, also auf der Grundlage unvollständiger Information. Meine Gesprächspartnerin räumte dies freimütig ein: „Das ist eine wahrscheinliche [Redundanz], es kann auch eine andere Substanz sein“ (ebd.). Die Software ist dazu geeignet, auf mögliche Redundanten hinzuweisen, nicht dazu, eigenständig auswählen. Hier tritt eine Spannung zwischen einander widerstrebenden Anforderungen zutage, die sich kaum auflösen lässt: Einerseits sollen Redundanten möglichst früh erkannt und ausgeschlossen werden, um unnötigen Arbeitsaufwand zu vermeiden; andererseits muss die Dereplikation hinreichend zuverlässig sein, um neue Substanzen nicht fälschlicherweise als redundant auszusortieren. Je früher ausgesiebt wird, desto fehleranfälliger ist die Redundan-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

tenerkennung freilich. Schon früh Redundanten zu identifizieren, ist nur von Nutzen, wenn es nicht dazu führt, dass unbeabsichtigt allzu viele nicht redundante Substanzen auf der Strecke bleiben. Für die Ökonomien von Sammlungen sind die Arbeitsschritte, auf die man verzichtet bzw. gegen die man sich entscheidet, ebenso wichtig wie diejenigen, welche man durchführt.

Was für einen einzelnen Anbieter gilt, betrifft auch die Naturstoffchemie im Allgemeinen: Mit der Anzahl bekannter Verbindungen wächst die Wahrscheinlichkeit, Redundanten zu finden. Eine retrospektive Auswertung der Strukturen aller zwischen 1941 und 2015 veröffentlichten mikrobiellen und marinen Naturstoffe kommt so zu dem Schluss, dass deren Neuheitsgrad typischerweise zurückgehe, sobald eine gewisse Anzahl von Substanzen aus einer taxonomischen Gruppe beschrieben sei. Die Gesamtzahl neu publizierter Naturstoffe bleibe unverändert hoch, doch der Anteil andersartiger Grundgerüste nehme ab, vor allem dann, wenn seit Langem genutzte Organismengruppen mit altbekannten Methoden bearbeitet würden (vgl. Pye u. a. 2017: 5603f.). Aus Sicht des Unternehmens bleibt dennoch viel zu entdecken, obgleich neue molekulare *scaffolds* nur selten anfallen. Es scheint zu genügen, routinemäßig eine große Bandbreite an Naturstoffen – das eigentliche Hauptprodukt – zu gewinnen, um gelegentlich auf andersartige Grundstrukturen zu stoßen; diese sind ein gern gesehenes, aber nicht gezielt gesuchtes Nebenprodukt. Redundanz auf der Ebene molekularer Grundgerüste wird in Kauf genommen, solange die in Serie isolierten Substanzen nicht redundant sind, wie geringfügig auch immer sie sich von ähnlichen Verbindungen unterscheiden. Was als redundant gilt, hängt von der Bezugsebene ab. Meiner Gesprächspartnerin war dies bewusst: „[R]edundant heißt auch immer: Zu welchem Bezug? Also zu welchem Thema jetzt redundant“ (X15, 11.10.2011, P25)? Auf der Ebene einzelner Substanzen lokalisierte Redundanten frühzeitig zu identifizieren, spielt für die Ökonomie der Arbeitsabläufe die Hauptrolle: Schon vorhandene Naturstoffe, die unabsichtlich erneut isoliert werden, bremsen den Trennungsprozess aus; sie stehen, um es zu mit einem treffenden Ausdruck aus der Literatur zu sagen, im Weg (vgl. Middlesworth und Cannell 1998: 280). Wie treffsicher die Redundantenerkennung funktioniert, lässt sich indes nicht mit Gewissheit klären; sofern nicht dieselben Biomaterialien in einem zusätzlichen Schritt *einschließlich* aller Redundanten aufgetrennt werden, fehlt ein Vergleichsmaßstab. Das Unternehmen findet weiter eine hohe Anzahl neuer Substanzen und sondert zahlreiche Redundanten aus; es ist plausibel anzunehmen, dass die angewandten Dereplikationsverfahren weitgehend ihren Zweck erfüllen. Darüber hinaus eröffnen

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Redundanzen mitunter Chancen: Alternative Quellen bereits isolierter Verbindungen zu entdecken, kann hilfreich sein, wenn ursprünglich verwendete Biomaterialien nicht nachlieferbar oder sehr teuer sind. Eine zuverlässige Redundantenerkennung erlaubt es, unnötige Mehrarbeit zu vermeiden, und generiert potenziell nützliche Daten zu den Zusammenhängen zwischen den chemischen Profilen verschiedener Organismen.

Das Gegenstück zur Dereplikation ist die Nachtrennung: Zum einen gilt es, nicht mehrfach dasselbe zu isolieren; zum anderen, möglichst viele Substanzen aus jeder einzelnen Probe zu isolieren. Falls sich vermeintlich reine Substanzen bei der Strukturaufklärung als Gemische erweisen, ist vorgesehen, sie nachträglich einer weiteren Trennung unter veränderten Bedingungen zu unterziehen, wie der Leiter der Forschungsabteilung ausführte:

> I: Also nochmal praktisch […] durch eine angepasste Säule? […] Die ein bisschen feiner [ist], mit einem kleineren Gradienten oder so?
> X1: Oder ein anderes Trennungsmaterial, ein anderes Laufmittel. Halt andere Trennbedingungen, so dass sich unter anderen Trennbedingungen das, was sich unter den bisher eingesetzten Bedingungen nicht trennte, dann eben doch auftrennt (X1, 2.2.2012, P37).

In der Operationslogik der Auftrennung von Biomaterialien ist dies ein konsequenter nächster Schritt, der in der Praxis aber Probleme bereitet und häufig ungenutzt bleibt – ein Umstand, welcher dem für die Isolierung verantwortlichen Mitarbeiter, so gestand er offen ein, „unter den Nägeln [brannte]“ (X11, 22.2.2012, P181). Proben, deren Nachtrennung ausstehe, bezeichnete er folgerichtig als „große stille Reserve“, die nicht ausgeschöpft werde (ebd.). KollegInnen bestätigten diese Einschätzung:

> I: Aber macht ihr das dann auch meistens?
> X1: Selten!
> I: Oder verschwindet das im Kühlschrank und wird dann nur /
> X1: Normalerweise verschwindet das im Kühlschrank (lacht)!
> I: Okay, und wird gemacht, wenn es /
> X9: Wenn es notwendig ist /
> X1: Jein! Ist auch so ein ungenutztes Potenzial, was hier liegt (X1 & X9, 2.2.2012, P37).

Warum liegt dieses Potenzial brach? Ein Grund ist, dass sich kaum absehen lässt, ob eine Nachtrennung im Vergleich zu anderen Handlungsoptionen den Aufwand wert ist:

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: Viele Fraktionen, die halt dreckig sind, könnte man nochmal trennen. Da ist halt immer die Frage, wieder die Abschätzung: Wo ist der Aufwand größer? Wenn ich jetzt solche Fraktionen nehme und die nachtrenne, und dann halt was Neues isoliere? Oder wenn ich eine ganz neue Pflanze nehme und da von vorne neue Substanzen draus isoliere (X1, 2.2.2012, P37)?

Zudem überlappen sich manche Fraktionen in ihrer Zusammensetzung; Nachtrennungen liefern dann Substanzen, die bereits aus benachbarten Fraktionen isoliert worden sind. Ferner können nach Abschluss des üblichen Reinigungsprozesses die verfügbaren Mengen zu gering sein:

> X1: Jeder Trennschritt bringt halt Verluste [...]. Also lohnen sich Nachtrennungen eigentlich nur, wenn da am Ende mindestens 50mg noch da sind von den Fraktionen, die in die Nachtrennung gehen. Dann habe ich nur eine Chance, dass da auch 10mg wieder rauskommen, und daran scheitert es halt in vielen Fällen. Und bisher wird eben optimistisch noch relativ viel aufgehoben, also werden auch Sachen als Nachtrennung eingestuft, die dann doch bloß 10mg sind (ebd.).

Um diesem Problem beizukommen, werden Proben „vereinigt", d. h. zusammengeschüttet, um anschließend eine ausreichende Menge auftrennen zu können (X11, 22.2.2012, P181). Diese Vorgehensweise verweist auf den Hauptgrund für die Schwierigkeiten mit der Nachtrennung: Sie lässt sich kaum in den standardisierten Trennungsprozess integrieren, der zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen sind. Proben wieder herauszusuchen, zu vergleichen, ggf. zu vereinigen und dann unter veränderten Bedingungen feiner aufzutrennen, ist zusätzliche Arbeit und impliziert, dass ansonsten alltäglich wiederholte Verfahren extra angepasst werden müssen. Daher überrascht es nicht, dass die zur Nachtrennung aufbewahrten Proben „oft liegen [blieben]", wie der zuständige Mitarbeiter einräumte. Er klagte über das Fehlen „geordneter Prozesse[e]" hierfür; eigentlich sollten, so betonte er, ausdrückliche Nachtrennungskampagnen stattfinden. Schließlich seien viel Zeit und Geld in die Bearbeitung dieser mehr oder weniger vorgereinigten Fraktionen geflossen; entsprechend ungünstig sei es, wenn der Trennungsprozess in diesen Fällen kurz vor Ende zum Stillstand komme und nicht systematisch abgeschlossen werde. Er hielt eine „routinemäßige Extraschleife" für sinnvoller, als Proben wie derzeit üblich zu lagern und nur bei Bedarf nachzutrennen, z. B. dann, wenn Verbindungen aus benachbarten Fraktionen ausverkauft sind (ebd.). Womöglich unterschätzte mein Gesprächspartner indes, wie schwierig es wäre, die Nachtrennung zu einem regulären Element alltäglicher Routinen zu machen. In technischer

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Hinsicht und bezüglich der nötigen Kompetenzen gäbe es keine Hürden; es müssten lediglich ähnliche Schritte in angepasster Form wiederholt werden. Doch ist es bei der Nachtrennung unumgänglich, mehr „herumzuprobieren“, wie er hervorhob (ebd.); immerhin geht es darum, *gerade das* zu isolieren, was mit den üblichen Methoden *nicht* getrennt werden konnte. Standardprotokolle und eingespielte Routinen müssten einem eher bastelnden Vorgehen weichen. Die Nachtrennung bildet insofern aus organisatorischen Gründen einen Fremdkörper im Trennungsprozess. Bedenkt man, in welchem Maße sie etablierte Arbeitsroutinen durchbricht, erscheint die Frage, ob sich der zusätzliche Aufwand lohnt, besonders dringlich. Der Gegensatz zur Redundantenerkennung sticht ins Auge: Diese lässt sich ohne Weiteres in die üblichen Analyseverfahren integrieren und hilft an mehreren Punkten bei der Auswahl von Proben, ohne den Gesamtprozess zu sehr auszubremsen. Zusätzliche „Extraschleifen“, um diesen treffenden Ausdruck aufzugreifen, sind im Unterschied zur Nachtrennung nicht nötig.

Wie gut auch immer dies im Fall der Nachtrennung gelingt: Wie die Redundantenerkennung dient sie dem Ziel, eine wohlgeordnete Sammlung möglichst vieler verschiedener Naturstoffe anzulegen und auszubauen. Die Zahl der akkumulierten Substanzen fungiert als Zielmarke wie auch als Verkaufs- und Werbeargument – je mehr, desto besser. Dass die Naturstoffforschung derzeit von einem Trend „von den reinen großen Zahlen weg“ profitiert, wie ein Mitarbeiter in einer oben erläuterten Aussage unterstrich, steht dazu nur scheinbar im Widerspruch (X1, 16.1.2015, P563). Wenn Naturstoffe heutzutage in der Pharmaindustrie gefragter sind als um die Jahrtausendwende, hat das in erster Linie damit zu tun, dass die kombinatorische Chemie die Hoffnungen, die sie geweckt hatte, nicht erfüllen konnte (siehe Abschnitt 2.1). In anderen Worten: Die Industrie mag sich von den *reinen* großen Zahlen – eine Zielvorgabe, welche automatisierte Syntheseverfahren ungemein effizient erfüllen können – abgewandt haben. Dem Reiz durch das quantitative Wachstum von Bibliotheken tut dies keinen Abbruch. Das Unternehmen steht keineswegs für eine grundsätzliche Abkehr von großen Zahlen; vielmehr eröffnet es einen Zugang zu eben solchen in einem Bereich, der von einer besonderen chemischen Komplexität geprägt ist und bislang auf deutlich niedrigere Zahlen beschränkt war. Die Gesamtzahl der isolierten Verbindungen liegt weit unterhalb der Größe typischer synthetischer Bibliotheken, für Naturstoffe handelt es sich gleichwohl um einen ungewöhnlich hohen *Output*. Die Sammlungen des Unternehmens sollen *möglichst viele möglichst verschiedene* Substanzen umfassen – nicht unzählige Varianten weniger Grundmotive,

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

wie es bei Rückgriff auf kombinatorische Verfahren der Fall ist. Die chemische Komplexität vieler Naturstoffe dient dabei als Garant für die Diversität der angehäuften Bestände.

Einige Überlegungen zum Begriff der Diversität tun an dieser Stelle not: Diversität, so zeigt der Wissenschaftshistoriker Staffan Müller-Wille am Beispiel der Naturgeschichte des 18. und 19. Jahrhunderts, ist weder „mit Differenz gleichzusetzen" noch mit einer „großen Zahl von Unterschieden" (2016: 41). Diversität setze Struktur voraus – in Bezug auf Lebewesen bestehe diese in einer „verschachtelten Hierarchie" taxonomischer Kategorien – und sei nach unten begrenzt: „[E]s gibt quasi eine kleinste Einheit der Diversität" (ebd.: 41f.). In der Wirkstoffentdeckung sind die kleinsten Einheiten z. B. chemische Verbindungen, die sich u. a. nach ihren Grundgerüsten, physikochemischen Merkmalen oder Substanzklassen klassifizieren lassen. An Müller-Wille anknüpfend erläutert der Wissenschaftshistoriker Hans-Jörg Rheinberger typische Merkmale von Wissenspraktiken, die im Umgang mit einer Menge an Objekten Ordnung schaffen, indem sie diese „in Gleiches und Ungleiches" unterteilen (2016: 15). Der Begriff der Diversität beziehe sich folglich auf eine „geordnete Mannigfaltigkeit" oder „‚gebändigt[e]' Vielfalt": Nur dadurch, dass Gegenstände nach einheitlichen Kriterien in „überschneidungsfrei[e] Gruppen" eingeteilt werden, gelinge es, „eine potentielle Unendlichkeit von Einzeldingen so in den Blick [zu nehmen], dass sie überschaubar wird" (ebd.: 14.). Aufschlussreich ist Rheinbergers Hinweis, dass Diversität „nicht nur als ein Moment des jeweils Gegebenen präsent" ist, sondern „in ihrem Prozesscharakter betrachtet – als Bewegung der Diversifizierung – nichts weniger als das Entwicklungsdifferential der Wissenschaften" darstellt (ebd.: 16f.). Chemische Diversität kann so als vorläufiges Resultat von Diversifizierungsprozessen verstanden werden; dies liegt nahe, wenn Naturstoffe als „potentially infinite source of chemical diversity" bezeichnet werden (Strohl 2000: 40). Die Annahme einer Quelle impliziert schließlich eine Abfolge, in deren Verlauf Gegenstände erschlossen werden – in diesem Fall mithilfe von Verfahren, die geeignet sind, um die unübersichtliche Vielfalt der Bestandteile von Biomaterialien in geordnete Sammlungen zu überführen. Dem Entwicklungsdifferenzial, das Rheinberger hervorhebt, entspricht darüber hinaus ein Wertdifferenzial: Stärker diversifizierte Sammlungen sind tendenziell wertvoller als relativ homogene. Derartige Wertdifferenzen setzen Vergleichbarkeit voraus; sie implizieren mithin die „grundlegende moderne Annahme", „dass Diversität etwas ist, das man vergleichen, messen und sogar quantifizieren kann" (Müller-Wille 2016: 41f.). Folgt man dieser Prämisse, ist die Diversität einer Menge von Objekten – im Gegensatz zur blo-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ßen Mannigfaltigkeit – eine bestimmbare Größe und als solche häufig für spezifische Zwecke eingespannt (vgl. ebd.).[97] Um Müller-Willes Gedanken aufzugreifen: Ist die Diversität von Substanzbibliotheken bestimmbar, bildet sie ein Qualitäts- und Vergleichskriterium wie auch ein mögliches Verkaufsargument. Zugleich dient sie als Zielvorgabe, ihre Bindung an Zwecke liegt auf der Hand: Es geht darum, möglichst viele unterschiedliche Substanzen für das *Screening* bereitzustellen.

Wie schlägt sich das Ziel, die Diversität von Naturstoffen zu erschließen und langfristig nutzbar zu machen, im Arbeitsalltag nieder? Wenn Sammlungen – als Substanzen bzw. Biomaterialien und als Datensätze – auf zweifache Art und Weise existieren, sind sie in beiderlei Hinsicht zu pflegen. Naturstoffe und pflanzliche bzw. mikrobielle Materialien gilt es so zu lagern, dass sie dauerhaft verwendbar bleiben und wiederzufinden sind; Messwerte und weitere Informationen so zu speichern und zu verschlagworten, dass Datenbanken mehr bieten als ein Register. Die Bedingungen, unter denen Biomaterialien bzw. Substanzen konserviert werden, sind dabei schlichter, als Außenstehende vermuten könnten: Als ich nach den firmeneigenen Sammlungen fragte, wurde ich auf Kühlschränke und Regale in Laboratorien und Gängen des Firmensitzes sowie Kisten in einem höchst unspektakulären Lagerhaus verwiesen (siehe Abb. 9 & 10). Meine – durch Presseberichte und sozialwissenschaftliche Literatur zur molekular-

97 Was es heißen kann, Sammlungen hinsichtlich ihrer Diversität zu vergleichen, zeigt eine Studie, die betrachtet, inwiefern sich die – zum damaligen Zeitpunkt 2,75 bzw. 1,41 Millionen Verbindungen umfassenden – Bibliotheken der Pharmakonzerne Bayer Pharma AG und AstraZeneca ähnelten (vgl. Kogej u. a. 2013: 1015). Der Vergleich erfolgte indirekt über sogenannte „2D binary molecular fingerprints“; keine der Firmen wollte im Detail enthüllen, aus welchen Substanzen die eigenen Sammlungen bestanden (ebd.). Auf dieser Grundlage wurde der Ähnlichkeitsgrad sämtlicher Verbindungen zu ihrem in struktureller Hinsicht ‚nächsten Nachbarn‘ innerhalb derselben wie auch der jeweils anderen *library* berechnet. Im Vergleich beider Bibliotheken gab es, so das Hauptergebnis der Studie, relativ wenige Überschneidungen; die durchschnittlichen Ähnlichkeitsindizes lagen niedriger als erwartet (vgl. ebd.: 1022). *Innerhalb* beider *libraries* zeigte sich indes eine ausgeprägte *self-similarity*; ein erwartbares Ergebnis, sind Substanzbibliotheken als Spätfolge bisheriger Forschungsschwerpunkte doch um Cluster einander ähnlicher Strukturen aus früheren Projekten gruppiert (vgl. ebd.: 1018). Dass sich beide Firmen wiederholt darum bemühten, die Diversität ihrer Sammlungen zu steigern und deren Qualität zu sichern, überrascht nicht (vgl. ebd.: 1015). Trotz aller dahingehenden Bemühungen wird in der Fachliteratur kritisiert, dass die *libraries* vieler Pharmakonzerne weitgehend aus Varianten weniger verschiedener Grundmotive bestehen: „[H]istorical screening sets are not particularly diverse“ (Barker u. a. 2013: 299).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

biologischen Forschung geprägten (vgl. Parry 2006: 26ff.; Stevens 2011) – Erwartungen, auf modernste *High-Tech*-Ausstattung zu stoßen, sorgten wiederholt für Gelächter. Weder fand ich bunkerartige Lagerhallen vor, aus denen Roboterarme automatisiert Proben herausholten, noch wurden diese bei -196°C in flüssigem Stickstoff gelagert, einem wichtigen Kühlungsmittel zur Kryokonservierung biologischer Materialien. Unter der Arbeitsfläche eines Labors stand ein kleiner Tank mit flüssigem Stickstoff, der dazu diente, einige *Assays* tiefgekühlt aufzubewahren. Doch die zur Lagerung der Sammlungsbestände eingesetzten Technologien und Infrastrukturen waren eindeutig *Low-Tech*, wie ein Gesprächspartner belustigt anmerkte: „Das sind Kühlschränke aus dem Baumarkt, völlig normal" (X1, 2.2.2012, P39). Naturstoffe und Derivate werden darin in Pulverform in kleinen Röhrchen bei -20°C aufbewahrt, während mikrobielle Stämme auf -80°C gekühlt in Gefriertruhen lagern (vgl. X4, 22.2.2012, P23). Sämtliche Proben und Materialien werden von Hand einsortiert bzw. entnommen, ggf. mit Handschuhen zum Kälteschutz. Das Pflanzenlager war noch schlichter: Ein angemietetes einstöckiges Lager, einen guten Kilometer vom Firmensitz entfernt, etwas älter und ein wenig heruntergekommen. Um Pflanzen aufzubewahren, genüge das völlig, so ein Mitarbeiter: Das Lager müsse „nur trocken und billig sein"; angesichts der Verkaufsabsichten der Gebäudeeigentümer sei die Frage, wie er im Scherz hinzufügte, „ob die das zuerst verkaufen oder ob es vorher einstürzt" (X4, 23.3.2012, P215). Die Aussage war gewiss übertrieben; sie verdeutlicht gleichwohl, wie eng umgrenzt die Anforderungen an ein Lager sein können.

Ansprüche hinsichtlich der Lagerungsbedingungen wirken sich auf die anfallenden Kosten aus; ob Sammlungsobjekte gekühlt werden müssen, und wenn ja, auf welche Temperatur, spielt eine entscheidende Rolle. Pflanzen lagert das Unternehmen ungekühlt, aber luftdicht in Plastiktüten. Teils werden sie in dickere Plastiksäcke oder Vakuumverpackung eingeschweißt, um sie vor Schädlingsbefall zu schützen, wie mir ein Mitarbeiter erklärte, der für den Eingang und die Extraktion der Pflanzen verantwortlich war:

> X20: [W]ir haben dann eben auch mit […] essbarem Biomaterial gearbeitet für einige Projekte, und seitdem haben wir eigentlich oftmals solche Besucher wie Motten gehabt. […] Aber das haben wir jetzt auch im Griff, seitdem wir die einschweißen. Also, weil wir manchmal dann Kartons gefunden haben, wo dann irgendwie Tierchen dran waren, die haben wir dann also komplett rausgefroren und dann nochmal in Tüten alle eingeschweißt, und so mit einer dickeren Folie, dann riechen die das anscheinend auch nicht mehr. Und die könnten sich

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> anscheinend durch das hindurch beißen, aber wenn sie es dann nicht mehr merken, dass da was drin ist, dann ist alles super (X20, 22.2.2012, P23).

Alles in allem seien getrocknete Pflanzen, wie ein Kollege unterstrich, „zum Glück relativ anspruchslos“; aus diesem Grund könne man in der Naturstoffchemie bei einigen Schritten auf *Low-Tech*-Verfahren setzen und „es funktioniert trotzdem“ (X4, 23.3.2012, P215). Der oben zitierte Mitarbeiter bestätigte, dass Pflanzenmaterial unter den geschilderten Umständen meist adäquat konserviert bleibe, also langfristig konstante chemische Profile aufweise. Ob dies für die Lagerungsbedingungen oder gegen die Trennschärfe des Isolierungsverfahrens spricht, ließ er offen:

> X20: [I]ch [habe] festgestellt […], dass […] im Grunde genommen die meisten Proben, die wir von drüben [aus dem Lager; Anm. KA] nehmen, erstaunlicherweise doch noch viel von dem enthalten ist, was wir eben daraus gefunden haben. Wobei das natürlich entweder dafür spricht, dass wir so und so nur die Sachen finden, die total stabil sind, so dass der Prozess hier aussortiert / oder ob die wirklich so stabil sind, keine Ahnung (X20, 22.2.2012, P23).

Sogar aus den ältesten noch aufbewahrten Pflanzen lassen sich oftmals dieselben Naturstoffe wie zuvor gewinnen; ein Mitarbeiter berichtete z. B., er habe vor Kurzem eine 1994 gesammelte Pflanze bearbeitet, welche die gesuchten Substanzen enthalten habe, obgleich etwas niedriger konzentriert als vor knapp 20 Jahren (vgl. X6, 5.10.2011, P106).

Dass gelagerte Materialien langfristig verwendbar bleiben, ist eine wichtige Voraussetzung; ebenso wichtig ist die Entscheidung, *was* überhaupt konserviert wird. Denn der Stauraum im Lager und in den Kühlschränken ist immer knapp; mehr aufzubewahren geht mit höheren Kosten einher. Wirft man Biomaterialien weg, büßt man allerdings die Chance ein, eines Tages doch noch etwas daraus zu gewinnen. Verlorenes Potenzial ist in diesem Fall für immer verloren; es gilt abzuwägen zwischen künftigen Handlungsspielräumen und begrenzten Ressourcen. Ein Mitarbeiter antwortete mir wie folgt auf meine Frage, ob er Bodenproben entsorge, nachdem er die darin enthaltenen Mikroorganismen kultiviert habe:

> X4: Nein. Ich tue natürlich Proben an sich verbrauchen, aber […] dann überlegst du natürlich: Was wirfst du denn weg? Wenn ich jetzt einen Organismus isoliert hätte, der was Interessantes macht, und ich verliere den, der wächst nicht mehr aus irgendwelchen Gründen, und ich habe die Probe noch, dann könnte ich versuchen, den nochmal aus

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> der Probe zu isolieren. Ich weiß nicht, wie gut die Chancen sind, die sind vielleicht nicht gut, aber wenn du die Probe nicht hast, dann hast du null Chancen. Und weshalb wirfst du jetzt Sachen weg, aus denen du noch nie was isoliert hast? Weil du da auch nicht weißt, was da [drin ist]? Oder was behältst du? Das ist da halt immer so ein bisschen die Überlegung (X4, 22.2.2012, P23).

Entsorgt werden lediglich Fraktionen, die nicht für den folgenden Trennungsschritt ausgewählt bzw. für eine Nachtrennung eingelagert werden. Bei der Trennung wird somit nicht nur im metaphorischen Sinne ausgesiebt. Pflanzen hingegen werden wie Bodenproben aufbewahrt, sofern sie nicht verderblich oder aus sonstigen Gründen schlecht zu lagern sind, selbst dann, wenn sie nach dem anfänglichen *Profiling* zunächst nicht aufgetrennt werden. Man wisse schließlich nie, so der für die Extraktion zuständige Mitarbeiter, was man damit noch anfangen könne, und habe dafür bezahlt, zumal im Lager genügend Platz frei sei (vgl. X6, 5.10.2011, P118f.). Andere KollegInnen widersprachen seiner Einschätzung vehement: Der Stauraum werde knapp, was ein Mitarbeiter darauf zurückführte, dass „wir deutlich mehr lagern, als wir letztlich wohl anfassen werden" (X11, 1.12.2011, P177). Mitunter gebe es freilich, wie er einräumte, Anfragen nach bislang ungenutzten Fraktionen oder Biomaterialien; für solche Fälle sei es unverzichtbar, eine große Sammlung auf Vorrat zu haben. Das in die Zukunft gerichtete Verwertungspotenzial akkumulierter Rohmaterialien und Proben wird mithin höher gewichtet als gegenwärtige Sorgen um begrenzten Stauraum und mit der Lagerung verbundene Kosten – nicht untypisch für ein Geschäftsmodell, das auf Sammlungen basiert.

Ordnung lässt sich in Sammlungen nur herstellen und aufrechterhalten, wenn alle gelagerten Objekte zuverlässig und dauerhaft identifiziert werden können. Damit das Nebeneinander von Rohmaterialien, Zwischenprodukten und Endprodukten in diversen Behältnissen – u. a. Tüten mit getrockneten Pflanzen, Plastikbeutel mit Bodenproben, große Bottiche mit Extrakten und Fraktionen sowie unzählige kleine Röhrchen mit Feintrennungen und Reinsubstanzen – nicht ins Chaotische abgleitet, kommen Massen von Etiketten zum Einsatz. Auf diesen sind mehrere Registrierungsnummern und teils weitere Informationen, z. B. zur Spezies, verzeichnet. Die kleinen Beutel, die beim *Profiling* für gemahlene Pflanzenteile eingesetzt werden, beschriftete der zuständige Mitarbeiter ferner von Hand mit den entsprechenden Kürzeln. Um sicherzustellen, dass alle Proben identifizierbar bleiben, achtete er auch auf vermeintlich banale Details: Da sich die verwendeten selbstklebenden Etiketten beim Einfrieren der Proben manchmal ablösen, klebte er zusätzlich Tesafilm darüber (vgl.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

X6, 5.10.2011, P102). Die Kürzel auf den Etiketten sind wiederum in Datenbanken registriert, über die sich die Standorte von Materialien, Proben oder Substanzen in den ebenfalls nummerierten Kisten, Schachteln, Regalen und Kühlschränken ausfindig machen und Daten zu den jeweiligen Objekten aufrufen lassen. Insgesamt gibt es im Lager, wie mein Gesprächspartner nicht ohne Stolz berichtete, mehr als 20000 verschiedene Pflanzenmaterialien in über 1000 Kisten, selbstverständlich allesamt sauber etikettiert (vgl. X6, 5.10.2011, P123). Ordnungskriterien und -praktiken setzen voraus, dass Einzelobjekte wiederzufinden sind (siehe Abb. 11). Eine fehlerhafte, unvollständige oder gänzlich unterbliebene taxonomische Bestimmung von Biomaterialien ist dabei nicht *per se* ein Problem. Sie wird nur zu einem Hindernis, wenn Vorräte verbraucht sind und eine Nachbestellung nötig ist. Mein Gesprächspartner berichtete z. B., dass Details zu manchen Materialien sich nicht mehr rekonstruieren ließen, da vor Jahren ein Student im Rahmen eines Praktikums Einträge in die Datenbank schlampig vorgenommen habe; seitdem sei diese Aufgabe nicht mehr PraktikantInnen überlassen worden (vgl. X6, 5.10.2011, P108f.). Doch bedrohen solche Ungenauigkeiten die Reproduzierbarkeit des Trennungsprozesses allenfalls indirekt. Selbst dann, wenn Etiketten mangels präziser Angaben mitunter mit „unbekanntes Zweigmaterial“, „Pflanze 1, in Bestimmung“ oder gar „braunes Zeug“ bzw. „grünes Zeug“ beschriftet sind, ist die Ordnung der Sammlung nicht grundsätzlich beeinträchtigt (vgl. Feldnotizen 5.10.2011, P97 & P101). Im Normalfall, so betonte ein Kollege, „kriegt man es auf jeden Fall wieder nachvollziehbar“, wenn auch mit zusätzlichem Aufwand:

> X1: Wenn jetzt am Ende in [der] Datenbank dann noch „Pflanze 1“ und „Pflanze 2“ drin steht, und wir dann nach fünf Jahren feststellen, dass wir jetzt Substanz „NP-irgendwas“ aus Pflanze 2 nochmal besorgen wollen, dann kriegen wir immerhin raus, was Pflanze 2 war (lacht) (X1, 2.2.2012, P37)!

Denn „irgendwo ist es doch mal eingetragen“, woher eine Pflanze bezogen wurde (ebd.). Und selbst wenn sich dies nicht rekonstruieren lässt, bleibt der maßgebliche Zusammenhang gewahrt: Die Bezüge zwischen Biomaterialien und daraus gewonnenen Fraktionen und Substanzen, veranschaulicht durch Registrierungsnummern auf Etiketten, die auf Daten im System und Standorte im Lager bzw. in Kühlschränken verweisen. Falls die Kette der Referenzen zwischen Rohmaterialien, Proben und isolierten Substanzen trotz aller Sorgfalt reißt, ist dies gewiss ein Nachteil; der Prozess ist nicht selbstreferenziell. Die potenziellen Nutzungsmöglichkeiten –

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

und damit der kommerzielle Wert – von Naturstoffen hängen indes nur am Rande mit deren spezifischer Herkunft zusammen. *Sammlungsinterne* Referenzen und Identitäten zu erhalten, ist wichtiger als solche zu externen Bezugspunkten. Im Gegensatz dazu büßen z. B. DNA-Barcodes aus Gewebeproben in naturhistorischen Museen ihren Wert ein, wenn nicht nachvollziehbar ist, woraus sie gewonnen wurden, wenn die „analytical chain" also gebrochen ist. „Voucher specimen" dienen daher als Garanten der Identität von DNA-Sequenzen (Ellis 2008: 178). Ein DNA-Barcode ohne präzise Zuordnung ist nutzlos, im Unterschied zu Naturstoffen, die aus „unbekannte[m] Zweigmaterial" isoliert und dennoch ohne Bedenken verkauft werden können (siehe Abb. 12).

Die Sammlungsstrategie des Unternehmens folgt letztlich dem Imperativ, immer mehr zu akkumulieren, rein quantitativ wie auch hinsichtlich der Diversität der Bestände. Angetrieben durch das so wirkmächtige wie uneinlösbare Ziel der Vollständigkeit überlagert sich in Substanzbibliotheken „[d]as Ideal, alles zu besitzen, [...] mit dem Wunsch [...], alles zu wissen", um Heumanns Charakterisierung des utopischen Moments naturkundlicher Museen aufzugreifen (2013: 20). Der Drang nach vollständigem Wissen ist nicht von der Akkumulation von Ressourcen zu trennen; Sammeln als Wissen und Sammeln als Anhäufen bedingen sich gegenseitig (vgl. Heesen und Spary 2001). Wenn die Utopie einer naturkundlichen Sammlung sich „nicht nur durch die Vollständigkeit ihrer *Objekte* [auszeichnet], sondern [...] auch von vollständiger *Ordnung*" ist (Heumann 2013: 20), impliziert dies, dass im Fall musealer Kollektionen wenigstens die Illusion von Ordnung und Vollständigkeit haltbar ist.[98] Doch wie groß und wohlgeordnet auch immer eine Naturstoffsammlung ist: Die Grenzen des chemischen Raumes, welchen die in einer Bibliothek erfassten Substanzen abdecken, liegen – gemessen an der Gesamtzahl aller möglichen Verbindungen – von vornherein offenkundig auf der Hand; weder Vollständigkeit noch perfekte Ordnung sind angesichts dessen plausible Ziele (siehe Abschnitt 2.1). Vielmehr geht es darum, zwischen in der Weite des chemischen Raums verstreuten Naturstoffen Beziehungen zu stiften, die mithilfe von Datenbanken handhabbar gemacht werden, im Wissen

98 Die Wissenschaftsphilosophin Sabina Leonelli warnt davor, Illusionen von Vollständigkeit als Zielsetzungen der Forschung zu verstehen; die Verheißungen von *Big-Data*-Ansätzen wörtlich zu nehmen, könne zu fehlgeleiteten Ausrichtungen führen: „The availability of large datasets does of course make a difference […]. And yet, […], having a lot of data is not the same as having all of them; and cultivating such illusion of completeness is a very risky and potentially misleading strategy within biology" (2014: 7).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

darum, dass der chemische Raum allein durch mehr Substanzen niemals auszuschöpfen ist.

Ebenso wenig strebt das Unternehmen an, ein möglichst vollständiges Inventar pflanzlicher oder mikrobieller Biodiversität anzulegen. Pflanzen werden nach ihren vermuteten oder erhofften Inhaltsstoffen ausgesucht, nicht, um die taxonomische Ordnung des Pflanzenreiches zu repräsentieren. Nicht zufällig erhalten Substanzen ihre Registrierungsnummern schlicht in der Reihenfolge des Eingangs der jeweiligen Biomaterialien, nicht gemäß taxonomischer Kriterien, die eine hierarchisierte Ordnung voraussetzen (vgl. X1, 2.2.2012, P37). Biodiversität steht nicht im Vordergrund; sie ist in dem Maße von Belang, in dem sie als Indikator und Quelle für chemische Diversität fungiert. Mangels genauerer Erkenntnisse bezüglich der erwartbaren Inhaltsstoffe bieten bisher nicht vorhandene Biomaterialien bessere Chancen, neue Substanzen zu finden. Sind indes – in umgekehrter Blickrichtung – schon viele Verbindungen aus einer Substanzklasse verfügbar, besteht im Normalfall wenig Interesse an anderen Spezies, die, soweit dies absehbar ist, ähnliche chemische Profile aufweisen. Welche Substanzen isoliert werden können, lässt sich dadurch, dass man bestimmte Biomaterialien beschafft, ohnehin nur indirekt steuern. Die serielle, doch stets höchst partielle Anhäufung von Naturstoffen ist insofern ein Hilfsmittel auf der Suche nach biologisch relevanter chemischer Diversität. Isolierte Reinsubstanzen sollen gewissermaßen von außen kommend Zugang zu etwas eröffnen, das ohne natürliche Vorbilder nicht generiert werden kann.

Eine derartige Rolle als Quelle von Information, die von außen in Forschungsprozesse einfließt, wird der Biodiversität in manchen ökonomischen Modellierungen zugeschrieben, obgleich die Reduzierung von Biodiversität auf nichts als Information nicht unproblematisch ist:

> Biodiversity [...] acts as a source of new stocks of information which can then serve as the base from which to develop new innovations. [...] However, all stocks of information must originally derive from outside of the process, and it is essential to input new supplies at the optimal rate necessary in order to sustain the R&D process (Swanson 1996: 6).

Auf ähnliche Weise lässt sich die auf Biomaterialien basierende chemische Diversität, welche das Unternehmen erschließt, als von außen hinzutretender Ausgangspunkt anschließender Forschung verstehen. Gleichwohl ist fraglich, ob sich die Unterscheidung zwischen Außen und Innen in diesem Fall aufrechterhalten lässt. Ist die Naturstoffisolierung nicht gerade darauf ausgerichtet, die Differenzen zwischen Außen und Innen einzuebnen? Das

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Unternehmen generiert chemische Diversität nicht *ex nihilo*; auf den Zugang zu einem Außen in Form von Biomaterialien kann es nicht verzichten. Doch zielt es darauf ab, dieses Außen nach innen zu holen, indem es Substanzen so bearbeitet, dass deren Herkunft für nachgelagerte Akteure irrelevant wird. Die Differenz zwischen isolierten und synthetisierten Verbindungen wird dadurch nivelliert und spielt nur in Ausnahmefällen eine Rolle. Außen und Innen durchdringen sich.

Vor diesem Hintergrund ist es aufschlussreich, auf Kohlers Verständnis von *collecting sciences* zurückzukommen: Inwiefern ist dieses geeignet, um den Ansatz des Unternehmens zu erfassen? Während für Kohler der wissenschaftliche Wert gesammelter Objekte mit deren spezifischer natürlicher Herkunft zusammenhängt, erfolgt hier ein Übergang zu im Labor generierten Produkten mit einem kommerziellen Wert, der gerade unter Absehung von ihrer Herkunft zustande kommt.[99] Um diesen Übergang zu bewerkstelligen, ist mehr nötig, als Biomaterialien abzutransportieren und anzuhäufen. Die Herkunft der angebotenen Naturstoffe *ist* nicht einfach irrelevant – sie *wird* für nachfolgende Akteure mit viel Arbeitsaufwand und Expertise irrelevant *gemacht*. Beschränkungen, die aus der für Sammlungsobjekte typischen Ortsgebundenheit, begrenzten und unvorhersehbaren Verfügbarkeit, Flüchtigkeit und verstreuten Verbreitung von Biomaterialien *in situ* resultieren, lassen sich so überwinden (vgl. Kohler 2007: 445). Kohlers Gegenüberstellung von *sited provenance* und *placelessness* sollte indes nicht darüber hinwegtäuschen, dass *beide* Begriffe auf Resultate konkreter Umgangsweisen mit Gegenständen wissenschaftlichen und ökonomischen Handelns verweisen und nicht etwa deren Ausgangspunkte beschreiben. Der Gegensatz zu botanischen Gärten und Naturkundemuseen spricht Bände: Für deren Sammlungen ist es zwingend erforderlich, die Verbindungen zum Herkunftskontext von Proben oder Fundstücken auch für Außenstehende nachvollziehbar zu machen. Dies wird z. B. in einem Artikel betont, der ein Netzwerk öffentlicher Sammlungsinstitutionen vorstellt, welches das Ziel verfolgt, DNA-Proben sowie diesbezügliche Daten und Metadaten in der *scientific community* zu teilen (vgl. Seberg u. a. 2016: 397). Ein als Beispiel abgedruckter Datenbank-Eintrag zu einer Pflanze aus Zypern verdeutlicht, welche Fülle an Metadaten erhoben wird: Neben

99 „The varied objects of collecting science […] are alike in being *found* objects. They are collected on site in nature, and their scientific worth depends on that natural provenance. […] If it is the apparent placelessness of labs that warrants lab-made facts, it is the sited provenance of found objects that gives them standing as data“ (Kohler 2007: 444).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

dem Speziesnamen finden sich Daten zu den Sammlern, den Erstbeschreibern, dem Sammlungszeitpunkt, dem Biotop, dem Sammlungsort („Halevga. Kremmos tis Keryneias, at view point at ridge road W of Armenomonastiro“), der Registrierungsnummer des Belegexemplars und den verfügbaren Gewebe- und DNA-Proben, mitsamt einer Karte, die den Fundort zeigt, und Links zu weiteren Datenbanken (ebd.: 398).[100] Das Unternehmen generiert und erfasst ebenfalls Massen an Daten und Metadaten; für Außenstehende sind diese aber nur zum Teil sichtbar: Teils werden sie bewusst geheim gehalten, teils sind sie für Kunden schlichtweg irrelevant. Einer der Hauptvorzüge isolierter Naturstoffe besteht für Pharmafirmen gerade darin, sich *nicht* mit den lokalen Spezifika von Pflanzen oder Mikroorganismen befassen zu müssen. *In situ* gesammelte Biomaterialien und Dritten zugängliche Produkte bzw. Ergebnisse trennt also – in epistemologischer wie auch operativer Hinsicht – ein größerer Abgrund als im Fall der erwähnten DNA-Banken; die Relation zwischen Mittel und Zweck ist indirekter. Den Bezugspunkt für BotanikerInnen bilden gefundene Pflanzen und damit eng assoziierte epistemische Objekte: Gewebeproben, Belegexemplare, Gensequenzen oder weitere Datensätze, die eine Pflanze im Hinblick auf das jeweilige Erkenntnisinteresse repräsentieren. Kunden des Unternehmens hingegen betrachten Pflanzen und mikrobielle Proben als Quellen von Substanzen. Ihr Interesse gilt den isolierten Verbindungen, nicht Biomaterialien oder gar Lebewesen. Naturstoffe werden nicht erworben, um Organismen zu repräsentieren.

Sammlungen und Datenbanken stiften Ordnung und helfen so, das Chaos vor Ort verstreuter, heterogener Fundstücke in einen strukturierten, leichter durchsuchbaren Zusammenhang zu überführen. Welche Beziehungen zwischen Objekten und ihren Herkunftskontexten etabliert werden und welche Spielräume dies Nutzern eröffnet, hängt davon ab, wie Sammlungen geordnet und organisiert werden. *Sited provenance* kann daraus ebenso resultieren wie *placelessness* – je nachdem, welche Verknüpfungen hergestellt, aufrechterhalten oder gekappt werden und für wen dies unter welchen Bedingungen einsehbar ist.

100 Metadaten sollen sozusagen die Reibungsverluste zwischen Datensätzen reduzieren, doch sorgen sie ihrerseits für „Metadata friction“ (Edwards u. a. 2011: 671). Dies liegt auch daran, dass es einen großen Aufwand darstellt, Metadaten zu erheben, in geeignete Formate einzutragen und zu verwalten; eine zusätzliche Aufgabe, die ForscherInnen oft als lästig empfinden – ihr Hauptinteresse gilt schließlich den erhobenen Daten (vgl. ebd.: 673).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3.4.3 Die Schattenseiten der Akkumulierung

Die Ordnung, welche in einer Sammlung herrscht, ist lediglich – so viel sollte u. a. aus den Ausführungen zum Pflanzenlager deutlich geworden sein – ein mehr oder weniger stabilisiertes Resultat bestimmter Praktiken: nicht ein für alle Mal etabliert und ohne Weiteres gewährleistet, sondern stets reversibel und bedroht. So klagten einige meiner GesprächspartnerInnen über die Unordnung, die ihrer Meinung im Lager und den Laborräumen herrschten. Nachdem ihm KollegInnen – offenbar nicht zum ersten Mal – einen Haufen von Proben auf den Schreibtisch gestellt hatten, die er gefriertrocknen bzw. im Rotationsverdampfer konzentrieren sollte, schimpfte ein Mitarbeiter gar: „Hier sieht es aus wie in einer Rumpelbude" (X6, 5.10.2011, P101)! Es stehe viel „Zeug" herum, mitunter „Sachen", die nicht mehr gebraucht würden, z. B. Reste von Extrakten, die schon aufgetrennt worden waren; manche Proben ließen sich außerdem nicht mehr eindeutig zuordnen, so das oben genannte „braune Zeug", das er gerade bearbeitete (ebd.). Ein Kollege bestätigte seine Einschätzung: Eigentlich müsste man angesichts des Platzmangels im Lager und den Kühlschränken mal richtig aufräumen. Abgesehen von der heiklen Frage, was man überhaupt aussortieren könnte, sei dies aber nicht einfach:

> X1: [D]a wird auch immer wieder gejammert, dass wir nicht genug Platz haben, und dann überlegt man sich natürlich auch, ob man mal Sachen wegschmeißt, die du halt zehn, 15 Jahre nicht angetastet hast. Ich meine, das ist auch / wenn man zuhause einen Schrank aufräumt, ist das genau dasselbe!
> I: Ist klar, sicher! Gut, nur zuhause ist das dann nicht so ein Kostenfaktor, weil natürlich jeder Kühlschrank, der mehr läuft oder so, denke ich, wird euch ja auch einiges kosten.
> X1: Tja, ja!
> I: Aber habt ihr da schon mal ausgemistet oder ist das so eine Sache, die/?
> X1: Ja, das passiert ab und zu mal. Aber auch das ist natürlich wieder ein riesiger Logistikaufwand (X1 2.2.2012, P37)!

Unter den im Laufe der Jahre angehäuften Naturstoffen auszumisten, ohne ein Chaos zu verursachen, fällt vor allem deshalb schwer, weil die Röhrchen mit den jeweiligen Substanzen nur über ihre in der Datenbank verzeichnete Position in einem Regal, Rack bzw. Karton zu finden sind (siehe Abb. 13):

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: [D]ie Substanzen werden in diesen Pappkartons gelagert, und da stehen, weiß ich nicht, 49 Stück, 49 Fläschchen drin. Wenn du jetzt von den 49 Fläschchen, die in dem Karton stehen, 30 wegschmeißt, und die anderen nicht umsortierst, dann sparst du keinen Millimeter Platz! (lacht)
> I: Ah, klar, dann hast du nicht viel gewonnen! Also, das ist dann Logistik plus Datenlogistik/
> X1: Aber die umzusortieren ist wieder ein gigantischer Aufwand, weil das musst du natürlich datenlogistisch erfassen, sonst hast du keine Chance, jemals das wiederzufinden (ebd.)!

Um Platz zu sparen und Kosten für die Kühlung zu senken, bliebe nur, *alle* Substanzen in einem Karton umzuräumen und dies in der Datenbank zu registrieren. Unvollständig oder provisorisch aufzuräumen, gefährdet die Ordnung einer Sammlung so sehr, wie gar nicht aufzuräumen. Jegliche Handlungsoption bedeutet viel Arbeit. Folgt man Kohler, ist dies nicht untypisch für Sammlungen. Objekte anzuhäufen und auf dieser Grundlage Wissen zu generieren, gehe zwangsläufig mit besonderen Imperativen einher:

> The sheer bulk of collections and their vulnerability to time and neglect impose a unique burden on sciences that collect. In no other science must practitioners divide their time so evenly between the high-status work of advancing science and the unglamorous yet essential chores of housekeeping. All that stuff! (2007: 447)

Trotz aller Bemühungen, die prosaischen wissenschaftlichen ‚Haushaltstätigkeiten‘ nicht zu vernachlässigen, gibt es keine Garantie, dass die Akkumulierung von Objekten in einer Sammlung in epistemischer oder ökonomischer Hinsicht zu den erwünschten Resultaten führt. Ihre Masse kann überwältigen und die Forschung bzw. kommerzielle Wertschöpfung erschweren, wie historische Fallbeispiele belegen (vgl. Marcaida und Pimentel 2014: 285ff.): Nicht immer gelingt es, Güter an ihren Zielort zu transportieren; und wenn sie dort eintreffen, bleibt viel zu tun, um die Fundstücke zu Gegenständen wissenschaftlicher Forschung zu machen. Mehr als deutlich zeigen dies die unzähligen Kisten voller säuberlich beschrifteter Proben oder Aufzeichnungen, die jahrzehnte- bis jahrhundertelang in den Depots naturhistorischer Museen verstauben, bis sie – wenigstens zum Teil – geöffnet und bearbeitet werden: Seien es die schon von Carl von Linné hoch geschätzten, doch erst ab den 1950-er Jahren veröffentlichten botanischen Illustrationen und Beobachtungen, die José Celestino Mutis gegen Ende des 18. Jahrhunderts im heutigen Kolumbien angehäuft hatte,

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

seien es die Massen an Insekten, die Hans Sauter im frühen 20. Jahrhundert in Formosa sammelte und die bis heute teils unausgepackt im Keller von Museen lagern (vgl. Pannhorst 2016: 239; Roberts 2014: 238f.). *Information overload* ist kein Problem der Gegenwart, sondern mindestens seit der frühen Neuzeit anzutreffen (vgl. Rosenberg 2003). Für Sammlungen gilt dies erst recht, und zwar bis heute: In der Literatur ist weiterhin die Rede von einer enormen ungenutzten Reserve eingegangener, aber noch nicht beschriebener bzw. untersuchter Materialien – ein Phänomen, das in der Biologie so üblich ist, dass sich für die daraus resultierenden Verzögerungen der Begriff „taxonomic impediment" etabliert hat (Kemp 2015: 293). Aktuelle Zahlen bestätigen diesen in der genannten Quelle von TaxonomInnen und KuratorInnen geäußerten Eindruck: Eine Studie, für die eine Stichprobe von Daten aus dem Jahr 2007 ausgewertet wurde, kam zu dem Ergebnis, dass zwischen Sammlung und Erstbeschreibung neuer Spezies im Durchschnitt fast 21 Jahre „shelf life" lagen, mit einem Median von zwölf Jahren und einer Bandbreite zwischen null und 206 Jahren (Fontaine u. a. 2012: R943). Objekte zu akkumulieren, ist in den *collecting sciences* eine nötige, doch keinesfalls hinreichende Bedingung für erfolgreiche Wertschöpfung oder Wissensproduktion. Die schiere Menge an Gegenständen und Daten kann vielmehr zu einem Hindernis werden und deren Nutzung beeinträchtigen.

Das Unternehmen lässt sich von seinen Biomaterialien und Reinsubstanzen nicht in solchem Maße überwältigen. Pflanzen und Mikroorganismen trennt es rasch auf; das Interesse ist von vornherein auf das Ergebnis eines kaum variierten Routineprozesses verengt. Naturstoffe weisen gegenüber Biomaterialien den Vorzug auf, dass sie vergleichsweise wenig Platz beanspruchen und sich ohne Veränderung ihrer Eigenschaften langfristig konservieren lassen. Ihr Überwältigungspotenzial ist sozusagen geringer; gerade darin besteht für Kunden einer der Gründe, die Dienste des Unternehmens in Anspruch zu nehmen. Die Schattenseiten der Akkumulierung sind gleichwohl unvermeidbar, so sehr auch versucht wird, nicht mehr benötigte Fraktionen zu entsorgen, Redundanten auszusondern und bisweilen auszumisten. Platzmangel und Unordnung bleiben eine Bedrohung, abgesehen von weiteren banalen, für den dauerhaften Nutzen einer Sammlung aber zentralen Problemen: Möglicher Schädlingsbefall im Lager, wachsende Kosten für Stauraum und Kühlung sowie der für die Ordnungsarbeit nötige Zeitaufwand. Hinzu kommt die ungeklärte Frage, wie man Substanzen aussortieren kann, ohne die gesamte Sammlung umzuräumen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Nicht umsonst beschreibt Heumann das Ideal einer vollständigen, perfekt geordneten Sammlung als Utopie: „Utopien sind jedoch Orte, die unwirklich bleiben. [...] Weder Vollständigkeit noch restlose Ordnung werden je erreicht. [...] Es mangelt immer an Dingen, an Raum und an Übersichtlichkeit“ (2013: 20). Der Kunsthistoriker Matthias Bruhn untermauert diese apodiktisch anmutende Aussage in einem Beitrag zu Speicherungs- und Entsorgungsverfahren im Umgang mit fotografischen Sammlungen. Bruhn zeigt, in welchem Maße das Sammeln unter dem Druck der Vollständigkeit sich als Prozess notwendigerweise verselbstständigt und zu Unordnung führt: „Wenn Archive darauf angelegt sind, Altes nicht durch Neues auszutauschen, müssen ihre Speicher unweigerlich überlaufen; dies gehört zur Ökonomie von Sammlungen“ (2016: 250). Von Sammelleidenschaft zu sprechen, greift zu kurz; wachsende Entropie und Überfüllung sind systemische Probleme, die sich allein durch mehr Ressourcen oder Stauraum nicht lösen lassen. Sie sind in der Logik des Sammelns angelegt, die letztlich auf Restlosigkeit hinausläuft – so, wie jegliches „Raster einer Tabelle [...] auf die Vollständigkeit des zu Erfassenden ausgerichtet“ ist: Zeilen und Spalten antizipieren Leerstellen, die zu füllen sind (Krajewski 2007: 45).[101] Insofern dürften die vagen Hoffnungen meines Gesprächspartners, dass ein automatisiertes Sammlungsmanagementsystem – sofern die Umstellung bezahlbar wäre – jegliche Unordnung beseitigen könnte, nicht nur aus finanziellen Gründen ein frommer Wunsch bleiben:

> I: Das wäre dann letztlich doch mal ein Grund, da […] einen Informatiker [zu beauftragen], um das eben / aber das zu automatisieren, setzt sehr viel voraus, denke ich!
> X1: Ja, ja! Das ist schwierig /
> I: Da müsste man viel Geld reinstecken.
> X1: Gut, wenn man auf jeder Flasche einen Barcode hätte, wäre das alles nicht so schlimm. Dann könntest du halt machen: „pieps“, der

101 Zur Frage der Restlosigkeit als Dispositiv siehe Markus Krajewskis wissenschafts- und medienhistorische Abhandlung *Restlosigkeit. Weltprojekte um 1900* (2006). Aus dem Blickwinkel ihrer – anvisierten, obgleich nie erreichten – Restlosigkeit, ist nicht maßgeblich, ob Sammlungen „als Erwerbsquelle konzipiert“ sind: „[A]uf der Ebene der Sortierungsprobleme oder Suchstrategien“ legen wissenschaftliche Archive „Parallelen zu gewerblichen Anbietern an den Tag“, wenn auf mehr oder minder industrielle Verfahren zurückgegriffen wird, um von der Material- oder Datenmenge nicht überfordert zu werden (Bruhn 2016: 250).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> steht jetzt in dieser Kiste, „pieps“, und dann ist es okay! (lacht) Aber bis man da ist, dauert es natürlich (X1 2.2.2012, P37).

Technische Hilfsmittel könnten das Umsortieren von Proben gewiss erleichtern und mancherlei aktuelle Probleme lösen; dafür riefen sie vermutlich andere hervor. Sie wären nicht in der Lage, ein grundlegendes Dilemma aus der Welt zu schaffen: Sammlungsbestände und Datensätze zu klassifizieren und Ordnung aufrechtzuerhalten, kostet Zeit und Mühe; gleichwohl ist diese Aufgabe niemals abgeschlossen. Sollte es eines Tages gelingen, die komplette Substanzbibliothek neu zu sortieren, wären, bis dies erledigt ist, mit Sicherheit einige Verbindungen degradiert, andere ausverkauft, zahlreiche neue hinzugekommen, darunter auch unsaubere Proben, die einer Nachtrennung bedürfen, und andere in Hunderte von Derivaten aufgefächert. Vollständig, übersichtlich und gänzlich widerspruchsfrei geordnete Datenbanken und Sammlungen bleiben ein Wunschtraum. Wirklichkeit werden könnten derartige „panoptical dreams“ allenfalls in einer perfekten Welt, wie sie Geoffrey Bowker – als Kontrastfolie zu den alltäglichen Mühen der Arbeit mit und an Datenbanken – in einem wissenschaftssoziologischen Beitrag zur Erfassung der Biodiversität und den performativen Effekten von Informationsinfrastrukturen entwirft (2000: 645f.).

Das Unternehmen verfolgt bescheidenere Ziele; Perfektion gehört nicht dazu. Vielmehr geht es um praktische Fragen: Ein gewisses Maß an Ordnung ist unverzichtbar, um rasch und zuverlässig zu finden, was man sucht. Doch selbst dieses Mindestmaß an Ordnung bedingt einen erheblichen Arbeitsaufwand und ist permanent gefährdet. Schließlich basiert der Ansatz darauf, routinemäßig und in Serie mehr und mehr zu akkumulieren. Wachsende Mengen an Materialien und Daten lassen nicht nur die Kosten für Kühlung, Lagerung und Speicherung steigen; ebenso machen sie die Redundantenerkennung und das Ausmisten in der Bibliothek zu einer immer dringenderen wie auch schwierigeren Aufgabe. Redundanz und Unordnung überhandnehmen zu lassen, wäre genauso hinderlich, wie neue Substanzen als vermeintliche Redundanten auszusondern oder voreilig Rohmaterialien oder Proben wegzuwerfen, die später doch benötigt werden. Die Zielsetzungen widerstreben einander: Sammlungen wuchern zu lassen, gefährdet ihre Ordnung und Diversität; allzu große Anstrengungen, die Einzigartigkeit jedes Naturstoffs sicherzustellen, bremsen den Durchsatz aus. Wie so oft gilt es abzuwägen. Denn der Reiz großer Zahlen hintertreibt die Bemühungen um Ordnung und lässt diese zu einer Sisyphosarbeit werden. Zugleich bildet eine umfangreiche Reserve an Biomaterialien und Substanzen die Grundlage des Geschäftsmodells. Aber

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

was sollte man sammeln, suchen und aufbewahren, wenn man nicht schlechthin alles beschaffen, analysieren und lagern kann? Und welche Möglichkeitsspielräume eröffnet oder verschließt dies jeweils?

3.5 Gezielte Suche nach Neuem oder bloßer Zufall?

Der letzte Schritt des Trennungsprozesses, den ‚meine Pflanzen‘ durchliefen, war die Strukturaufklärung durch NMR-Spektrometrie. Der zuständige Mitarbeiter überprüfte gerade, ob der aus Topinambur isolierte Naturstoff, dessen Struktur er während der vorherigen 40 Minuten geklärt hatte, in Datenbanken verzeichnet war, als sich sein grüblerischer Gesichtsausdruck plötzlich aufhellte. Er zeigte auf einige Molekülstrukturen auf dem Bildschirm und rief: „Die [Verbindung] hat das gleiche Grundgerüst [wie andere], aber das ist nagelneu! Die Welt kennt nur die mit dem OH hier, und das hat die nicht“ (X12, 10.1.2012, P246). Die Substanz, die er bearbeitet hatte, war anderen, bereits bekannten ähnlich, aber nicht identisch; mit anderen Worten: Sie war neu. In freudiger Erregung erzählte er wenig später einem Kollegen fast wortgleich von seiner Entdeckung: „Sowas kennt die Natur [noch] gar nicht, ohne die OH-Gruppe da“ (ebd.)! Seine nicht überschwängliche, doch klar ersichtliche Freude überraschte mich, denn im Grunde hatte es ihm wenig Mühe bereitet, die Substanz als neu zu identifizieren. Deutlich schwieriger war es zuvor gewesen, ihre Struktur zu klären; ihre Neuheit zu überprüfen, war vergleichsweise einfach:

> X12: Also ich prüfe nach, ob diese Substanz einerseits für uns bekannt ist. Wenn sie für uns neu ist, also wenn sie nicht in unserer Datenbank ist, prüfe ich diese kommerzielle Datenbank, dieses *Chapman & Hall*, ob sie da drin ist, das heißt, ob sie jemals publiziert wurde. Und wenn sie dort auch neu ist, dann ist sie nagelneu, gehen wir davon aus! Wir prüfen dann, es gibt noch weitere Datenbanken […] /
> I: Also für eure Zwecke genügt es, wenn die in diesen Datenbanken nicht zu finden ist?
> X12: Richtig, genau (X12, 16.1.2012, P19).

Was weder in eigenen noch in öffentlichen Datenbanken verzeichnet ist, gilt als neu. Ist von neuen Naturstoffen die Rede, geht es meist nicht um spektakuläre Durchbrüche; Neuheit resultiert vielmehr aus einem routinemäßigen Abgleich, sie ist Sache des Alltags. Dies legt schon der Anteil neuer Verbindungen nahe, auf den der Mitarbeiter hinwies: „Bei mir ist der Neuheitsgrad sehr hoch, also ich habe 40–50 % neu“ (ebd.). Von den etwa

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

2500 Strukturen, die er jährlich kläre, seien über 1000 neu, im Durchschnitt also mehrere pro Arbeitstag (vgl. X12, 10.1.2012, P248).[102] Vom Ende des Prozesses aus betrachtet ist es kein Problem zu ermitteln, ob eine Substanz neu ist. Folgerichtig entspricht Neuheit im Katalog schlichtweg einer Tabellenspalte: Unter *Novelty* ist dort ein Y oder ein N eingetragen.

Welche Biomaterialien Substanzen enthalten, die sich später als neu herausstellen, ist jedoch nicht vorhersehbar. Die Frage, wie und wo man neue Verbindungen finden kann, lässt sich *im Voraus* nicht ohne Weiteres beantworten. Kann man überhaupt *gezielt* nach Neuem, also *per definitionem* Unbekanntem, suchen? Selbst routinemäßige und automatisierte Suchverfahren bleiben auf Zufallsmomente angewiesen; manche Wendungen erweisen sich erst im Laufe der Zeit als glückliche. Im engeren Sinne wird die Entstehung von Neuem nur im Nachhinein verständlich. Zu diesem Schluss kommt der Sozialwissenschaftler Michael Hutter in gänzlich anderem Zusammenhang; aus einem Forschungsprojekt zu „kulturelle[n] Quellen von Neuheit" zieht er folgende Lehre: „Neuheit ist eine Eigenschaft, die erst im Rückblick erkennbar wird. Ihr Auftreten ist prinzipiell nicht vorhersehbar" (2014: 6). Hutters Anliegen ist es, typische Faktoren sozialer Prozesse in der Kreativwirtschaft und bei der Produktentwicklung zu untersuchen; also zu erkunden, welcherlei Konstellationen „dem Entstehen von Neuem förderlich sind" (ebd.). Das Unternehmen steht in einem anderen Bereich vor ähnlichen Herausforderungen: Neuheit ist auch hier, in Hutters Worten, „prinzipiell nicht vorhersehbar"; doch versucht es, Verfahren zu entwickeln, welche ihr Auftreten gleichsam in Serie provozieren.

In einem Aufsatz, der sich pointiert damit beschäftigt, wie Neues zustande kommt und welche „Paradoxien der Innovation" dabei zum Tragen kommen, entwickelt der Betriebswirt Günther Ortmann aufschlussreiche Überlegungen hierzu (2013: 172). Ausgehend von der Annahme, dass Neues in der Forschung niemals direkt, sondern nur indirekt, über behelfsmäßige Umwege, angesteuert werden kann, wirft er die Frage auf, inwiefern „es so etwas wie eine ‚gezielte Suche' geben kann" (ebd.: 178). „Suchrahmen", die auf ungefährer Information darüber basieren, „wie und wo zu

102 Diese Angaben beziehen sich nur auf diejenigen Feintrennungen, die als rein beurteilt werden. Ist eine Probe unrein, stellt sich die Frage nach der Neuheit nicht; zudem erweisen sich regelmäßig einige Verbindungen als Redundanten. Die NMR-Spektrometrie zeigt also, dass nicht alle Feintrennungen rein und nicht alle Reinsubstanzen neu sind. Insgesamt analysiert der Mitarbeiter mehr als 2500 Spektren pro Jahr.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

suchen sei“ (ebd.), bildeten die Grundlage mehr oder weniger gezielter Suche nach Unbekanntem, wie er am Beispiel des Wirkstoff-*Screening* erläutert. Die „Rede von ‚Target-Molekülen‘“ sei, so Ortmann, „beredter Ausdruck der Gezieltheit solcher Suche – und Indiz eines hinreichenden Informationsstandes zur Orientierung der Suche“ (ebd.). „Forscherglück“ bleibe freilich auch in diesem Fall nötig; das erkenne „man deutlich genug daran, dass es der Pharma-Industrie seit Jahrzehnten kaum noch gelingt, echte Innovationen hervorzubringen“ (ebd.).

Im Fall des Unternehmens verbinden sich solche rigide ausgerichteten Suchverfahren mit Heuristiken, also Faustregeln, die nicht absolut genau sind, doch im Alltag brauchbare Ansatzpunkte und Orientierung für Entscheidungen liefern; z. B. dann, wenn rasch ausgewählt wird, welche Fraktionen oder Feintrennungen weiterbearbeitet werden (vgl. ebd.: 179f.). „Sucherfahrung“ und eine „glückliche Hand“ bleiben dennoch unverzichtbar, um mithilfe nur partiell formalisierbarer Heuristiken hinreichend zuverlässig geeignete Zufallstreffer ausmachen zu können (ebd.: 180). Suchprozesse, die durch eine Haltung geprägt sind, welche Ortmann mit einem von Roland Barthes entlehnten Begriff als „Kontingenzhunger“ bezeichnet, lassen sich bei der Naturstoffisolierung nicht vollständig automatisieren oder in eindeutige Richtlinien überführen (ebd.). Der Prozess bleibt auf Zufallsfunde angewiesen, die sich nicht erzwingen lassen. Ortmanns Folgerung ist auf mein Fallbeispiel übertragbar:

> Solche Umwege und Räume können vorgesehen, sie können absichtlich eingerichtet werden, aber am Ende muss das Neue uns zufallen. Wir müssen fündig werden, und das können wir nicht durch noch so heftiges Beabsichtigen sicherstellen (ebd.: 177).

Kontingenzhunger kennzeichnet die Wirkstoffentdeckung nicht allein in numerischer Hinsicht; mehr neue Verbindungen sind angesichts der unermesslichen Größe des chemischen Raumes nicht *per se* zielführend, wie das Scheitern der kombinatorischen Chemie nahelegt. Was gefragt ist, sind *bestimmte* Spielarten von Neuheit, z. B. Substanzen, die aus neuen Grundstrukturen aufgebaut sind oder neue Bioaktivitäten zeigen. Dieser Bedarf eröffnet dem Unternehmen eine Nische, in der es einen gezielten Umgang mit Zufallsfunden anstrebt. Doch wie lässt sich eingrenzen, was man wie sucht und worauf man dabei fokussiert? Und welcherlei Verfahren sind geeignet, um – mit Ortmann – geeignete „Umwege und Räume“ einzurichten, in denen „das Neue uns zufallen“ kann, im Idealfall regelmäßig und verlässlich? Diesen Fragen möchte ich zunächst am Beispiel der Spannung zwischen Zufallsmomenten und gezielter Suche bei der Auswahl von

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Pflanzen nachgehen, einschließlich eines Exkurses zur Rolle, die ethnomedizinisches Wissen dabei spielt. Vor diesem Hintergrund beschreibe ich die Naturstoffisolierung anschließend als spezifische experimentelle Anordnung.

3.5.1 Wie werden Pflanzen ausgewählt? Zur Mobilisierung und Zähmung von Zufallsmomenten

Die Auswahl von Pflanzen veranschaulicht, wie sich das Vertrauen auf glückliche Zufälle und die gezielte Suche nach Neuem überlagern. Denn obwohl, so die Prämisse, „noch überall" neue Naturstoffe zu finden sind (siehe Abschnitt 3.4), werden nicht *irgendwelche* Spezies bestellt. Stattdessen wird überlegt, welche Pflanzen geeignet sein könnten, um z. B. kaum in der Bibliothek vertretene oder besonders beliebte Substanzklassen zu gewinnen. Das Ziel ist, das Zufallsergebnis, welche Verbindungen isoliert werden können, in grob absehbare Richtungen zu lenken.

Den Ausgangspunkt bilden oft Kenntnisse und Erfahrungswerte zu typischerweise in bestimmten Gruppen von Pflanzen enthaltenen Naturstoffen. Die Auswahl basiert in diesem Fall auf chemotaxonomischem Wissen. Im Rahmen unserer Tour sammelten wir mit Topinambur und kanadischer Goldrute z. B. Pflanzen aus der Familie der Korbblütler (*Asteraceae*), die für ihren Gehalt an vielfältigen Substanzen bekannt ist und zahlreiche Spezies umfasst, die zur Ernährung oder als Heilmittel genutzt werden. Der Mitarbeiter, der mich begleitet hatte, fasste dies so zusammen:

> X1: Da kuckt man [...] von der Chemotaxonomie als Hintergrund, so, wie wir hier auch die Pflanzen ausgesucht haben, nicht? Wir sind da durch [den Wald] gelaufen und ich habe dann gesagt: „Diese fünf Pflanzen will ich haben", und nicht die 100 anderen, die drum rum standen. Da hatte ich natürlich schon ein gewisses Hintergrundwissen, welche Pflanzenfamilien besonders interessant sind (X1, 2.2.2012, P37).

Eine Auswahl nach chemotaxonomischen Kriterien setzt voraus, dass Korrelationen zwischen taxonomischen Familien und produzierten Sekundärstoffen bestehen, dass also verwandte Pflanzen tendenziell ähnliche Verbindungen herstellen. Aus chemotaxonomischen Daten ergeben sich Muster der typischen Verteilung von Substanzklassen, die bei der Suche nach Spezies, in denen bestimmte Naturstoffe zu finden sein könnten, helfen. Enthalten z. B. viele Pflanzen aus den Familien *Rubiaceae*, *Solanaceae*, *Legu-*

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

minosae, *Raunuculaceae*, *Berberidaceae* und *Papaveraceae* Alkaloide – eine Gruppe bitter schmeckender, oft giftiger Substanzen, zu der viele bekannte Arzneistoffe gehören –, wird unterstellt, dass dies für andere Spezies aus denselben Familien ebenso gelten könnte (vgl. Wang 2008: 398). Ähnlichkeiten auf der Ebene von Substanzklassen und taxonomischen Familien liefern keine treffsicheren Hinweise; auf der Suche nach konkreten Naturstoffen sind positive Überraschungen wie auch Enttäuschungen an der Tagesordnung. Doch sind chemotaxonomische Kenntnisse belastbar genug, um auf die antizipierte Nachfrage seitens der Kunden reagieren zu können. Um welche Substanzklassen sich das Unternehmen verstärkt bemüht, hängt mit Trends und Moden in der Industrie zusammen und schlägt sich zum Teil in den ausgesuchten Pflanzen nieder. Welcherlei Substanzen gefragt sind, variiere je nach Sektor, so mein Gesprächspartner: „[M]anche Substanzklassen [...] interessieren Pharmaforschung grundsätzlich nicht, [...] sind aber für andere, [z. B.] *Nutrition* oder Kosmetik, wieder interessanter“ (X1, 2.2.2012, P37). Für Projekte stehen je nach ihrer Ausrichtung ebenso bestimmte Arten von Verbindungen im Vordergrund:

> X1: [A]lso wir haben jetzt zum Beispiel zwei Projekte, die sich mit Saponinen beschäftigen. Das sind Substanzen, die viele, viele Zucker normalerweise dran haben, und die sind eben in bestimmten Pflanzenfamilien eher vertreten als in anderen, und da besorgen wir uns halt gezielt Pflanzen aus diesen Familien, um gezielt an diese Substanzklasse ranzukommen (ebd.).

Aus den infrage kommenden Familien werden – sofern es keine ausdrückliche Präferenz eines Auftraggebers für spezifische Spezies gibt – üblicherweise solche Pflanzen beschafft, die in der firmeneigenen Sammlung nicht vorrätig sind. Dies soll die Chancen erhöhen, möglichst viele neue Verbindungen zu gewinnen. Denn Ähnlichkeiten in den chemischen Profilen taxonomischer Gruppen sind bei der Auswahl von Pflanzen ein willkommenes Hilfsmittel, drohen jedoch stets überhandzunehmen. Zufallsbedingte Schwankungen im Substanzgehalt, die bei Naturstoffen unvermeidbar sind, können angesichts dessen vor übermäßiger Redundanz bewahren, aber auch die gezielte Suche erschweren.

Neben Pflanzen, die mein Begleiter aufgrund ihrer Zugehörigkeit zur Familie der Korbblütler ausgewählt hatte, sammelten wir Früchte, Blätter und Zweige des Pfaffenhütchens – eine einheimische, an Waldrändern keineswegs seltene Pflanze, welche das Unternehmen aus Gründen, die meinem Gesprächspartner unklar waren, noch nie untersucht hatte. Da alle Bestandteile des Pfaffenhütchens giftig sind, liegt schließlich – unabhängig

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

von jeder chemotaxonomischen Einordnung – nahe, dass darin potenziell interessante Inhaltsstoffe zu finden sind. Das maßgebliche Kriterium waren in diesem Fall also bekannte Eigenschaften einer Spezies. Ähnlich verhält es sich bei „Pflanzen, die mehr so nach dem Anwendungsgebiet ausgesucht werden" (ebd.). Sind der Literatur Informationen zur überlieferten Nutzung einer Spezies als Nahrungsmittel zu entnehmen, werden sie als Indiz gedeutet, dass z. B. bitter, salzig oder süß schmeckende Substanzen enthalten sein könnten. Mitunter sei auch von Pflanzen, die „nicht so richtig als 100-prozentig essbar beschrieben" sind, bekannt, „dass sie süß schmecken"; süßer Geschmack wiederum steht aus Sicht eines Naturstoffanbieters für „möglicherweise interessante süße Verbindungen, die wir isolieren wollen" (ebd.). Manchmal gibt schon der Name einer Spezies Hinweise auf womöglich brauchbare Naturstoffe mit bestimmten Eigenschaften und dient als Ansatzpunkt für eine auf Schlagwörter gestützte Literaturrecherche, wie eine seit Jahren für die Pflanzenbeschaffung verantwortliche Kollegin ergänzte:

> X9: Ich gehe systematisch in die Literatur rein, da, wo „süß" oder „dulce" aus dem Lateinischen [steht], und da suche ich, was es alles gibt als Pflanzen oder als Substanzen, und das eine bringt [dann] das andere. Das heißt, es gibt ein Wort in der Literatur, was ich dann herausnehme, und dann recherchiere ich einfach (X9, 2.2.2012, P37).

Eine weitere Möglichkeit, die Auswahl infrage kommender Spezies einzuengen, klingt in dem Zitat indirekt an: Der Rückgriff auf ethnobiologische Kenntnisse. Diese bilden einen Spezialfall unter den erwähnten bekannten Anwendungsgebieten – häufig unter dem Stichwort ‚traditionelles Wissen' verhandelt und auf Heilpflanzen verengt. Auf meine Frage, ob sich das Unternehmen ethnobotanisches Wissen zunutze mache, erhielt ich unklare Antworten. Die für die Beschaffung verantwortliche Mitarbeiterin sagte „ab und zu schon", während ihr Kollege ein zweifelndes „hm, naja" einwarf (X1 & X9, 2.2.2012, P37). Diese mehrdeutigen Aussagen hängen auch damit zusammen, dass nicht auf der Hand liegt, was es überhaupt heißt, traditionelles Wissen ‚zu nutzen' oder ‚darauf zurückzugreifen'.[103] Wie gezielt und systematisch müssen dafür Kenntnisse oder Praktiken lokaler Bevölkerungsgruppen untersucht werden? Genügt es, einige in einer spezifischen Region zu Heilungszwecken verwendete Spezies aus einer Tabelle in einem Artikel im *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* herauszusu-

103 An anderer Stelle diskutiere ich dies anhand eines Fallbeispiels ausführlicher (vgl. Angerer 2011: 360f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

chen (siehe z. B. Armijos u. a. 2014: 6)? Oder ist es erforderlich, vor Ort Feldforschung zu betreiben und direkt mit Schamanen zu sprechen? Darüber hinaus fällt es schwer, die betroffenen Wissensbestände trennscharf von anderen Formen des Wissens abzugrenzen. Die Metaphern, die in der Literatur gebraucht werden, um damit einhergehende Ambivalenzen zu unterstreichen, sind vielsagend. Drahos diskutiert Termini wie traditionelles, indigenes oder lokales Wissen sowie die konzeptuellen Abgründe, welche diese unweigerlich aufreißen, unter der Überschrift „[t]he quicksands of definition“ (2014: 23); der Rechtswissenschaftler Chidi Oguamanam unterstreicht die Machtasymmetrien, welche bei der Rede von lokalem Wissen mitschwingen, mit einem martialischen Bild: „Any serious discourse of local knowledge […] is akin to walking a battlefield littered with academic landmines“ (2008: 35).[104]

Welcher Begriff auch verwendet wird: Das Unternehmen wertet ethnomedizinische Traditionen nicht systematisch aus. Doch kann Information zum lokalen Gebrauch mancher Spezies sozusagen durch die Hintertür als Filterungs- oder Suchkriterium berücksichtigt werden. Dies ist z. B. der

104 Als Gegenbegriff zu traditionellem Wissen wird oft ‚wissenschaftliches‘ Wissen beschworen, das damit implizit zu einem universellen, weder situativ noch lokal verankerten Bezugspunkt erhoben wird, im Vergleich zu dem andere Wissensformen als Abweichungen erscheinen. Dass verschiedene Ausprägungen epistemischer Praktiken sich nicht in solche kontrastierenden Typologien pressen lassen, eine saubere Trennung zwischen traditionellem und wissenschaftlichem Wissen mithin unhaltbar ist und *beide Seiten* dieser vermeintlichen Dichotomie übermäßig homogenisiert, bedarf jedoch kaum der Erklärung. Einem programmatischen Artikel des Politikwissenschaftlers Arun Agrawal ist wenig hinzuzufügen – unter dem Titel „Dismantling the Divide Between Indigenous and Scientific Knowledge“ folgert er: „A classification of knowledge into indigenous and western is bound to fail not just because of the heterogeneity among the elements – the knowledges filling the boxes marked indigenous or western. It also founders at another, possibly more fundamental level. […] Certainly, what is today known and classified as indigenous knowledge has been in intimate interaction with western knowledge since at least the fifteenth century [...]. In the face of evidence that suggests contact, variation, transformation, exchange, communication, and learning over the last several centuries, it is difficult to adhere to a view of indigenous and western forms of knowledge being untouched by each other“ (1995: 421f.). An historiografischen Fallstudien, die historische Ausbeutungserfahrungen, Kontaktzonen, Wechselwirkungen und Asymmetrien zwischen Wissenspraktiken lokaler Bevölkerungsgruppen und westlicher ForscherInnen sowie die entsprechenden Netzwerke der Zirkulation von Informationen und Materialien nachzeichnen, besteht kein Mangel (siehe z. B. Achim 2011; Bleichmar 2005; Hokkanen 2012; Osseo-Asare 2008; Walker 2013).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Fall, wenn die Fachliteratur nach Pflanzen durchstöbert wird, von denen überliefert ist, dass sie süß schmecken. Traditionelles Wissen kann hierbei indirekt, vermittelt über Datenbanken oder Veröffentlichungen, in Entscheidungen einfließen, wie mein Gesprächspartner einräumte:

> X1: Also, selber Interviews und Feldforschung haben wir da nicht gemacht und haben wir auch nicht vor zu machen. Äh, für Pharma nutzen wir das eigentlich nie, oder haben das eigentlich nie genutzt. Bei [dem Kriterium] „süß", das ist natürlich ein Beispiel, irgendwie nutzt man da natürlich traditionelles Wissen (X1, 2.2.2012, P37).

Die für die Beschaffung zuständige Mitarbeiterin erinnerte ihren Kollegen indes an ähnliche Recherchen für manche Projekte im Pharmabereich:

> X9: Ja, doch, haben wir das / als wir für Diabetes was gemacht haben, haben wir doch /
> X1: Stimmt, da haben wir auch ein bisschen, okay, da haben wir Literatur ausgewertet! Ja, ist richtig, stimmt, bei Diabetes, ja (X1 & X9, 2.2.2012, P37)!

In anderer Hinsicht waren die beiden einer Meinung: Wie viel Gewicht man ethnobiologischen Kenntnissen auch zugestehen mag, erkundet werden sie nur in dem Maße, wie sie über Webseiten, Datenbanken und wissenschaftliche Publikationen zugänglich sind. Ebenso einig waren sich die beiden, dass kein Mangel an diesbezüglicher Information besteht; ein Aspekt, welcher in der pharmakologischen Literatur ebenso betont wird. Mitunter wird z. B. empfohlen, alte Nachschlagewerke zu Heilpflanzen – ob aus der ayurverdischen Überlieferung oder europäische Kräuterbücher – zu durchsuchen, die in großer Zahl online verfügbar seien (vgl. Leonti und Casu 2013: 6). Üblicher dürfte es sein, ethnobiologische Publikationen als Informationsquellen zu nutzen, also auf heute in bestimmten Gruppen oder Regionen gebräuchliche Spezies und deren Einsatzgebiete zu fokussieren. Traditionelles Wissen lässt sich so abschöpfen, ohne das Labor bzw. Büro zu verlassen; nicht umsonst ist bisweilen die Rede von „digital bioprospecting" (Reddy 2006: 172). Dutfield fragt mit gutem Grund: „Why talk to the shaman if you can read the scientific article about his or her drug in, say, the *Joumal of Ethnobiology*" (2014: 655)? Eine Umfrage unter Pharma- und Phytopharmaziefirmen bestätigte nicht nur, dass veröffentlichte Quellen ohne mühselige Verhandlungen Zugang zu umfangreichen Beständen an traditionellem Wissen gewähren; darüber hinaus belegte sie, dass einige Hersteller diese Recherchemöglichkeit tatsächlich nutzen (vgl. ten Kate und Laird 2004: 143f.). Wie gezielt solche Daten ausgewertet

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

werden, ist schwer zu beurteilen; um auf Hinweise zu lokalen Nutzungsformen einer Pflanze zu stoßen, muss man nicht ausdrücklich danach gesucht haben: „Ethnobotanical information is often attached to samples as an ‚add-on‘ even if collections are primarily chemotaxonomic or ecology driven“ (ebd.). Der Übergang zwischen einer auf traditionellem Wissen basierenden Auswahl und einer auf andere Kriterien gestützten Suche kann fließend sein. Dies liegt auch daran, dass ethnobiologische Detailinformationen sich über Fallstudien in spezialisierten Zeitschriften hinaus – nach und nach stärker gefiltert – in der Fachliteratur verbreiten können; sie sickern sozusagen vom *Journal of Ethnobiology* in das *Journal of Natural Products* durch und erscheinen dort z. B. in Überblicksdarstellungen zu Pflanzenfamilien, Substanzklassen oder Anwendungsgebieten.[105] Anbietern liefern solche Artikel in Zeitschriften, die in der Branche ohnehin überflogen werden, Hinweise auf potenziell nützliche Spezies. Zur weiteren Recherche bieten sich neben der Fachliteratur Datenbanken wie NAPRALERT an, die unter den Details zu publizierten Naturstoffen auch den etwaigen ethnomedizinischen Gebrauch von Pflanzen verzeichnen.[106]

Kenntnisse zur lokalen Nutzung von Heilpflanzen weisen freilich nicht zwangsläufig einen Weg zu Arzneien für biomedizinisch anerkannte Indikationen. Bei manchen Indikationen, so warf mein Gesprächspartner ein, sei es angesichts der anvisierten Wirkungsweisen oder Einsatzgebiete plausibel, eine Korrelation mit traditionellen Heilpraktiken zu unterstellen, bei anderen weniger:

---

105 Als Beispiel mag ein Artikel im *Journal of Natural Products* dienen: Die AutorInnen berichten in einem Beitrag zur Relevanz pflanzlicher Inhaltsstoffe für die Wirkstoffentdeckung auch von einem Projekt, in dem sie *sweet taste modifiers* erforschten. Zu diesem Zweck untersuchten sie u. a., welche Spezies auf – nicht näher verorteten – Märkten für Heilpflanzen gehandelt wurden, um diese anschließend selbst zu sammeln (vgl. Kinghorn u. a. 2011: 1542f.). Eine gewisse Verbindung zu den dokumentierten lokalen Nutzungsweisen bleibt in ihrer Veröffentlichung gewahrt; die AutorInnen stellen schließlich ihr eigenes Projekt vor. In den Originalarbeiten, die in der Bibliografie genannt werden, sind vermutlich genauere Angaben zu Ländern, Orten oder Bevölkerungsgruppen zu finden. In nachgelagerten Studien, die auf publizierten Ergebnissen anderer ForscherInnen basieren, dürften derart lose Bezüge auf ethnobiologisches Wissen und dessen Urheber oder Träger hingegen getilgt sein.

106 Siehe https://www.napralert.org/ (21.1.2018). Die NAPRALERT-Datenbank lässt sich neben ethnomedizinischen Schlagwörtern auch nach Spezies sowie diversen chemischen und pharmakologischen Kriterien durchsuchen (vgl. Graham und Farnsworth 2010).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> X1: Es bieten sich da auch nicht sehr viele Indikationen an. Also, Diabetes passt wunderbar, und antientzündlich passt vielleicht auch noch, aber dann wird's schon schwierig […] /
> I: Ja, für Krebs oder so ist es natürlich kaum machbar!
> X1: Ja, Krebs, da […] nimmt man dann so Krücken: Was gegen Warzen funktioniert /
> I: Ach so, was irgendwie zelltoxisch ist oder so?
> X1: [...] [J]a, aber das hat sich nicht wirklich so, glaube ich, durchgesetzt, dass es richtig funktioniert (X1, 2.2.2012, P37).

Inwiefern Kategorien aufeinander übertragbar sind, ist eine Schlüsselfrage für Auswahlstrategien, die auf Korrelationen zwischen heterogenen Klassifikationssystemen beruhen. Entsprechen deren Raster einander in zu geringem Maße, büßen Daten zu lokalen Heilpraktiken ihren Nutzen für die Suche nach Substanzen für *spezifische* biomedizinisch definierte Anwendungsgebiete ein; sie werden degradiert zu allgemeinen Indizien für Biomaterialien, die womöglich interessante Verbindungen enthalten. Folgerichtig deuten einige Firmen traditionelles Wissen als „general indicator of nonspecific bioactivity suitable for a panel of broad screens" (ten Kate und Laird 2004: 143). In diesem Fall beschränkt sich der Wert ethnobotanischer Information für die Naturstoffchemie auf die Hinweisfunktion, die mit der bloßen Tatsache einer traditionellen Verwendung – wofür auch immer – assoziiert wird.[107]

Wird lokalen Heilpraktiken eine Rolle zugestanden, welche über diejenige als unspezifische Indikatoren hinausgeht, stellt sich die Frage nach der Beziehung zwischen biomedizinischen und ethnomedizinischen Krankheitskategorien umso dringender.[108] So ist unumstritten, dass zwischen den überlieferten Anwendungsgebieten einiger Pflanzen und den

107 Hayden untersuchte in ihrer Feldforschung ein Projekt, in dem ethnomedizinisches Wissen mit genau dieser Zielsetzung dokumentiert wurde: „For one key participant in this project, ethnobotanical information is valuable not for its specificities but rather for its generalities: that is, as a general beacon of bioactivity, the nuances of which are left for later elucidation. For this Arizona-based natural products chemist, the ‚uses' attributed to plants are of interest not primarily for their specific content but rather for the sheer fact of their existence. […] In this view (common to much natural products drug discovery as well as economic botany), the ‚uses' box on the data sheet might just as well be prompting Latin American researchers to answer ‚yes' or ‚no', rather than ‚gastro-intestinal' or ‚upper respiratory'" (2005: 192).

108 Jede Antwort auf diese Frage muss sich mit der Vielfalt ethnomedizinischer Systeme auseinandersetzen; dass Krankheitsbegriffe von einer Bevölkerungsgruppe

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Indikationen, für welche daraus gewonnene Arzneien eingesetzt werden, Korrelationen bestehen; wie aussagekräftig diese sind, ist aber nicht ohne Weiteres klar. Handelt es sich um Kausalzusammenhänge, trug ethnobotanisches Wissen also zur Entdeckung der Wirkstoffe bei? Oder wurden lediglich im Nachhinein gewisse Übereinstimmungen festgestellt? In einer häufig zitierten Studie bemühen sich die Pharmakologen Daniel Fabricant und Norman Farnsworth, die Relevanz von Heilpflanzen für die Pharmaforschung zu bewerten: Sie erfassen darin möglichst viele aus Pflanzen isolierte bzw. abgeleitete Wirkstoffe sowie die etwaigen ethnomedizinischen Verwendungsweisen der entsprechenden Spezies. Insgesamt zählt ihre Liste 122 Arzneien auf; bei 80 % davon stimmen biomedizinische Indikationen und traditionelle Einsatzgebiete überein oder ähneln einander (vgl. 2001: 72). Zudem sichteten die Autoren die Originalarbeiten, in denen die Isolierung der jeweiligen Verbindungen publiziert wurde, um zu überprüfen, ob Kausalbeziehungen vorlagen – „to determine whether the chemical efforts were stimulated by ethnomedical claims“ (ebd.: 71). In welchem Maße dies jeweils der Fall war, bleibt dennoch vage: Zum einen gewähren Veröffentlichungen nur einen partiellen, aufgrund ihrer retrospektiven Sichtweise oft um mancherlei Ambivalenzen bereinigten Einblick in die Motive, die einem Vorhaben anfangs zugrunde lagen; zum anderen fällt es grundsätzlich schwer zu beurteilen, inwiefern traditionelle Anwendungen neben vielen anderen Faktoren die Auswahl einer Pflanze oder die Ausrichtung eines Projekts beeinflussten. Nicht zufällig ist auch die Formulierung der Autoren wenig greifbar („stimulated by ethnomedical claims“). Ein Beispiel mag dies veranschaulichen: Die Entwicklung der Wirkstoffe Vinblastin und Vincristin – Alkaloide aus *Catharanthus roseus* – wird mitunter als klassisches Beispiel ethnobotanisch inspirierter Forschung bezeichnet (vgl. Gu u. a. 2014: 912); für Fabricant und Farnsworth zählen die Substanzen hingegen zu den Arzneien, für deren Entwicklung ethnomedizinische Information keine Rolle gespielt hat (vgl. 2001: 71). Welche dieser konträren Positionen zutrifft, ist hier zweitrangig; maßgeblich ist die Mehrdeutigkeit der Beziehungen zwischen dem lokalen Gebrauch einer Pflanze und der therapeutischen Indikation eines Wirkstoffs. Implizit wird dies auch in dem oben genannten Artikel deutlich: Die AutorInnen erwähnen, dass *Catharanthus roseus* traditionell bei Diabetes verwendet wird und

zur anderen divergieren, ist banal, erschwert jedoch den Vergleich therapeutischer Interventionen. Für einen Überblick zu biomedizinischen Klassifikationssystemen und deren Eignung für die kulturübergreifende Erfassung lokaler Heilpraktiken siehe z. B. Staub u. a (2015).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

einige der daraus gewonnenen Alkaloide bei Kinderleukämie und Hodgkin-Lymphomen wirksam sind (vgl. Gu u. a. 2014: 912). Weshalb sie nichtsdestotrotz einen Kausalzusammenhang unterstellen, erläutern sie nicht. Die traditionellen Anwendungsgebiete anderer Spezies, die sie in einer Tabelle aufzählen, sind ebenfalls weit gefasst. Dies kann dazu führen, dass auch dann relevante Beziehungen nahezuliegen scheinen, wenn Forschungsprojekte bestenfalls indirekt inspiriert wurden (vgl. ebd.: 905).

Viele Pflanzen dienen in ethnomedizinischen Systemen tatsächlich zur Behandlung einer großen Bandbreite an Erkrankungen; direkt auf einen potenziellen Nutzen für spezifische biomedizinische Indikationen zu schließen, ist daher fragwürdig. Zudem werden in lokalen Heilpraktiken meist ganze Pflanzen bzw. Pflanzenteile verwendet. Aus Sicht der Naturstoffchemie sind in diesem Fall Substanzgemische für etwaige Wirkungen verantwortlich; Matrixeffekte verschiedener Inhaltsstoffe lassen sich nicht ausschließen (vgl. Leonti und Casu 2013: 7). Den MitarbeiterInnen, mit denen ich mich unterhielt, war dies bewusst. Traditionelle Medizin, so unterstrich der Leiter der Forschungsabteilung, sei „nicht nur rein wirkstoffbasiert"; stattdessen würden Zubereitungen aus ganzen Pflanzen eingesetzt oder gar Mischungen mehrerer Spezies (X1, 2.2.2012, P37). Ferner handle es sich um komplexe Heilungssysteme, in denen nicht allein die angewandten Pflanzen ausschlaggebend seien: Darüber hinaus würden durch Rituale gezielt Placebo-Effekte induziert, die durchaus therapeutisch relevant sein könnten (vgl. ebd.).

Abgesehen davon, ob ethnomedizinische Praktiken brauchbare Hinweise liefern *können*, stellt sich Firmen die Frage, inwiefern sie derartige Hinweise überhaupt nutzen *dürfen*. Ein Exkurs zur Regulierung des Zugangs zu Biomaterialien ist hier unabdingbar. Das in Abschnitt 2.6 vorgestellte Nagoya-Protokoll enthält nämlich auch vage Regeln, welche den Zugang zu ‚mit genetischen Ressourcen assoziiertem traditionellen Wissen' betreffen.[109] Diese Richtlinien und ihre Umsetzung sorgen bei den Konferenzen der Mitgliedsstaaten der CBD regelmäßig für heftigen Streit; zugleich bil-

109 Artikel 7 des Nagoya-Protokolls trägt die Überschrift „Access to Traditional Knowledge Associated with Genetic Resources", ist aber weit entfernt von rechtlich einforderbaren Normen, welche die Mitgliedsstaaten zu konkreten Schritten verpflichten: „In accordance with domestic law, each Party shall take measures, as appropriate, with the aim of ensuring that traditional knowledge associated with genetic resources that is held by indigenous and local communities is accessed with the prior and informed consent or approval and involvement of these indigenous and local communities, and that mutually agreed terms have been established" (Secretariat of the Convention on Biological Di-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

den sie den Hintergrund für Vorwürfe der Biopiraterie gegenüber Unternehmen, denen vorgehalten wird, die lokale Bevölkerung nicht in gebührendem Maße an Einkünften beteiligt oder nicht um Erlaubnis zum Gebrauch ihres Wissens gefragt zu haben (vgl. Dutfield 2014: 650f.; West 2012).[110] Freilich kann der Zugang zu Wissen nur auf diese Weise reguliert werden, wenn zwei Prämissen gelten: Dass sich Wissen klar umgrenzten Kollektiven zuordnen lässt, mit denen man verhandeln kann, und dass sich deren Wissensbestände voneinander unterscheiden. Beide Prämissen sind Korrelate eines statischen Modells kultureller Differenzen, welches impliziert, dass Kulturen sowie Gesellschaften an festen Orten verankert sind und sich kaum überlappen oder verändern (vgl. Gupta und Ferguson 1992). Zudem unterstellen sie, dass kulturelle Artefakte, Traditionen und Wissen als Eigentum zu betrachten sind; nur unter dieser Bedingung liegt nahe, der Aneignung durch Außenstehende mithilfe geistiger Eigentumsrechte oder ähnlicher rechtlicher Normen Grenzen zu setzen (vgl. Brown 1998). Die Position, dass traditionelles Wissen sich meist unter der Kontrolle eines einzigen abgrenzbaren Kollektivs befindet, ist Dutfield zufolge aber unhaltbar: Häufig seien ähnliche Kenntnisse unter weiten Teilen der Bevölkerung einer Region verbreitet, sofern sie nicht ohnehin über Veröffentlichungen zugänglich sind, was Verhandlungen gänzlich unnötig ma-

---

versity 2011b: 7). Artikel 12 empfiehlt Maßnahmen zur Umsetzung von Zugangs- und Konsultationsmechanismen, bleibt aber ebenso vage. Hinzu kommt, dass weder im Nagoya-Protokoll noch in der CBD definiert wird, was mit *traditional knowledge* gemeint ist. Unter *use of terms* wird der Begriff in keinem der Regelwerke genannt; Artikel 8 (j) der CBD bezieht sich lediglich tautologisch auf „knowledge, innovations and practices of indigenous and local communities embodying traditional lifestyles relevant for the conservation and sustainable use of biological diversity“ (Secretariat of the Convention on Biological Diversity 2011a: 8). Zur Regulierung des Zugangs zu traditionellem Wissen, deren rechtlichen, politischen, ökonomischen und ontologischen Hintergründen sowie einigen damit verbundenen Asymmetrien siehe u. a. Sunder (2007), Timmermans (2003) und McGonigle (2016).

110 Vor einigen Jahren war z. B. die Phytopharmaziefirma Schwabe in NGO-Kampagnen mit derartigen Vorwürfen konfrontiert: Der von Schwabe produzierte Hustensirup Umckaloabo ist ein Extrakt aus Wurzeln einer in Südafrika und Lesotho endemischen Pelargonienart, die dort als traditionelles Heilmittel angewandt wird. Daher wurden Patente von Schwabe – u. a. auf das Extraktionsverfahren – angefochten und der Vorwurf der Biopiraterie erhoben. Die ethnomedizinische Verwendung von *Pelargonium sidoides* ist freilich seit dem frühen 20. Jahrhundert in der internationalen Fachliteratur dokumentiert; das diesbezügliche Wissen ist seit Langem teils in der *public domain* (vgl. Morris 2016; Wynberg u. a. 2015: 567).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

che (vgl. 2014: 655f.). Es gilt: „You cannot ‚undisclose' what has been revealed" (ebd.). Verhält es sich umgekehrt, entspreche dies zwar eher den Prämissen der CBD, verhindere aber, dass es überhaupt zu Verhandlungen komme: Innerhalb einer Gruppe konsequent geheim gehaltenes Wissen sei für potenzielle Interessenten *de facto* unzugänglich (vgl. ebd.). Wenn es zutrifft, dass die Vorgaben der CBD für die Regulierung der Nutzung genetischer Ressourcen ungeeignet sind, gilt dies in Bezug auf traditionelles Wissen erst recht. Dutfield bekräftigt dies ausdrücklich; im Untertitel eines Beitrags spricht er von „‚Traditional knowledge', biodiversity, and the flawed ABS paradigm" (2018). Das Beispiel der Chemotherapeutika Vinblastin und Vincristin ist auch hier aufschlussreich (vgl. Dutfield 2014: 660): Die Pflanze, aus der die Wirkstoffe isoliert wurden, *Catharanthus roseus*, kommt ursprünglich aus Madagaskar, wächst inzwischen aber weltweit in den Tropen; in der Karibik schon so lange, dass sie von der lokalen Bevölkerung für eine einheimische Spezies gehalten wird. Die ForscherInnen von Eli Lilly, die Vincristin entwickelten, waren auf die Pflanze aufmerksam geworden, nachdem sie Artikel über ihren traditionellen Gebrauch auf den Philippinen gelesen hatten; im Fall von Vinblastin bezogen WissenschaftlerInnen der *University of Western Ontario* Biomaterial mitsamt ethnobotanischer Information von einer ländlichen Bevölkerungsgruppe aus Jamaika. In beiden Fällen kam die Pflanze vor Ort bei Diabetes zur Anwendung. Wie hilfreich der Beitrag ethnomedizinischer Kenntnisse war, worin er genau bestand und wem er ggf. zuzuschreiben wäre, liegt nicht auf der Hand, zumal die lokalen Heilpraktiken zum Teil bereits aus der Literatur bekannt waren. Dutfield schließt daraus Folgendes:

> [G]enetic resources and traditional knowledge that are in general circulation may no longer have traceable origins or else have known origins that may go back a long time, possibly centuries. The sources of the genetic resources and the knowledge may be completely different (ebd.).

Die Grenzen der Verbreitung wie auch der Herkunft von ethnomedizinischem Wissen und Biomaterialien können mithin verwischen. In anderen Fällen mögen die Ränder weniger diffus sein als bei *Catharanthus roseus*; der Grad der Verbreitung ähnlicher Kenntnisse über ethnische Gruppen und teils über Staatsgrenzen hinweg wird dennoch als hoch eingeschätzt (vgl. ebd.: 658). Ethnobiologische Bioprospektionsprojekte stehen daher oft vor einem „representational dilemma", wie Hayden im Titel ihres Artikels über ein derartiges Kollaborationsvorhaben und die damit verbundenen politischen und epistemologischen Asymmetrien hervorhebt (vgl.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

2005). Es überrascht nicht, dass viele Versuche, das traditionelle Wissen indigener Gemeinschaften zu dokumentieren und als Ausgangspunkt pharmazeutischer Forschung zu nutzen, im Streit endeten (vgl. Greene 2004; Nigh 2002; Rosenthal 2006). Nicht selten drehten sich die Konflikte um Fragen legitimer Repräsentation: Wer kann im Namen aller bzw. ausreichend vieler – was auch immer das heißt – Träger identischer oder ähnlicher Wissensbestände verhandeln und Zugang zu diesen gewähren? Wie lässt sich sicherstellen, dass eine etwaige Zustimmung allgemein anerkannt wird, wenn die Praktiken, um die es geht, in mehreren Gruppen verbreitet sind? Ein Rückblick auf ein im großen Maßstab angelegtes Pilotprojekt trägt nicht zufällig den Titel „Combining High Risk Science With Ambitious Social And Economic Goals“ (Rosenthal u. a. 1999). Der Titel spiegelt vor allem die Sichtweise der Industrie wider: Unabsehbare Risiken, wie sie Verhandlungen mit lokalen Bevölkerungsgruppen mit sich bringen, schrecken Firmen ab, zumindest dann, wenn mehr gefragt ist als die Beteiligung an einem Pilotprojekt. Ethnobiologische Informationen über publizierte Quellen oder Datenbanken zu erkunden, ist demgegenüber in rechtlicher Hinsicht weitgehend risikofrei.[111]

Welche Schlüsse das Unternehmen angesichts dessen zieht, liegt nahe: Sind Pflanzen schwer verfügbar oder gehen sie mit erhöhten Risiken, gleich welcher Art, einher, sinkt das Interesse rapide. Dies spricht klar gegen einen gezielten Rückgriff auf traditionelles Wissen. Folgerichtig verzichte das Unternehmen, wie der Leiter der Forschungsabteilung betonte, bewusst darauf, lokale Heilpraktiken zu erfassen, nicht zuletzt, um rechtlichen Problemen von vornherein aus dem Weg zu gehen (vgl. X1, 27.5.2011, P64). Zwar lässt sich nicht ausschließen, dass bei der Literatur- oder Datenbankrecherche ethnomedizinische Kenntnisse sozusagen als Beifang miterfasst werden. Sie werden aber, wenn überhaupt, nicht systematisch ausgewertet, sondern sporadisch und nebenbei; in erster Linie dann, wenn sie ohne übermäßigen Rechercheaufwand einsehbar sind und die Bestellung entsprechender Materialien keine Probleme bereitet. Dies gilt z. B. für einige Spezies, die in der – häufig zum Akronym TCM kondensierten – traditionellen chinesischen Medizin verwendet werden. De-

111 Ein Restrisiko für das öffentliche Ansehen von Firmen bleibt auch in diesem Fall, ob etwaige Vorwürfe berechtigt sind oder nicht. Die Intensität der Polemiken um das Thema Biopiraterie ist im Vergleich zu den großen NGO-Kampagnen der 1990-er und 2000-er Jahre zurückgegangen (vgl. Dutfield 2014: 653); doch weiterhin gilt: „To be branded a biopirate was damning indeed, as it still is“ (ebd.: 650).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ren Traditionsstatus weist einige Besonderheiten auf und ist keineswegs seit Jahrhunderten gefestigt (vgl. Zhan 2009). Für das Unternehmen ist ein anderer Aspekt maßgeblich: In der Literatur finde sich dazu eine Fülle an Information und über spezialisierte Lieferanten sei eine große Vielfalt an Pflanzenmaterial erhältlich; eine Möglichkeit, von der das Unternehmen gelegentlich Gebrauch mache (vgl. X1 & X9, 2.2.2012, P37). Priorität genießt ethnobotanische Information unter den Faktoren, welche bei der Beschaffung beachtet werden können, aber nicht, ganz im Gegenteil. Wird der Suche nach Pflanzen nur ein begrenztes Maß an Aufmerksamkeit oder, besser gesagt, Detailschärfe gewidmet, wäre es widersinnig, regelmäßig mit großem Aufwand ethnomedizinische Traditionen zu untersuchen und auf dieser Grundlage Biomaterialien auszuwählen. Ferner zählt nicht allein, *welche* Spezies ausgewählt werden: Es müssen *ausreichend viele* verschiedene Pflanzen sein, damit der Isolierungsprozess nie zum Stillstand kommt. Die zuständige Mitarbeiterin hat die Aufgabe, kontinuierlich eine gewisse Zahl an bislang nicht vorhandenen Pflanzen ausfindig zu machen (vgl. X9, 2.2.2012, P37). Traditionelle Heilpflanzen stehen dabei nicht im Vordergrund.

Doch unabhängig davon, welche Auswahlkriterien den Weg weisen: Sie geben lediglich einen Rahmen für die Suche vor, keine eindeutigen Richtlinien. Vorherige Erfahrungen, persönliche Vorlieben, Neugier und zufällige Funde beeinflussen ebenfalls, welche Pflanzen beschafft werden. Überraschende Ergebnisse bei einer Trennung können z. B. dazu führen, dass man nach Spezies oder Substanzklassen Ausschau hält, die man zunächst nicht im Blick hatte; im Laufe der Suche kann sich deren Richtung verschieben. Ein wichtiges Ziel ist es schließlich, die Sammlung zu diversifizieren und zu erweitern. Der Leiter der Forschungsabteilung erläuterte das Nebeneinander von gezielter Recherche und Zufallsmomenten wie folgt:

> X1: Wenn wir jetzt auf irgendwelche Pflanzen stoßen [und] [...] mehr durch Zufall feststellen: Da sind Substanzen drin, aus einer Substanzklasse, die haben wir bisher nicht vertreten, dann versuchen wir die natürlich auch zu besorgen.
> I: Und du sagst, mehr durch Zufall? Also, [...] du hörst das [irgendwie] in der Zeitung oder wird wirklich aktiv dann die Fachpresse [...] überflogen, um zu schauen, was denn so alles beschrieben wird oder in Mode ist?
> X1: Naja, nicht wirklich systematisch. Also es ist keine Mode in dem Sinne, sondern (..) es ist doch mehr Zufall. Wenn man zum Beispiel Strukturaufklärung macht und nach bestimmten Sachen sucht, und jetzt aber gar nicht das findet, was man wirklich sucht (lacht), wenn

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> man eine bestimmte Verbindung klären will, sondern zum Beispiel bei derselben Molmasse [auf] irgendwelche anderen Substanzklassen stößt, die man noch nie gesehen hat bisher. Und dann sucht man schon mal, was ist denn in dieser Pflanze noch bekannt? Und manchmal kommen dann solche Ideen schon auf (X1, 2.2.2012, P37).

Direkt im Anschluss unterhielt er sich mit der für die Beschaffung zuständigen Kollegin über das Zusammenspiel von erfahrungsgeleiteter Suche, Neugier und Zufallsfunden:

> X1: Also das war ein ganz typisches Beispiel letzte Woche oder diese Woche, mit, was war das? Das war eine Pflanze, eine essbare Pflanze (..) /
> X9: Eine *Pandanus*!
> X1: *Pandanus*, wo du gesagt hast, die ist süß. Das ist eine essbare Pflanze, naja, im weitesten Sinne essbare Pflanze, die hat eigentlich große, dekorative Blätter, und die wird auf den Buffets immer so als Hintergrund praktisch (lacht) genommen, und da hat [Vorname X9] halt gesagt, diese Pflanze ist als süß beschrieben.
> X9: Die heißen „süße Blätter“! [...] Und ich kuckte nach süßen Pflanzen, und dann habe [ich] gekuckt, was für Substanzen drinnen sind, weil wir haben eine Idee, in welchem Bereich wir für süße Substanzen uns bewegen. Und dann habe ich gesehen, dass Alkaloide drinnen sind! Alkaloide sind (..) /
> X1: Normalerweise nicht süß!
> X9: Normalerweise nicht süß, und dann habe ich [Vorname X1] gesagt: „Na, was machen wir damit?“, und er hat die Strukturen angekuckt und hat gesagt: „Toll, die sind sehr interessant, wir untersuchen die Pflanze“ (X1 & X9, 2.2.2012, P37)!

Besonders überrascht waren die beiden, als sie feststellten, dass die Pflanze in der firmeneigenen Sammlung vorrätig war, bei ihrer Trennung aber keines der in der Literatur beschriebenen Alkaloide isoliert worden war:

> X1: Die Alkaloidklasse haben wir bisher überhaupt nicht drin bei uns. Keine Ahnung, warum nicht! Die Pflanze liegt irgendwo im Keller schon bei uns (lacht)! [...] Und das Chromatogramm sieht nicht auf den ersten Blick so super aus, aber wenn man auf den zweiten Blick da nochmal genauer hinkuckt, dann sind da schon genau die Verbindungen drin. Und die [Pflanze] werden wir jetzt halt auch trennen, um die Substanzen zu isolieren [...]. In dem Zusammenhang werden wir dann

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> sicherlich auch noch probieren, ob das nicht vielleicht doch eine Ausnahme ist und wir das erste süße Alkaloid entdeckt haben!
> X9: Das glaube ich nicht, aber (lacht) /
> X1: Vielleicht schmeckt die ja doch süß. Glauben wir nicht, aber [...] vor dem Hintergrund / diese Substanzen wollen wir haben!
> I: Ach so, also ihr wisst bisher, das ist süß und es hat Alkaloide, und jetzt schaut ihr, ob das eventuell /
> X1: Vielleicht hängt das zusammen. Wir wissen noch nicht mal, ob die wirklich süß sind! Die Pflanzen heißen nur „süße Blätter". [...] Ich nehme an, das wird schon stimmen, aber vielleicht sind sie auch einfach nur süß, weil da Zucker drin [ist], und das würde uns dann halt nicht interessieren. [...] [U]ns interessieren eben Süßstoffe, die deutlich süßer sind als Zucker (ebd.).

Besonders klar zeigt sich das Changieren zwischen engen, vorab festgelegten Kriterien und ergebnisoffener, gleichsam von einem Zufallsfund zum nächsten tastender Suche an den Anweisungen, die das Unternehmen Lieferanten erteilt, wenn es breit gefächerte Sammlungen beauftragt. Derartige Sammelkampagnen haben seit Längerem nicht stattgefunden; mangels großer Aufträge aus der Pharmaindustrie, „wo wir Tausende von Naturstoffen isolieren sollen", habe es schlichtweg keinen Bedarf geben (X1, 2.2.2012, P37).[112] Zuvor, etwa bis Mitte der 2000-er Jahre, vergab das Unternehmen für knapp zehn Großprojekte Aufträge an Lieferanten. Es durchlief dabei einen Lernprozess, der die Spannung zwischen der Mobilisierung und der Zähmung von Zufällen widerspiegelt, wie sich mein Gesprächspartner erinnerte:

> X1: Wir haben es halt [anfangs] so gemacht mit vielen Kooperationspartnern, dass wir denen gesagt haben: „Sammelt uns alle Pflanzen, die ihr sammeln könnt, es ist völlig egal, was" (..). Irgendwann haben wir dann angefangen, ganz kleine Negativlisten zu machen. Also, wir haben halt festgestellt: Palmen enthalten normalerweise nichts, und

112 Klare Gründe dafür konnte mein Gesprächspartner nicht nennen: „Och (..), ist aus der Mode gekommen, sagen wir es mal so. [...] [D]ie Pharmaindustrie setzt da jetzt andere Schwerpunkte. [...] Das ist immer ein Auf und Ab" (X1, 2.2.2012, P37). Immerhin liefen „mit zwei Firmen mehr oder weniger ernsthafte Gespräche" (ebd.). Deren Erfolgsaussichten waren aber unklar: „Wobei, mit der einen Firma sprechen wir schon seit drei, vier Jahren über so ein Projekt (lacht)! [...] Naja, es zieht sich halt hin. [...] [D]ie wurde dann dummerweise wieder von einer anderen Firma gekauft und das verzögert das dann alles ein bisschen. Mal kucken, ob da was draus wird" (ebd.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> die Biodiversität von Palmen ist relativ groß, es gibt einen ganzen Haufen unterschiedliche Arten. Und bei Gräsern ist es ähnlich, die enthalten auch normalerweise nichts.
> I: Das heißt, man hat dann viel Ausschuss eigentlich, wenn man [so] sammeln lässt?
> X1: Man lässt sie sammeln und weiß eigentlich vorher schon: Die wollen wir gar nicht ankucken, da ist sowieso nichts drin, was uns interessiert. Und es gibt eben andere Pflanzenfamilien, *Compositae* ist ein typisches Beispiel, *Apocynaceae*, *Rubiaceae*, [...] da ist bekannt: In fast allen sind irgendwelche interessanten Substanzen drin. Und deshalb haben wir immer „so ein Mix“ gesagt bei den Sammlungen: 50 % der Pflanzen, die gesammelt werden, sollen halt aus den von uns genannten 50 interessantesten Pflanzenfamilien kommen, und der Rest kann irgendwoher kommen, aber die Zahl aus Gräsern und Palmen soll nicht über, naja, ein paar wenigen Pflanzen [liegen] (X1, 25.8.2011, P41).

Abgesehen von auf Erfahrungswerten basierenden Listen mit Ausschlusskriterien und präferierten Familien blieb die Auswahl weiterhin den Sammlern vor Ort überlassen – auch deshalb, weil im Voraus und ohne botanische Detailkenntnisse kaum absehbar ist, was überhaupt in ausreichender Menge gesammelt werden kann:

> X1: [Abgesehen davon] haben wir denen das völlig frei gelassen, was sie sammeln, und auch keine Vorgaben gemacht, weil das auch schwierig ist. Man könnte sich jetzt natürlich auch anhand von Literaturdaten bestimmte Pflanzen raussuchen. Ich kucke jetzt irgendwo rein und es gibt eine Datenbank, da sind alle Pflanzen von El Salvador aufgelistet, und da kreuze ich jetzt jede fünfte an. Ist natürlich totaler Blödsinn, weil ich nicht weiß, ob die vielleicht bloß 2cm groß ist und deshalb total schwierig zu sammeln (lacht), oder ob sie total selten ist, weiß ich einfach nicht. Das überlässt man den Leuten vor Ort, das ist viel, viel praktischer für alle, viel, viel billiger für uns (lacht), viel, viel ergiebiger (ebd.).[113]

113 Aus praktischen Gründen sind nicht alle Pflanzen gleichermaßen gut zu sammeln, wie auch in der Literatur betont wird: „The chief economic limitation to a random collecting methodology is its diminishing returns; only a small fraction of the plants in a defined area is available at a reasonable cost. The uncollectable species are either (1) rare, or (2) if common, then are not feasible to gather in quantity. For example, ladies slippers (*Cypripedium* spp.) are usually rare. An English daisy (*Bellis perennis* L.) is common in lawns and pastures, but

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Grobe Vorgaben, die Raum für Zufallsfunde lassen und einen flexiblen Umgang mit lokalen Gegebenheiten gestatten, gewährleisten zweierlei: Sammler werden im Feld nicht übermäßig eingeengt und ihren Auftraggebern wird vorab kein großer Rechercheaufwand abverlangt. Denn bei Breitbandsammlungen stehen *per definitionem* nicht spezifische Spezies im Vordergrund, sondern eine bunte Vielfalt; im Voraus präzise auszuwählen, wäre widersinnig. Zugleich achtete das Unternehmen darauf, Zufallsmomente nicht gänzlich unkontrolliert zum Tragen kommen zu lassen. Angesichts weit verbreiteter, für die Naturstoffchemie eher uninteressanter Pflanzenfamilien befürchtete es bei einer rein zufallsbasierten Auswahl zu viele unergiebige Proben. Gefragt waren also möglichst wenige Spezies aus einigen ausgeschlossenen Familien und dafür viele aus solchen, die als besonders attraktiv gelten – doch selbst diese sollten nicht 100 % ausmachen, sondern Raum für schlechthin unvorhersehbare Funde lassen. Die Hintergründe dieser Vorgehensweise beschrieb ein Mitarbeiter wie folgt: „[D]ieses *Random*-Sammeln haben wir nicht völlig zufällig gemacht, sondern haben da gewisse Vorgaben gemacht [...]. So haben wir versucht, das ein bisschen zu steuern“ (X1, 2.2.2012, P37).

Die Absicht, Zufallsfaktoren nicht zu viel und nicht zu wenig Spielraum zu geben, teilt das Unternehmen mit anderen Akteuren, die Pflanzen sammeln bzw. sammeln lassen, wie ein Blick in die botanische und phytochemische Literatur zeigt. Eine Übersichtsstudie unterscheidet so zwei grundlegende Prozeduren zur Auswahl von Pflanzen: Selektive Sammelprogramme beruhten auf einer vorab durchgeführten Analyse wissenschaftlicher Publikationen, während bei der zufallsbasierten Suche keinerlei spezifische Kriterien definiert würden. Beide Ansätze seien indes kaum in Reinform zu finden; insbesondere eine *uneingeschränk*t zufällige Auswahl – „a truly random approach in which one blindly collects everything encountered, without giving consideration even to the possibility of duplication“ – sei offenkundig unsinnig (Soejarto 1993: 98). Zumeist stehe weder im Voraus bis ins kleinste Detail fest, welche Spezies erwünscht sind, noch bleibe alles dem Zufall überlassen (vgl. ebd.). Zu ähnlichen Schlüssen kommt ein Rückblick auf die Sammlungen des US-amerikanischen *National Cancer Institute* (NCI) von 1960 bis 1982: „‚Random‘ collecting was not entirely random […]. It is broadly defined in this paper as sampling without a preconceived selection of species. This is not to imply that samples were obtained without thought“ (Spjut 1985: 267). Im Laufe der Zeit wur-

---

it has not been collected because apparently it is too small to be easily gathered in quantity“ (Spjut 1985: 275).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

den die Auswahlkriterien in diesem Fall gelockert, um keine interessanten Zufallsfunde zu verpassen; größtenteils beschränkte sich die Vorauswahl auf den Ausschluss bestimmter Taxa (vgl. ebd.). Welche Entfaltungsmöglichkeiten ihnen auch geboten werden: Zufälle spielen bei der Auswahl von Pflanzen für breit gefächerte Sammlungen eine doppelte, keinesfalls widerspruchsfreie Rolle. Einerseits ist es zu aufwendig und nicht zielführend, im Voraus konkrete Spezies zu benennen; ein hoher Durchsatz an Zufallsfunden, die durch grobe Kriterien in eine ungefähre Richtung gelenkt werden, erscheint als plausible Alternative. Andererseits erhöht eine gänzlich ungesteuerte Zufallsauswahl das Risiko, übermäßig viele uninteressante oder redundante Fundstücke anzuhäufen, z. B. Proben, die kaum neue Naturstoffe enthalten.

Eine ähnliche Spannung prägt die Beschaffung von Pflanzen im kleineren Maßstab, wenn auch weniger direkt. Da bei Lieferanten konkrete Spezies bestellt werden, kann man sich nicht wie bei Sammelaufträgen darauf verlassen, dass ein vage definierter Mix diverser taxonomischer Familien für den einen oder anderen unvorhergesehenen Fund sorgt. Es ist vielmehr zu vermuten, dass die meisten Bestellungen Spezies aus einer der oben genannten 50 „interessantesten“ Familien umfassen. Überraschungen Raum zu gewähren, fällt schwerer als bei großen Sammlungen, in die ein gewisses Maß an Zufallsstreuung von vornherein implementiert ist. Um auch bei der Bestellung von Pflanzen Zufälle zu mobilisieren, werden gleichwohl, wie oben erläutert, unerwartete Resultate als Inspiration für die weitere Suche genutzt; MitarbeiterInnen folgen, mal gezielt, mal durch Neugier geleitet, manchen der Spuren, die sich bei der Analyse von Proben ergeben. Der entscheidende Ansatzpunkt, um systematisch Zufallstreffer zu produzieren, besteht indes darin, abgesehen von Redundanten und wenigen ausgeschlossenen Substanzklassen schlichtweg *alle* Verbindungen aus den vorhandenen Materialien zu isolieren, wie auch immer diese ausgewählt wurden. Pflanzen werden nicht blindlings gesammelt oder bestellt; zugleich spielen Zufallsmomente auf jeden Fall eine Rolle, wenn Substanzen in Serie isoliert werden. Ist der Durchsatz hoch genug, so lautet die Prämisse, fallen zwangsläufig ausreichend neue Verbindungen an, darunter einige völlig neuartige.

Diese Prämisse ist in erster Linie dann relevant, wenn neue Naturstoffe die gefragten Ressourcen darstellen. Aus der Sicht von Pharmafirmen, deren Hauptinteresse Wirkstoffen für konkrete Indikationen gilt, verhält es sich anders. In dieser Lage brächte es massive Verzögerungen mit sich, ohne klare Vorauswahl Pflanzen sammeln zu lassen. Ein Artikel zu den Zukunftsperspektiven der Bioprospektion kommt diesbezüglich zu einem

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

klaren Urteil: „A random selection of plants or other organisms is likely to lead to more noise than signal and would be highly cost ineffective" (Ramesha u. a. 2011: 1527). Geht es um Naturstoffe, fällt dieser Einwand weniger ins Gewicht: Beinahe jede isolierte Verbindung wäre in diesem Fall ein Signal; unerwünschtes Rauschen riefen lediglich unreine Proben und redundante Substanzen hervor. Was als Signal betrachtet wird und was als Rauschen, hängt davon ab, in welcher Situation und zu welchem Zweck wonach gesucht wird. Insofern sich das Interesse von Pharmafirmen an Naturstoffen von demjenigen eines Substanzanbieters unterscheidet, kann für letzteren ein Signal sein, was für erstere bloßes Rauschen ist, dem durch *Screening*-Verfahren oder virtuelle Modellierung erst sinnvolle Muster abzugewinnen sind. Nur aus diesem Blickwinkel – bezogen auf Aktivitäten an spezifischen Targets oder andere eng umgrenzte Forschungsinteressen – lässt sich die Nutzung zufällig ausgewählter Spezies mit „shots in the dark" vergleichen, die mangels eines „*a priori* rationale" geringe Trefferchancen aufwiesen (ebd.: 1520). Die AutorInnen schlagen demgegenüber vor, Biomaterialien aufgrund rational hergeleiteter Hypothesen auszusuchen, also z. B. auf ökologische und evolutionäre Überlegungen, ethnobiologische Kenntnisse oder phylogenetische Korrelationen zu vertrauen (vgl. ebd.: 1521ff.). Bilden solche präzise spezifizierbaren Kriterien den Maßstab, ist es nicht unzutreffend, stärker zufallsbasierte Ansätze als ‚weniger wissenschaftlich' zu bezeichnen (vgl. ebd.: 1527). Doch übersehen die AutorInnen, dass selbst bei einer Zufallsauswahl mitnichten blind und frei von jeglicher Vorüberlegung gesammelt wird. Maßgeblich ist die Gewichtung zwischen Zufallsmomenten und Faktoren, welche diese einschränken oder lenken sollen – zwei Seiten eines Spektrums, nicht völlig gegensätzliche Aspekte. Das Wirken des Zufalls gänzlich ausschalten zu wollen, liefe einem der Hauptgründe für die Nutzung von Naturstoffen zuwider: Die Chance auf anders nicht generierbare Glückstreffer wäre damit aufgehoben.

Eine weitere Frage ist, wie und in welchem Maßstab unter Materialien, bei deren Auswahl der Zufall eine vergleichsweise bedeutende Rolle spielte, nach Glückstreffern gesucht wird. Der oben genannte Artikel beschäftigt sich damit nicht; manche seiner Folgerungen erscheinen daher unangemessen, wenn man sie auf Naturstoffbibliotheken bezieht, die spezialisierte Anbieter anlegen. Um ihr Argument gegen eine Zufallsauswahl von Biomaterialien zu bekräftigen, betonen die AutorInnen so: „With the low hanging fruits already plucked, serendipitous and occasional bursts of enlightenment are not among the best strategies to hope for in pursuit of high hanging fruits" (ebd.). Ihre Aussage verkennt indes einen entschei-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

denden Aspekt von Ansätzen, wie sie u. a. das Unternehmen verfolgt. Indem dieses möglichst viele Reinsubstanzen isoliert, strebt es schließlich an, „bursts of enlightenment“ nicht gelegentlich, sondern in Serie zu mobilisieren, im Vertrauen darauf, durch einen hohen Durchsatz die lückenhaften anfänglichen Wissensgrundlagen kompensieren zu können. Es handelt sich um eine in epistemologischer Hinsicht bescheidene, wissensarme Suchstrategie, um einen Ausdruck aufzugreifen, mit dem oben das Hochdurchsatz-*Screening* in Abgrenzung vom rationalen Wirkstoffdesign charakterisiert wurde. Bislang scheint dieser Ansatz hinreichend zuverlässig die erwünschten Ergebnisse zu liefern: Dem Unternehmen gelingt es, genügend neue Naturstoffe zu isolieren, ohne bei der Beschaffung von Pflanzen außerordentlich selektiv vorzugehen – ob dies an je nach Population, Sammlungszeitpunkt und Trennungsmethode fluktuierenden chemischen Profilen liegt oder daran, dass so viele Spezies noch nicht auf ihre Inhaltsstoffe untersucht worden sind. Solange dies der Fall ist, gibt es für das Unternehmen keinen Grund, die gegenwärtige Vorgehensweise zu verändern; allgemeine Debatten über optimale Auswahlkriterien, wie sie in der Literatur geführt werden, sind vor diesem Hintergrund nebensächlich und liefern bestenfalls punktuell Hinweise auf interessante Spezies oder taxonomische Gruppen.

Neuheit ist für Kunden indes nicht *per se* von Interesse; ginge es allein um die Anzahl neuer Substanzen, wären kombinatorische Syntheseverfahren ohnehin überlegen. Allerdings ist der chemische Raum dermaßen groß, dass mit neuen Verbindungen als solchen nicht viel gewonnen ist. Das Geschäftsmodell setzt eine weitere Annahme voraus: Diejenige, dass Naturstoffe privilegierte Substanzen sind, die zumindest auf irgendeine biologische Zielstruktur eine Wirkung ausüben (siehe Abschnitt 2.1.2). Die mit kritischer Absicht verwendete Metapher der Schüsse im Dunkeln lässt sich angesichts dessen präzisieren: Naturstoffe, die aus zuvor nicht getesteten Biomaterialien isoliert werden, gleichen durchaus Schüssen im Dunkeln – aber mit der Gewissheit, dass jede Kugel *irgendeine* Zielscheibe trifft. Die ungleich größere Herausforderung, ein *passendes* Ziel zu treffen und dort selektive und erwünschte Wirkungen hervorzurufen, besteht fort, liegt aber in der Frühphase der Wirkstoffentdeckung in weiter Ferne. Daher begnügt sich das Unternehmen mit einer Vielzahl mehr oder weniger zufällig isolierter Naturstoffe, deren Bandbreite durch die Auswahl bestimmter Biomaterialien grob gelenkt wird. Aus bloßem Zufall soll gerichteter Zufall werden. Werden Pflanzen bestellt, sind die Spielräume für die Entfaltung von Zufallsmomenten enger umgrenzt als bei Sammelaufträgen. Doch stets gilt: Zugleich mobilisierte wie auch gezähmte Zufälle die-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

nen als Garanten für Neuheit und überraschende Entdeckungen. Der ‚Kontingenzhunger' auf Neues wird durch einen hohen Durchsatz an Zufallsfunden gestillt. Die Spannungen, welche der gezielten Suche nach Neuem inhärent sind, werden so zu einem Bestandteil alltäglicher Routineverfahren.

3.5.2 „Dem Zufall eine Chance geben": Die Suche nach Naturstoffen als experimentelle Anordnung

Angesichts der obigen Überlegungen sollte klar sein, dass die Auswahl von Biomaterialien Überraschungen hinsichtlich der Naturstoffe, die anschließend isoliert werden können, keineswegs ausschließt. Mehr noch: Das Unternehmen setzt auf das paradoxe Vorhaben, so gezielt wie systematisch „dem Zufall eine Chance [zu] geben" (Ortmann 2013: 177). Die serielle Erschließung von Zufallsmomenten soll regelmäßig zu Neuem und gelegentlich zu singulären Glückstreffern führen. Forschungsverfahren, die darauf basieren, Zufallsfunde zu erkunden, erinnern an ein Verständnis von Experimentalsystemen als Anordnungen, die Überraschungen generieren sollen, wie es Rheinberger vertritt (vgl. 2006b: 33). Aufgrund ihrer rigiden Zielgerichtetheit unterscheiden sich Such- und Filterungsmethoden, die in der Pharmaforschung zur Anwendung kommen, indes von offeneren Experimentalsystemen im Sinne Rheinbergers (vgl. Ortmann 2013: 178f.). Für mein Fallbeispiel gilt dies nicht minder: Auf prozeduraler Ebene ist das Unternehmen vergleichsweise selektiv bezüglich der Bandbreite und Art der erhofften Überraschungsfunde. Dem Überhandnehmen von Zufällen sind Grenzen gesetzt, u. a. durch die Beschaffung spezifischer Pflanzen wie auch durch Trennungsverfahren, die nicht allen Inhaltsstoffen in gleichem Maße gerecht werden können. Der Gegensatz zu Rheinbergers Konzeption sticht ins Auge: Experimente dienen Rheinberger zufolge nicht so sehr zur „Überprüfung und bestenfalls zur Erteilung von Antworten, sondern insbesondere zur Materialisierung von Fragen" (2006: 25). Bei der Suche nach Naturstoffen hingegen steht von vornherein fest, worum es geht – darum, neue Substanzen zu finden. Sämtliche weiteren Fragen sind vor dem Hintergrund dieses Ziels zu sehen: Welche Spezies sind dafür geeignet? Wie lassen sich rasch nicht redundante Reinsubstanzen gewinnen? Wie zuverlässig ist der Prozess und wie könnte er optimiert werden? Gelingt es tatsächlich, die Mehrheit aller in ausreichender Konzentration enthaltenen Naturstoffe zu isolieren? Klare Antworten auf diese Fragen zu geben, fällt trotz ihres engen Zuschnitts schwer. Selbst der Leiter der For-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

schungsabteilung musste eingestehen, dass im Rahmen des Trennungsprozesses kaum zu überprüfen ist, wie gut dieser funktioniert; ein verlässlicher Vergleichsmaßstab, um zu ermessen, ob alles entdeckt wurde, was es zu finden gibt, existiert nicht (siehe Abschnitt 3.3.2).

Mit anderen Worten: Nimmt man mit Rheinberger an, dass Forschung als „grundlegende[r] Vorgang der modernen Wissenschaften“ sich „an den Grenzen zwischen dem Bekannten und dem Unbekannten“ entfaltet, wird in dem Unternehmen gewiss geforscht (ebd.: 22). Die Objekte der Forschung, von Rheinberger als „epistemische Dinge“ bezeichnet, behalten in diesem Fall freilich nur kurz ihre „irreduzibl[e] Verschwommenheit und Vagheit“ (ebd.: 27); der Rahmen, welcher sie in eine charakteristische Form presst, ist relativ starr. Die Dynamik zwischen „stabile Umgebungen“ sichernden „technische[n] Dingen“ und epistemischen Dingen ist im Vergleich zu den Konstellationen, die Rheinberger als typisch für Experimentalsysteme ansieht, zugunsten gleichbleibender Bedingungen verschoben (ebd.: 29). Vor allem die fixe Trennschärfe zeigt, dass der Prozess daraufhin optimiert ist, epistemische Objekte schnell kippen zu lassen – von vage analysierten Proben zu Substanzen, die hinreichend genau, doch keineswegs erschöpfend charakterisiert sind. Ihre Strukturformeln zu klären, muss genügen, während ihre Bioaktivität und andere Eigenschaften ausgeblendet bleiben. Die Isolierung von Naturstoffen bewegt sich gleichsam mit hoher Geschwindigkeit in festem Abstand an den Grenzen zwischen Bekanntem und Unbekanntem entlang, statt diese nach und zu verschieben. Wenn Differenzen für die Forschung konstitutiv sind (vgl. ebd.: 33f.), geht es hier darum, in Serie ausreichend, doch nicht zu viel Differenz zu generieren. In gewisser Hinsicht gilt dies für jegliche Forschung; ein Übermaß an Differenz führt zu nichts als Rauschen (vgl. ebd.). Die Toleranz für unabsehbare Differenzen ist in diesem Fall aber gering und auf spezifische, vorab festgelegte Spielarten von punktuell Unbekanntem beschränkt. In der Regel erzeugen Experimentalsysteme, folgt man Rheinberger, keine dermaßen „rigiden Ausrichtungen“ (ebd.: 39):

> Es ist ganz im Gegenteil das Kennzeichen produktiver Experimentalsysteme, daß ihre differentielle Reproduktion zu Ereignissen führt, die immer wieder größere Verschiebungen nach sich ziehen, die entweder innerhalb der Grenzen des Systems verbleiben oder auch über es hinausweisen können. In gewisser Hinsicht schreiten sie fort, indem sie beständig ihre eigene Perspektive dekonstruieren. Es gibt kein hinreichend komplexes Experimentalsystem, das seine Geschichte im voraus erzählen könnte (ebd.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Was sich wie ein Plädoyer für die – aus historiografischer Sicht evidente – unhintergehbare Offenheit experimentellen Arbeitens liest, mag für ein Unternehmen, dessen kommerzieller Erfolg von Forschungsresultaten anhängt, riskant klingen: Die angesprochenen „größeren Verschiebungen" können auf Kosten zuverlässiger Einkünfte gehen. In einigen Phasen der Arzneimittelforschung wird daher die Komplexität experimenteller Anordnungen so weit wie möglich reduziert und dafür auf Präzision und eine hohe Geschwindigkeit gesetzt. Als Beispiel kann das Hochdurchsatz-*Screening* dienen; Naturstoffe zu isolieren, ohne vorab Extrakte zu untersuchen, ist Ausdruck einer ähnlichen Grundhaltung. Fleck lässt solche starren Vorgehensweisen nicht als „Forschungsexperimente" im engeren Sinne gelten: „Wäre ein Forschungsexperiment klar, so wäre es überhaupt unnötig"; nur dann, wenn man die möglichen Ergebnisse schon im Voraus ungefähr kenne, sei es möglich, „ein Experiment klar zu gestalten, […] sonst kann man es nicht begrenzen und zielbewußt machen" (2006: 114). Seine Ausführungen scheinen aus heutiger Sicht fast in Anspielung auf explizit ‚zielbewusste' *Screening*-Verfahren oder die Naturstoffisolierung verfasst zu sein:

> Ist ein Gebiet schon so ausgearbeitet, daß die Schlußmöglichkeiten auf Existenz oder Nichtexistenz, eventuell auf quantitatives Feststellen begrenzt sind, so werden die Experimente immer klarer, sie sind aber nicht mehr selbständig, da sie vom *System früherer Experimente und Entscheidungen geschleppt werden* (ebd.).

Um solche Verkettungen für sich genommen wenig bemerkenswerter Experimente gruppierte Denkkollektive seien besonders stabil; die „realisierende Ausführung" dominiere in diesem Fall „über die schöpferische Stimmung, die auf ein gewisses diszipliniertes, gleichmäßiges, diskretes Niveau sinkt" (ebd.: 135f.). Darin besteht in der Operationslogik derartig organisierter Prozesse kein Manko, ganz im Gegenteil: Nur eine arbeitsteilige Ausführung von Test- oder Auswahlvorgängen ermöglicht einen hohen Durchsatz. Wäre für jedes aufzutrennende Biomaterial ein eigenständiges Forschungsexperiment im von Fleck skizzierten Sinne erforderlich, wäre es undenkbar, im industriellen Maßstab Wissen zu generieren.

Angesichts dessen ist es sinnvoll, die Isolierung von Naturstoffen nicht auf der Ebene jeder einzelnen Trennung, sondern in ihrer seriellen Verknüpfung als experimentelle Anordnung zu betrachten, also von vornherein im Plural gedacht. *Eine* neue Verbindung zu entdecken, ist nichts als ein Teilschritt eines größeren experimentellen Zusammenhangs, welcher darin besteht, eine ganze Sammlung anzulegen und zu erschließen. Was

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

separat gesehen ein eher banaler Zufallsfund ist, erhält in diesem Kontext einen veränderten epistemischen Status und ökonomischen Wert. Die im Vergleich zu typischen Experimentalsystemen rigide Ausrichtung wird vor diesem Hintergrund besser verständlich: Die Trennschärfe zu beschränken und auf Tests von Extrakten zu verzichten, liegt nahe, wenn ein hoher Durchsatz Priorität hat, nicht Einzelresultate. Zugleich werden die Entfaltungsmöglichkeiten von Zufallsmomenten vervielfältigt, indem diese seriell generiert werden. Welche Rolle Zufälle jeweils spielen, hilft, die Unterschiede zwischen Experimentalsystemen im Sinne Rheinbergers und der hier betrachteten Vorgehensweise zu beleuchten: Rheinberger sieht ForscherInnen vor allem als Bastler, die sich von den für das Technische zuständigen Ingenieuren abgrenzen lassen (vgl. 2006: 34). Viele der Praktiken, die MitarbeiterInnen des Unternehmens tagtäglich ausführen, verweisen auf ein anderes semantisches Feld – das Sammeln. Dies deuten zahlreiche Aussagen an, die von Tätigkeiten wie Suchen, Auswählen, Ordnen, Identifizieren oder Finden berichten und deren Resultate als „Entdeckungen“ oder „Treffer“ bezeichnen. Bei manchen Schritten bleibt nichts übrig als behutsames, tastendes und ergebnisoffenes Herumprobieren, mitunter gleichen die MitarbeiterInnen also Bastlern, z. B. dann, wenn es gilt es, Verfahren zu entwickeln oder zu optimieren; erst recht betrifft dies Forschungsprojekte an Wirkstoffen, in deren Rahmen die Bandbreite erwartbarer Überraschungen nicht abzusehen ist. Bei anderen Schritten, die wenig mehr als die routinierte Anwendung bestimmter, durchaus anspruchsvoller Verfahren umfassen, ähneln sie nach Rheinberger Ingenieuren. Als Voraussetzung und Ziel bleibt jedoch stets die Suche nach einer Vielzahl potenziell nützlicher Zufallsfunde im Vordergrund.

In Anbetracht der Abhängigkeit der Arzneimittelforschung von Zufällen und kontingenten Ereignissen überrascht es nicht, dass Ortmann den Begriff *Serendipity* – die Fähigkeit, glückliche Wendungen zu erkennen und zu nutzen – mit einem Zitat aus einer historiografischen Abhandlung zu Innovationen in der Medizin erläutert:

> ‚Serendipity‘ ist die Gabe, in sein Glück zu stolpern. […] *Serendipity* heißt, wie es Julius H. Comroe (1977) so treffend auf den Punkt gebracht hat, ‚to look for a needle in a haystack and get out with the farmer’s daughter‘. […] Man braucht Forscherglück – und, versteht

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

> sich, Scharfsinn, um sein Glück als Glück zu bemerken und derart bescherte Gelegenheiten wahrzunehmen (2013: 180).[114]

Die Suche nach neuen Naturstoffen ist in ähnlichem Maße auf Zufallsmomente angewiesen. Das Unternehmen bemüht sich gleichwohl darum, Forscherglück weitgehend von individuellem Scharfsinn zu entkoppeln und stattdessen in arbeitsteilige Routineverfahren zu überführen. Das Ziel ist, die Anzahl der Zufallsfunde zu steigern und dadurch die Gelegenheiten zu vervielfachen, einzelne Glückstreffer zu finden. Um nicht den Launen des Zufalls ausgeliefert zu sein, gilt es, nicht antizipierbare Überraschungen in Serie zu produzieren und so glücklichen Zufällen systematisch auf die Sprünge zu helfen.

3.6 *Fazit: Zum Verkauf ungetesteter Naturstoffe*

Das Geschäftsmodell – reine Naturstoffe zu isolieren und zum Verkauf anzubieten, ohne sie im Voraus auf ihre Bioaktivität zu testen – ist nur verständlich, wenn man bedenkt, was Firmen aus der Pharma- oder der Nahrungsmittelindustrie im Hochdurchsatz testen können bzw. zu testen bevorzugen. Dies prägt die Nachfrage der Kundschaft und damit den Ansatz des Unternehmens als spezialisierter Nischenanbieter. Umgekehrt gilt: Was für die üblichen Testmethoden ungeeignet ist oder Kunden aus anderweitigen Gründen als nachteilhaft erscheint, wird im Normalfall nicht gesucht bzw. im Fall eines Fundes nicht isoliert, z. B. Verbindungen, deren Masse einen bestimmten Schwellenwert überschreitet. Das Ziel, eine möglichst große Zahl an Naturstoffen zu gewinnen, hängt ebenso mit der Vorherrschaft des Hochdurchsatz-*Screening* zusammen. Zugleich bildet die Fokussierung auf Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur über die Orientierung an den Präferenzen der Kundschaft hinaus eine zentrale epis-

114 Das Zitat stammt von dem Physiologen Julius H. Comroe, dessen Buch mit dem Titel *Retrospectroscope: Insights Into Medical Discovery* mir nicht im Original vorlag. In einer zeitgenössischen Rezension findet sich eine abweichende Version von Comroes Definition, welche die Unwahrscheinlichkeit derartiger Glückstreffer noch stärker unterstreicht; wie das Zitat bei Ortmann ohne Angabe der Seitenzahl im Original: „[Comroe] incidentally accepts the following definition for serendipity: ‚Looking for a needle in a haystack but coming up with an ugly toad which the finder recognizes as the farmer's beautiful daughter and miraculously converts the toad to daughter'" (Virtue 1978: 633). Für eine theoretisch unterfütterte Typologie verschiedener Formen von Serendipität siehe Yaqub (2018).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

temologische und methodische Prämisse des Geschäftsmodells (siehe Abschnitt 3.3).

Nimmt man aus dieser Perspektive gleichzeitig die kombinatorische Chemie und den Ansatz des Unternehmens in den Blick, werden Parallelen erkennbar, die erlauben, einige der bislang thematisierten Aspekte zusammenzuführen. *Combichem* hat in den 1990-er Jahren dazu beigetragen, dass sich die Pharmaindustrie von der Naturstoffforschung herkömmlicher Ausprägung abwandte, weil diese sich – im Unterschied zur massenhaften Synthese neuer Verbindung – kaum in das damals neuartige Hochdurchsatz-*Screening* integrieren ließ (siehe Abschnitt 2.1). Doch spricht dies nicht für einen unüberbrückbaren Gegensatz zwischen der kombinatorischen Chemie und der Nutzung von Naturstoffen als solcher. Maßgeblich ist nicht allein, wie Substanzen hergestellt bzw. gewonnen werden, sondern auch, in welchem Maßstab dies geschieht und welche Spielräume sich daraus ergeben. Das Geschäftsmodell vereint in dieser Hinsicht Vor- wie auch Nachteile beider Vorgehensweisen in sich. Die geteilten Vorzüge liegen auf der Hand: In beiden Fällen werden Bibliotheken angelegt, die ausschließlich aus Reinsubstanzen mit definierter Molekülstruktur bestehen. Zugleich ist beiden Ansätzen der Nachteil gemeinsam, dass die möglichen Wirkungen der angebotenen Verbindungen unbekannt sind – im Unterschied zu Substanzen, die aus zuvor getesteten Extrakten gewonnen werden. Im Vergleich zu den Produkten der kombinatorischen Chemie sind isolierte Naturstoffe hingegen *per definitionem* biologisch relevant; sie üben allesamt zumindest an irgendeinem Zielmolekül eine Wirkung aus. Dafür sind sie aufgrund des langwierigen Trennungsprozesses teuer und können Verzögerungen verursachen, da sie bei Mehrbedarf nachisoliert bzw. erst geeignete Syntheseprotokolle entwickelt werden müssen, im Gegensatz zu kombinatorischen Bibliotheken, die sich rasch nachproduzieren lassen, da Synthesewege bereits etabliert sind. Mit kombinatorischen Synthesemethoden auf nichts als die Maximierung der Zahl verfügbarer Substanzen zu fokussieren, gilt inzwischen gleichwohl als gescheiterter Ansatz. Um einige zentrale Charakteristika des Geschäftsmodells herauszuarbeiten, ist dies aber nebensächlich. Ebenso wenig ist von Belang, dass sich *Combichem* und die Naturstoffforschung bezüglich ihrer Einbindung in die Organisationsstrukturen der Pharmaindustrie sowie der erforderlichen Kompetenzen klar unterscheiden. An dieser Stelle sind nicht offenkundige Ähnlichkeiten und Differenzen maßgeblich, sondern geteilte Logiken und Wissensgrundlagen, die bei der Isolierung bzw. bei der massenhaften Synthese von Substanzen zum Tragen kommen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Biomaterialien in ihre Einzelbestandteile aufzutrennen und diese ohne weitere Tests anzubieten, ähnelt diesbezüglich durchaus der kombinatorischen Chemie: Beide Ansätze beruhen auf der Prämisse, dass sich die Wirkstoffentdeckung nur in begrenztem Maße rational gestalten lässt. Ist im Voraus unklar, welche Moleküle therapeutisch relevante Wirkungen auslösen können, erscheint eine durch die Kombination weniger Einzelschritte beschleunigte Synthese bzw. eine kaum gefilterte Isolierung möglichst vieler Substanzen als plausible Alternative. Das Unternehmen verkauft Naturstoffe folgerichtig ohne Tests, mithin ‚blind', dafür aber in reiner, mit dem Hochdurchsatz-*Screening* kompatibler Form. Aus Sicht von Kunden lassen sich diese Substanzen fast so nutzen, als ob sie synthetischer Herkunft wären. Dies verweist auf eine weitere Parallele zwischen *Combichem* und Naturstoffsammlungen: In beiden Fällen werden Verbindungen isoliert bzw. synthetisiert, um vorerst lediglich in Bibliotheken aufgenommen zu werden. Anschließend stehen sie wie unzählige weitere Verbindungen für das *Screening* und als Ressourcen für Forschungsprojekte zur Verfügung. Bensaude-Vincents Ausführungen zum Grundprinzip der kombinatorischen Chemie lassen sich insofern – abgesehen von der abweichenden Herstellungsweise – auf Naturstoffbibliotheken übertragen:

> Once a route for synthesis has been selected and optimized, in a few steps and a few months thousands of compounds are synthesized with no other purpose than that of storage. The idea is to obtain a ‚library' of substances. Many of them […] prove useless when they are tested against proteins. However, they are stored since the library should contain molecules for every possible protein target, embracing the maximum diversity without redundancy (2007: 299).

Für das Unternehmen stehen ähnliche Zielsetzungen im Vordergrund, vor allem ein hoher *Output* an gebrauchsfertigen Substanzen, die für eine Verwendung bzw. einen Verkauf gelagert werden. Naturstoffe werden dabei stets im Plural gedacht: Bevor einzelne Wirkstoffe bearbeitet werden, bilden ganze Sammlungen wertvolle Ressourcen für die Pharmaforschung, nicht Einzelsubstanzen. Die Gesamtzahl der angebotenen Naturstoffe ist im Vergleich zur Größe kombinatorischer *libraries* verschwindend gering; dafür handelt es sich um eine spezielle Teilmenge von Verbindungen, die vor allem zur Diversifizierung von Bibliotheken durch komplex aufgebaute Moleküle dient, nicht zu deren quantitativem Ausbau. Das Stichwort „maximum diversity without redundancy" passt sogar besser zu Naturstoffsammlungen als zu kombinatorischen Bibliotheken.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Bensaude-Vincent wirft darüber hinaus die Frage auf, inwiefern rationale Überlegungen und intentionales Entwerfen die Gestaltung kombinatorischer *libraries* leiten:

> This represents „rational“ design because of the application of the rules of combinatorials and algorithms of selection. But it is no longer intentional. The combinatorial chemist is like the monkey randomly typing letters with the expectation that a verse of the *Iliad* will come out of these meaningless sequences of characters. It is assumed that all technological or medical questions will find an answer in a library of billions of structures designed by combining and recombining the letters provided by nature. […] Generating variability through combinations and recombinations and then selecting those variants that are useful is a blind and stupid process. The contrast with conventional chemical synthesis is striking. Because it involves creation without design, combinatorial chemistry is hardly an „art“ if we agree that all human arts are characterized by purposes or intentions (ebd.: 299ff.).[115]

Parallelen zum Geschäftsmodell des Unternehmens sind offenkundig: Bei der Isolierung sämtlicher nicht redundanter Naturstoffe sind spezifische Zwecke ebenfalls von marginaler Bedeutung. Intentionalität kommt allenfalls indirekt zum Tragen: Als allgemeines Motiv für die Strategie, konsequent auf in Serie mobilisierte Zufallsmomente zu vertrauen, oder im Zuge der Bemühung, den Zufall zu lenken, um bestimmte Substanzklassen zu gewinnen. Betrachtet man die kombinatorische Chemie aufgrund des Mangels an Intentionen nicht als Kunst bzw. Kunstfertigkeit, betrifft dies die Naturstoffisolierung erst recht; gilt es doch, eine große Diversität an Verbindungen zu *finden* – nicht, sie auf synthetischem Wege *herzustellen*. Zu welcherlei Praktiken metaphorische Bezüge naheliegen, wurde bereits angedeutet; es geht darum, zu suchen, zu sammeln und auszuwählen.

Zu ähnlichen Schlüssen kommt Roald Hoffmann, Träger des Nobelpreises für Chemie: Das Ziel der kombinatorischen Chemie sei es, Moleküle zu *entdecken*, während die chemische Synthese sonst auf die *Konstruktion*

115 Bensaude-Vincents Verständnis von rationalem Design weicht vom üblichen Gebrauch des Begriffs ab (siehe Abschnitt 2.4). Kombinatorische Synthesewege setzen selbstverständlich rationale Kenntnisse voraus, doch beziehen sich diese weniger auf Strukturen von Zielmolekülen oder modellierte Struktur-Funktions-Beziehungen – Überlegungen, die das rationale Design von Wirkstoffen meist leiten – als auf die Planung effizienter Massensynthesen von Molekülen in wenigen Schritten. Rationalität und Intentionalität lassen sich in der Chemie mithin auf verschiedene Art und Weise miteinander verknüpfen.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

von Molekülen ausgerichtet sei (vgl. 2001: 3337). Es gebe diverse Möglichkeiten, kombinatorische Synthesen zu planen und zu nutzen, auf jeden Fall sei es aber erforderlich, einzelne Treffer aus einer Vielzahl an Optionen herauszufiltern. Das – voll und ganz auf Naturstoffsammlungen übertragbare – Grundmotiv bleibe stets dasselbe: „But whatever one does, if the process is to work, one has to have many [molecules]" (ebd.). Hoffmanns Artikel, programmatisch mit „Not a Library" betitelt, erhebt angesichts dessen – ungeachtet seiner Bewunderung für den Einfallsreichtum, der für *Combichem* nötig sei – vehement Einspruch gegen die Bezeichnung von Sets kombinatorischer Syntheseprodukte als Bibliotheken: „It's about as far from a library as one can get in this world" (ebd.)! Wie Bensaude-Vincent bemüht er das Bild einer Zufallskombination von Buchstaben, die keinesfalls einer wohlgeordneten Bibliothek gleiche: „The set of all possible molecules or a finite subset thereof, even if we can ‚read' it chemically, is no more a library than the set of all books made of random letter arrangements" (ebd.).[116] Anschließend lässt Hoffmann Denker und Werke aus einigen Jahrtausenden der Kulturgeschichte Revue passieren, um den faszinierenden Charakter zufallsbasierter Kombinationsprozesse zu verdeutlichen – vom *Sefer Jetzirah*, über Ciceros *De Natura Deorum*, Ramon Llull, Athanasius Kircher und Gottfried Wilhelm Leibniz bis zu Jorge Luis Borges' Erzählung „La Biblioteca de Babel" („Die Bibliothek von Babel").

Borges' Kurzgeschichte kann helfen, einige Differenzen und Parallelen zwischen der kombinatorischen Chemie und der Naturstoffisolierung zu beleuchten. Sie handelt von einem Universum, das nichts als eine unendliche Bibliothek ist, deren Bände auf jeweils 410 Seiten alle möglichen Kombinationen von 25 orthografischen Zeichen enthalten: 22 Buchstaben, Komma, Punkt und Leerzeichen (vgl. Borges 1995: 91). Der Erzähler, ein Bibliothekar, durchstreift diese dystopische Welt auf der Suche nach Sinn;

116 Was Hoffmann mit einer Bibliothek assoziiert, verdeutlicht er mit einem emphatischen Bekenntnis zu Bibliotheken als Orten der Bildung und der Weisheit, bebildert mit einem Foto eines altehrwürdigen Lesesaals in der Bibliothek der Universität Salamanca: „Now these were *libraries* […]. They were filled with organized knowledge, with wisdom, with the salacious (to a boy), hidden under the librarian's desk. These true libraries were the work of men and women shaping laughter and tears, defeating entropy" (2001: 3337). Folgerichtig schlägt er für Sets durch *Combichem* synthetisierter Moleküle andere Begriffe vor: „Why the word ‚library' to describe a cleverly made assortment of molecules about to be interrogated in some way? Why not ‚warehouse', or ‚supermarket', or even ‚lottery'" (ebd.: 3339)? Weitere Vorschläge sind „pool", „pot-pourri" und „sortiment" (ebd.: 3339f.).

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

er berichtet von der Verzweiflung darüber, dass irgendwo in dieser Kakofonie aller zufälligen Kombinationen Antworten verborgen sein müssen, sowie von den Deutungen und Reaktionen, welche die Bibliothek im Laufe der Zeit erfahren bzw. hervorgerufen hat. Hoffmann liegt nicht falsch, wenn er diese Erzählung heranzieht, um neben dem Faszinationspotenzial von Kombinationsverfahren die Dilemmata von deren Anwendung in der Pharmaforschung zu illustrieren. Denn die umfassende Kombinatorik chemisch machbarer Reaktionen erzeugt zwangsläufig viel unbrauchbaren Ausschuss. Der sprichwörtliche Heuhaufen wird immer größer, was die Suche nach der Nadel erschwert – so sehr der Spielraum des Herstellbaren ohnehin begrenzt ist und nur Verbindungen produziert werden, deren physikochemische Eigenschaften einem Gebrauch als Wirkstoffe nicht entgegenstehen. Möglichst viele Naturstoffe zu isolieren, unterscheidet sich davon klar: Das utopische Ziel ist ebenso, sämtliche Substanzen zu gewinnen – doch in einem ungleich kleineren Pool an Möglichkeiten, in dem *alle* Optionen *irgendetwas* bewirken. Naturstoffe als Resultate natürlicher Evolutionsprozesse sind nicht unbedingt für spezifische Funktionen optimiert, können aufgrund ihrer Biosynthese durch Lebewesen aber zumindest an irgendwelche Biomoleküle binden, im Gegensatz zu vielen synthetischen Verbindungen (siehe Abschnitt 2.1).

Um ein Bild aufzugreifen, das Bensaude-Vincent verwendet: Der Ansatz des Unternehmens erinnert – im Unterschied zu *Combichem* – nicht an die Erwartung, dass unweigerlich irgendwann Verse aus der Ilias zustande kämen, wenn man Affen lange genug Buchstaben tippen ließe. Ein passenderes Bild sähe wie folgt aus: Unabhängig von ihren Aktivitäten Naturstoffe zu gewinnen, ähnelt der Bemühung, Sätze aus Büchern in allen möglichen Sprachen zusammenzutragen und daraus einen Katalog zu erstellen, aus dem Kunden Versatzstücke für eigene Werke kaufen können. Die Analogie trägt nur zum Teil, da es viel weniger Aufwand bereitet, Sätze aus Büchern zu kopieren als Substanzen aus Biomaterialien zu isolieren; für die genannte Dienstleistung fände sich wohl kein Käufer. Zudem sind bislang nicht beschriebene Naturstoffe seltener als zuvor nicht im selben Wortlaut verfasste Sätze. In anderer Hinsicht wird der Gegensatz zwischen kombinatorischen *libraries* und Naturstoffbibliotheken treffend widergespiegelt: Ein solcher Katalog enthielte mehr oder weniger zufällig gefundene Sätze, die in irgendeiner Sprache bereits geäußert wurden und daher potenziell verständlich sind – und dies, wohlgemerkt, ohne sich mit ihrer Semantik zu befassen. Um Begriffe aus der Naturstoffchemie zu nutzen: Die Sätze wären im Vergleich zu zufälligen Buchstabenkombinationen privilegiert oder prävalidiert. Die Verzweiflung des Bibliothekars aus Borges’ Erzäh-

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

lung wäre dadurch ein wenig gelindert. *Combichem* entspräche demgegenüber einer zufälligen Kombination von Buchstaben, die allenfalls durch deren Häufigkeit in einer grob umgrenzten Sprachfamilie oder die durchschnittliche Länge eines Satzes gelenkt würde.

Aus diesem Blickwinkel erscheint der Ansatz des Unternehmens als wohl durchdachte und naheliegende Vorgehensweise – was aber nichts daran ändert, dass der Verkauf ungetesteter Naturstoffe ein Nischenangebot ist, das in erster Linie dann gefragt ist, wenn großer Wert auf chemische Diversität gelegt wird. Trotz aller geschilderten Parallelen: Auch isolierte Reinsubstanzen, die *beinahe* so genutzt werden können, als ob sie synthetischer Herkunft wären, weisen einige für Naturstoffe typische Nachteile auf. Viele Pharmafirmen bevorzugen daher synthetisierte Verbindungen, die beim *Screening* garantiert keine Verzögerungen verursachen, und mischen ihren Bibliotheken nur gelegentlich Naturstoffe bei, zumal ihre historisch gewachsenen Sammlungen ohnehin zahlreiche Substanzen enthalten, die durch Naturstoffe inspiriert wurden oder Derivate natürlicher Grundstrukturen darstellen. Um im oben bemühten Bild zu bleiben: Prävalidierte Sätze mögen im Vergleich zu einer Zufallskombination von Buchstaben Vorzüge haben; um daraus Kunstwerke zu machen, liefern sie gleichwohl nicht mehr als erste, potenziell brauchbare Fragmente. Um zum erwünschten Ergebnis zu kommen, sind andere Faktoren mindestens ebenso wichtig. Da die meisten firmeninternen Naturstoffabteilungen in der Pharmaindustrie inzwischen geschlossen worden sind, bieten sich indes Chancen für spezialisierte Anbieter, die auf anderem Wege nicht generierbare, schlechthin nicht antizipierbare Zufallsfunde zugänglich machen – eine Nische, in der ungetestete Naturstoffe auf Nachfrage stoßen, sofern sie als Reinsubstanzen in standardisierten Formaten verfügbar sind.

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

https://doi.org/10.5771/9783748910220-195, am 12.10.2024, 08:52:04
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb