

4 Vom kleinen zum großen Molekül: Zugänge zur Chiralität in der pharmazeutischen Industrie

Erforschung, Entwicklung, Zulassung, Vermarktung, Kommunikation und Regulierung von industriell hergestellten pharmazeutischen Fertigarzneimitteln durchliefen seit den 1990er Jahren einen grundlegenden Wandel (Griesar und Thomas, 2017). Mit der sog. *Biotech Revolution* infolge des *Human Genome Projects* (HGP) und der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms versprachen sich weite Interessenskreise einen bahnbrechenden Fortschritt im molekularbiologischen Wissen über den menschlichen Körper sowie dessen Erkrankungen und Heilung (Nightingale und Martin, 2004). Durch die neuen verfügbaren Verfahren des *bio-engineering* hergestellte *biologics* bzw. Biologika wurden auch von der pharmazeutischen Industrie als vielversprechende Innovationen aufgegriffen und in die vielschichtigen Prozesse des *research & development* (R&D) integriert, was mit völlig neuen Modellvorstellungen und Ästhetiken des Molekularen einherging (Mittra, 2016a).

Als Reaktion auf die sog. Innovationskrise der pharmazeutischen Industrie in den frühen 1990er Jahren, folgte mit der Erforschung und Entwicklung neuartiger, komplexer biotechnologischer Therapeutika ein Paradigmenwechsel, der in diesem Kapitel mit der Transition vom kleinen zum großen Molekül umschrieben wird (Griesar, 2004a). Damit wird derjenige Trend beschrieben, nachdem neben klassischen chemischen Wirkstoffen, die i.d.R. auf Wirkstoffmolekülen mit geringer molekularer Masse beruhen, zunehmend komplexe Proteinmoleküle aus über 1000 Aminosäuren den Markt erobern (Mittra, 2016b). Diese werden nicht mehr als Wirkstoffpräparate mit den Methoden der organischen Chemie synthetisiert und industriell (massenhaft) in Tablettenform hergestellt, sondern als Injektionslösungen, die auf spezifische Patient/innen-Gruppen maßgeschneidert hergestellt sind. Sie werden in Mikroorganismen und Zellmodellen erzeugt und die Herstellung dieser großen Biomoleküle ist deutlich teurer als diejenige der kleinen, chemischen Moleküle (Schüler, 2015, S. 15ff.).

Mit der postulierten Transition vom kleinen zum großen Molekül ist allerdings keinesfalls gemeint, dass die Forschung an kleinen Molekülen obsolet geworden wäre. Der Wirkstoffsuche im *small molecule*-Bereich wird nach wie vor



Als Beispiel für ein sog. großes Molekül sei an dieser Stelle der monoklonale Antikörper Trastuzumab, ein biotechnologisches Krebsmedikament mit dem Handelsnamen Herceptin (Firma Roche) angeführt. Bei einer Summenformel von $C_{6470}H_{10012}N_{1726}O_{2013}S_{42}$ und einer molekularen Masse von ca. 146 k. Da ist die schematische Darstellung mit der klassischen Modellsprache der molekularen Struktur nicht mehr möglich. Für große Biomoleküle hat sich eine eigene Ästhetik des Modells etabliert, bei der makroskopische Strukturen als gebündelte, in ihrer Komplexität reduzierte Spiralen und Schlaufen dargestellt werden. Abbildung erstellt durch Andrew Ryzhkov mithilfe der PyMol-Software, creative commons-Lizenz CC-BY-SA-3.0.

viel Raum gewährt, zumal die Verfahren heutzutage durch die computergestützte Automatisierung als deutlich optimiert gelten (Barry, 2015). Gemeint ist mit der Transition vielmehr ein genereller Kulturwandel, der in der pharmazeutischen Produktentwicklung stattgefunden hat. Wie in der Folge ausführlich diskutiert wird, zeigt sich dieser Kulturwandel in mehreren, ineinander verwobenen Bereichen. Zunächst ist auf der Ebene der Organisationsstrukturen die Abspaltung der multinationalen chemischen von der pharmazeutischen Industrie zu nennen (Griesar, 2004a, S. 274). In einer Phase zahlreicher Fusionen, Abspaltungen, Neugründungen und Auslagerungen von Konzernen und ihrer Produktionssparten der 1990er Jahre – auch als *merger mania* bezeichnet – näherte sich die pharmazeutische Großindustrie der Biotechnologie und der Agrarindustrie an, während beinahe alle Großkonzerne ihre Verbindungen zu den Industriebereichen der Petrochemie, Basischemikalien und Polymer-Chemie fast vollständig lösten (ebd., S. 273).

Der narrative Fokus auf globale Versprechen wie Nahrungsmittel- und Gesundheitsversorgungen wurde in der Folge verstärkt an die biotechnologische

Ausrichtung geknüpft, während die chemische Seite aus den kommunikativen Strategien der Pharmaindustrie verschwand (Bieberbach, 2004, S. 240). Darüber hinaus unterliefen die Innovationsdispositive mit der Transition vom kleinen zum großen Molekül einen entscheidenden Wandel: Inter- und Transdisziplinarität, kritisches Denken und Translation wurden zum Gebot der Stunde erhoben und die Unternehmensstruktur implementiert (Mittra, 2016c, S. 90f.). Diese zentralen Aspekte der neuen, in der Folge der biotechnologischen Revolution in der pharmazeutischen Industrie dominant gewordenen Innovationsdispositive, basieren auf einer spezifischen narrativen Abgrenzungsfolie: der klassischen organischen Synthesechemie (Briken und Kurz, 2010, S. 119).

Wie insbesondere die qualitative Interviewstudie mit Akteur/innen den Feldes zeigt, wird der organischen Synthesechemie in diesem Kontext unterstellt, konservativ und innovationsfeindlich zu sein und sie dient dem neuen biotechnologischen Innovationsdispositiv als Abgrenzungsfolie, die auch in den Bemühungen um eine verbesserte Wahrnehmung seitens kritischer Öffentlichkeiten und politischer Agenden ins Feld geführt wird. Die Verheerungen an Mensch und Umwelt seitens der pharmazeutisch-chemischen Industrie können so auf ein externalisiertes Feld verlagert werden, indem die Narrative der gesellschaftlichen Chemophobie bedient werden (Schummer, 2017b). Der pharmazeutischen Industrie gelingt es, durch den Fokus auf die allgemein positive Konnotation der Bio-Vorsilbe und demjenigen auf biologische Wirkstoffe in der Kommunikationsstrategie, ihr Bild in der Öffentlichkeit zu positivieren (ebd.). Die Abgrenzung von der verkrusteten bzw. eingerosteten Forschung und Entwicklung (F&E) und als wenig innovativ gebrandmarkten *small molecule*-Forschung erfolgt darüber hinaus über Arzneimittelzulassung, -regulierung, -vermarktung und -monitoring zumal die Entwicklung von hochmolekularen Biologika sowohl Rechtssprechung als auch die Gesundheitsbehörden vor enorme Herausforderungen stellen, ihre etablierten Prozesse auf diese Stoffe und ihre komplexe Wirkungsweise anzupassen (Mittra, 2016a, S. 44).

Vertreter/innen der *Science and Technology Studies* haben sich in der Vergangenheit intensiv mit der *Biotech Revolution*¹ im pharmazeutischen R&D beschäftigt und es wurde ein erheblicher Teil des Forschungsstandes im Bereich Innovationsforschung, Bioökonomie, Biopolitik bzw. Medikalisierung und der Hybridisierung wissenschaftlicher Felder im Zuge der Molekularisierung der Lebenswissenschaften durch diesen Gegenstand informiert (Birch, 2017). Dieses Kapitel knüpft an diese Befunde an und stellt die Frage nach den Folgen, die sich für die Felder

1 Es gilt darauf hinzuweisen, dass die sog. biotechnologische Revolution in der Chemiegeschichte als Mythos gilt, der häufig als positiver Selbstläuferprozess an objektiven Entdeckungen inszeniert wird. Es handelt sich vielmehr um ein politisch, ökonomisch wie medial bewusst erschaffenes „*public image*“ (Morris, 2001b, S. 201).

der Chemie aus diesen Hybridisierungen ergeben haben. Welche Folgen hatten diese neuen Innovationsdispositive, die hybride, transdisziplinäre, problemzentrierte Forschung bevorzugten und etablierte Systemwissenschaften wie die organische Synthesechemie gar als Abgrenzungsfolie inszenierten? Der Schwerpunkt liegt auch hier auf der Grenzarbeit der chemischen Felder vor dem Hintergrund lebenswissenschaftlicher Zugriffe auf die molekulare Welt, die zunehmend das Bild der molekularen Welt prägen und chemische Perspektiven als beschränkt erscheinen lassen.

Auch wenn die Chiralität in der biotechnologisch orientierten Wirkstoffforschung omnipräsent ist, verwenden Vertreter/innen der in diesem Zusammenhang neu entstandenen biotechnologischen Disziplinen den Begriff kaum, da diese molekulare Eigenschaft fest der organischen Chemie zugerechnet und mit kleinen molekularen Strukturen assoziiert wird (obwohl auch grosse Moleküle über etliche Asymmetrizentren verfügen können). In diesem Sachverhalt spiegeln sich grundlegende Tendenzen des Verhältnisses von organischer Synthesechemie und neueren hybriden *Life Sciences* wieder, die zwar nach wie vor gleichermaßen an der pharmazeutischen Wirkstoffforschung beteiligt sind, allerdings zunehmend zueinander in ein Konkurrenzverhältnis treten (Simon, 2012). Es zeigt sich, dass gemessen an den gegenwärtigen Innovationsdispositiven der pharmazeutischen Industrie die etablierte Systemwissenschaft der organischen Chemie zunehmend unter Druck gerät und gar als Abgrenzungsfolie für ein altmodisches, überholtes und wenig erfolgreiches Innovationsparadigma inszeniert wird. Damit zeigt sich in diesem Bereich ein Trend, der sich in der weiter gefassten Landschaft hybrider, postdisziplinärer und gegenstandsbezogener *Technosciences* niederschlägt: Scheinbar universelle Größen der Natur werden mit veralteten, monodisziplinären Epistemologien assoziiert und sie werden der allgemeinen Erkenntnisproduktion entzogen. Die Chemie verliert an dieser Stelle ein angestammtes Terrain, in der ein legitimations- und identitätsstiftender Teil chemischer Forschung über lange Zeit dominant war.

Für die Untersuchung disziplinärer Grenzziehungs- und Differenzierungsprozesse bietet das Feld der Pharmaindustrie ein paradigmatisches Beispiel für das Studium von Re-Konfigurationen wissenschaftlicher Felder angesichts gegenwärtiger Hybridisierungsprozesse. Die Pharmazie steht für eine Wissenskultur, die seit ihrer Entstehung interdisziplinär, hybrid und problembezogen ausgerichtet war (Merz und Schumacher, 2004a, S. 151). Die Pharmazie gilt nicht als klassische Disziplin, die sich durch gemeinsam geteilte Theorien, Fragestellungen, Betrachtungsebenen oder Methoden vereinigt sieht, sondern bewegte sich bereits zur Zeit ihrer akademischen Etablierung in einem Spannungsfeld zwischen Chemie und Medizin (ebd., S. 160). Wie in Kapitel 5.1 ausführlich diskutiert wird, befanden sich diese beiden Felder seit den Autonomiebestrebungen der Chemie als wissenschaftliche Disziplin im 18. und 19. Jahrhundert in einem konfliktreichen

Abgrenzungsverhältnis (Folkers, 2011, S. 201). Die Pharmazie bewahrte sich ihre Offenheit gegenüber den beiden Nachbardisziplinen, sodass sie selbst nie eine disziplinäre Autonomie erlangte und stets ein Konglomerat medizinischer, botanischer, chemischer und später auch biotechnologischer Inhalte, Theorien, Methoden, Präideen bezüglich der molekularen Welt sowie Menschen-, Körper- und Krankheitsbilder in sich vereinte (ebd.). Die Pharmazie blieb in dieser Rolle jedoch niemals passiv: Insbesondere durch die Macht ihrer Industriezweige schaffte sie in Form mächtiger Innovationsdispositive Tatsachen, denen sich die Nachbarfelder nicht entziehen konnten und diese nachhaltig beeinflussten. So zeigt sich derzeit, wie hybride, biotechnologische Epistemiken diejenigen der Chemie aus diesem Feld verdrängen.

4.1 Die Transformation der chemisch-pharmazeutischen Industrie

Die pharmazeutische Industrie als primärer Hort der Arzneimittelforschung, -entwicklung und -produktion präsentiert sich gegenwärtig als global vernetzte, vielschichtige Landschaft heterogener Akteur/innen wie multinationalen Großkonzernen, kleineren oder größeren Einzelbetrieben und *Start-ups* mit akademischen, öffentlichen und privaten Kooperationspartner/innen. Forschung, Entwicklung, Zulassung, Produktion, Handel, Vertrieb, Dispension, Beratung, Anwendung und Kontrolle pharmazeutischer Produkte finden somit in räumlich dezentralen und globalen Kontexten statt (Henkel, 2010). Wissenschaft, Technologie und Industrie sind in dieser *science based industry* untrennbar miteinander verwoben und wissenschaftlicher Wissenszuwachs gilt als Grundlage technischer Innovation und damit wirtschaftlichen Erfolgs (Cooper, 2012, S. 110). Insbesondere in frühindustrialisierten Staaten wie den USA, der Schweiz, Deutschland, Kanada, Japan, Frankreich und Großbritannien stellt die pharmazeutische Industrie einen zentralen Wirtschaftsfaktor dar, der neben dem Einsatz im nationalen Gesundheitssystem auf den Exporten untereinander, aber auch zunehmend in die wachsenden Märkte der sog. BRIC-Staaten (Brasilien, Russland, Indien, China) beruht (Interpharma, 2019, S. 42). Mit einem globalen Umsatzvolumen von 1.054,7 Milliarden US-Dollar im Jahre 2018 zählt die pharmazeutische Industrie neben Fahrzeugbau, Informationstechnologie, Elektronik und chemischer Industrie global zu den umsatzstärksten Branchen überhaupt (ebd., S. 39). Die pharmazeutische Industrie passt sich mit ihren Selbstbeschreibungen, Umsatz- und Marktanalysen einem neoliberal-kapitalistischen Duktus an und fügt sich mit ihren Versprechen nach kollektivem Wohlstand, Fortschritt und lokaler Arbeitsplatzsicherheit nahtlos in das hegemoniale wirtschaftspolitische Wachstumsparadigma ein (Schmelzer, 2016):

Pharmaceutical innovation is behind some of the greatest achievements in modern medicine. Today people live longer and healthier lives than previous generations. Medical advances allow people to enjoy a better quality of life and increase their productivity, contributing to the overall prosperity of society. Pharmaceutical innovation also creates jobs, spurs technology, and represents an important source of income. Unfortunately, not everyone has yet fully benefited from these medical advances. Poverty and great wealth inequality between and within countries mean that many do not have access to even the simplest healthcare interventions. Addressing these issues is a complex challenge that requires long-term commitment from government, civil society, and the private sector (IFPMA, 2017, S. 123).

In öffentlichen Berichten wie diesem, die von den *Public Relations*-Agenturen zahlreicher Branchenvertretungen und Betrieben herausgegeben werden², sind dabei insbesondere die seit Jahrzehnten stetig wachsenden Umsätze, Märkte, Wertschöpfungsniveaus, Beitrag zum Bruttosozialprodukt, Anzahl von Arbeitsplätzen, Höhe von Gehältern und Innovationsbilanzen hervorgehoben (Lüönd, 2008, S. 13). In der Selbstrepräsentation der Unternehmen überwiegt in diesem Sinne ein volks- wie betriebswirtschaftsbezogener Duktus. Lokale Standorte multinationaler Pharmakonzerne wie Sanofi, GlaxoSmithKline, Roche, Pfizer, Novartis oder Johnson & Johnson, die jeweils zwischen 38,9 und 51,8 Milliarden US-Dollar jährlichen Umsatzes erzielen (Interpharma, 2019, S. 39), werden auf der lokalen Ebene als großzügige und attraktive Arbeitgeberinnen kommuniziert, die auf der globalen Ebene unverzichtbare Produkte generieren und zum Wissenszuwachs im biomedizinischen Bereich beitragen. Betont werden zudem die hohen Ausgaben im Bereich der langwierigen und risikoreichen F&E. Das Streben nach Innovationen, sprich: patentierbaren und kommerziell erfolgversprechenden Fertigarzneimitteln, stellt den primären Antrieb dar (Cooper, 2012, S. 110). Als chemische und biotechnologische Wissenschaft, die ihre Produkte im Gesundheitsbereich gewinnorientiert vertreibt, eröffnen sich in der Betrachtung des Feldes zahlreiche ökonomische, rechtliche, politische, historische, soziale und kulturelle Perspektiven. Arzneimittelmärkte, Handels- und Vertriebswege, Preisgestaltung und -kontrolle, Patentschutz, klinische Studien der Zulassung, die Rolle verschiedener Personengruppen und Expertisen, Zugang zu Arzneimitteln sowie deren Wirksamkeit und Schädlichkeit sind mit politischen Spannungen aufgeladen wie bei kaum einer anderen *science based industry* (Henkel, 2011, S. 140).

Die pharmazeutische Industrie lebt von patentier- und vermarktbaren Innovationen, weswegen sich die Innovationsdispositive dieser Branche von denen

2 Siehe zur aktuellen globalen Lage sowie exemplarisch zu Deutschland und der Schweiz folgende Auswahl: (Diel, 2019; efpi, 2018; IFPMA, 2017; Interpharma, 2019; vfa, 2018).

anderer Wirtschafts- und Industriezweige deutlich unterscheiden. Darüber hinaus wird das innovationsbezogene Spannungsfeld der *Triple Helix* in der engen Verflochtenheit von öffentlichen, akademischen und industriellen Akteur/innen deutlich (Mittra, 2016a). Bevor allerdings die tiefergehenden Analysen zu den Innovationsdispositiven der pharmazeutischen Industrie und deren Rolle in der Grenzarbeit der chemischen Felder in Abschnitt 4.2 eingegangen wird, folgt ein historischer Überblick zu den dreien in der Pharmaziegeschichte kanonisierten Phasen der Arzneimittelentwicklung, und ihrer Innovationsdispositive, die die *Boundary Work* zwischen chemischen und lebenswissenschaftlichen Feldern in ihrer Genealogie widerspiegeln. Die historische Betrachtung zeigt, dass die Entstehung des modernen Fertigarzneimittels und der pharmazeutischen Industrie eine Geschichte der Abgrenzung war. Die chemische bzw. biochemische stoffliche Seite des medizinischen Heilens wird mit dem Konzept des *Pharmakons* umschrieben, in dem sich die zahlreichen und vielschichtigen Paradigmenwechsel der Pharmazie- und Medizingeschichte von dem jeweiligen historischen und gesellschaftlichen Hintergrund besonders deutlich abzeichnen (Henkel, 2010, S. 131).

Die stoffliche Seite der Medizin ist seit den ersten heilkundlichen Schriften verschiedener Kulturen ausführlich belegt (Weyer, 2018a, S. 149, 161, 184): Pflanzenteilen, Minerale, tierischen (und menschlichen) Produkten wurden und werden in der physischen Anwendung spezifische Wirkungsweisen zugesprochen und seit dem Altertum in sog. Pharmakopöen bzw. Arzneibüchern und medizinischen Rezeptsammlungen katalogisiert (ebd., S. 443). In Laboratorien, Küchen und Werkstätten verarbeitete Produkte auf der Grundlage dieser Naturstoffe werden seit der griechischen Antike als *Pharmaka* bezeichnet, sofern diese in erster Linie einem heilkundlichen Zweck dienen³ und auf einer materiellen Darreichungsform (etwa als Salbe, Tinktur, Aufguss, Pille oder Kompresse) beruhen, was sie von anderen heilkundlichen Praktiken wie Diäthalten, Wunden verbinden oder Massagen abgrenzt (Henkel, 2010, S. 131). Das abstrakte Verhältnis zwischen einem Stoff und seiner Wirkung grenzt das Pharmakon analytisch von alltäglichen Gegenständen, wie etwa Lebensmitteln ab, denn der Verwendungszweck erschließt sich nicht direkt aus dem Objekt selbst (ebd., S. 129). Anfang des 16. Jahrhunderts erfolgte in den frühen Apotheken ein weiterer Abstraktionsschritt des Pharmakons in der semantischen Unterscheidung zwischen Material und Wirkstoff (Hen-

3 Der aus dem Altgriechischen stammende Begriff des Pharmakons bezieht sich in seiner ursprünglichen Bedeutung auf magische, giftige und heilkräftige Stoffe gleichermaßen (Henkel, 2010, S. 130). Die Zuspitzung des Begriffs auf den medizinischen Kontext lässt sich mit den frühen Pharmakopöen der Antike nachweisen. Damit wurden Heilmittel zunehmend aus einem theurgisch-spirituellen Wirkungsbereich von Priester/innen und Zauberer/innen gelöst und die soziale Rolle der Ärztin bzw. des Arztes bildete sich heraus (ebd., S. 132).

kel, 2011, S. 104). So wurde zunehmend davon ausgegangen, dass nicht etwa ein Stück Weidenrinde selbst, sondern ein darin enthaltener Stoff die Heilwirkung verursachen müsse. Im Sinne der *extractive heuristics* wurden in den Werkstätten der Apotheken aus Rohprodukten bestimmte Wirkstoffe herausgelöst und in konzentrierter Form über die Apothekenoffizin vertrieben (Mittra, 2016a, S. 31ff.). In diesem Zusammenhang bildeten sich Apothekerberuf und Apotheke als Orte der Arzneimittelproduktion in Abgrenzung zu Arzt- und anderen Gesundheitsberufen (wie Bader, Drogist und Chirurg sowie der Krankenpflege heraus), die im feudalen Gildewesen als Privileg der Apotheken verankert und reguliert wurden (Henkel, 2011, S. 118).

Mit dieser Abstraktion und Ausdifferenzierung setzte sich im 18. und 19. Jahrhundert ein chemisch-naturwissenschaftliches Verständnis der pharmakonbasierten Krankheitsintervention durch, das von Zusammenhängen zwischen chemischer Wirkung eines Stoffs und einem biologischen Organismus ausging (Merz und Schumacher, 2004a, S. 161). Wie in Abschnitt 2.1 deutlich wurde, entwickelte sich die akademische Chemie u.a. aus der Naturstoff-Heilkunde der Medizin heraus. Die Heuristik der organischen Synthesechemie löste historisch die *extractive heuristics* des Apotheken-Zeitalters ab und beschäftigte sich mit dem abstrahierten, unsichtbaren *Innenleben* von Stoffen, die es ihnen im Laboratorium unter dem Einsatz von Kristallisation, Destillation und Aufreinigung zu entlocken galt (Mittra, 2016a, S. 29ff.). Auf diese Weise ließen sich Wirkstoffe zuverlässiger dosieren und stellten geringere Risiken für Patient/innen dar als Naturprodukte, die Wirkstoffe in abweichender Konzentration enthalten können. Darüber hinaus ließ sich zunehmend auch die Wirksamkeit mit naturwissenschaftlichen Methoden belegen, was eine optimierte Qualitätssicherung und -Kontrolle ermöglichte (ebd.).

Die Vermarktung der Wirkstoff-Extrakte erfolgte nach wie vor über Apotheken, allerdings wuchs der Produktionsmaßstab im 19. Jahrhundert deutlich an (Henkel, 2010, S. 134). Die ebenfalls im Aufkommen begriffene chemische Industrie, die in der Produktion wenig Unterschiede machte zwischen Farben, Düngemitteln, Treibstoffen oder Basischemikalien für die Schwerindustrie, griff aufgrund ihrer akademischen Vernetzung und bereits vorhandenen Laboranlagen diese neue Produktionssparte auf. Damit kam das originalverpackte Fertig-arzneimittel im Sinne des chemisch-wissenschaftlich erzeugten Chemiatrikums auf, das als Markenprodukt vertrieben wurde (ebd.). Die Synthesemethoden der Chemie avancierten in diesem Zusammenhang zum hegemonialen Forschungsmodell der Arzneimittelentwicklung und ihrer Innovationsmodelle (Briken und Kurz, 2010, S. 118). Synthetische Alkaloide wie das Chinin zählen zu den ersten Fertig-arzneimitteln, die einen Massenmarkt bedienten. Als Darreichungsform ersetzte die (in der technischen Produktion deutlich anspruchsvollere) Tablette die vornehmlich flüssigen Präparate früherer Zeiten (Henkel, 2011, S. 222). Dieses

Tabletten-Pharmakon basierte i.d.R. auf einem einzigen Wirkstoff, der pharmakologisch geprüft und patentiert wurde (ebd., S. 123). 1880 wurde erstmals im deutschen Arzneibuch zwischen apothekengefertigten und industriell erzeugten Pharmazeutika, den sog. Industrie-Spezialitäten, unterschieden (ebd., S. 112).

Bis in die 1940er Jahre setzte sich aufgrund der deutlich geringeren Produktionskosten die industriell gefertigte Tablette gegen das Apotheken-Präparat⁴ durch. Die Produktionswerke der Chemieindustrie integrierten darüber hinaus zunehmend die pharmazeutische und pharmakologische Wirkstoffforschung und Produktentwicklung in firmeneigene Laboratorien, sodass die sog. pharmazeutisch-chemische Industrie entstand (Griesar, 2004a, S. 271). Organische Chemiker/innen hatten sich, wie in Abschnitt 2.1 deutlich wird, bereits im Bereich der Teerfarben als erfolgreich erwiesen, indem sie für einen konstanten, in finanziellen Erfolg übersetzbaren, Innovationsfluss an neuartigen, patentierbaren Molekülen im Betrieb sorgten (ebd., S. 235). Als Vorbild dienten dabei die Erfahrungen mit der organischen Synthesechemie und ihrer strukturchemischen Reißbrettmethode in der rationalen Planung und Synthese von Stoffen, bei der stereochemische Aspekte wie Chiralität eine enorme Rolle spielten (vgl. Abschnitt 2.2). Die Heuristik der organischen Synthesechemie löste in der Folge das Paradigma der extrahierten Naturstoffe ab, die Wirkstoff-Chemie lieferte deutlich potentere und in der industriellen Herstellung weniger aufwendige Produkte (Bieberbach, 2004, S. 236). Auf kleinen molekularen Strukturverbindungen beruhende, synthetische Wirkstoffe ließen sich über ihren Syntheseweg deutlich leichter patentieren (und über die Geheimhaltung der Synthesetechnik leichter vor illegaler Nachahmung schützen), als etwa in Pflanzenteilen universell vorhandene Naturstoffe, die sich in jeder beliebigen Apotheke herauslösen lassen (ebd., S. 238).⁵

Bis in die 1960er Jahre etablierte sich die pharmazeutische als Teilgebiet der chemischen Industrie und wuchs auch dank umfangreicher privater wie öffentlicher Investitionen zu einer globalen Milliardenbranche an. Die 1960er Jahre gelten in der Pharmaziegeschichte als „golden age of drug discovery“ (Mittra, 2016a, S. 32). Die pharmazeutisch-chemische Industrie verzeichnete mit sog. *Blockbuster*-Medikamenten, die über ihre jährliche Gewinnspanne von über einer Milliarde

4 Es gilt zu bedenken, dass manche geschäftstüchtigen Apothekenbetriebe auf Industriemaßstab anwuchsen und in diesem produzierten. Die Konzerne Merck KGaA und Merck & Co., Inc. gehen etwa beide auf eine Apotheke in Darmstadt zurück (Burhop et al., 2018).

5 In diesem Kontext wandelte sich auch die Rolle des Apotheker/innen-Berufs im Gesundheitswesen radikal: Vom Status privilegierter Produzent/innen von Pharmazeutika wurden sie zur Schnittstelle zwischen dem um 1880 entstandenen pharmazeutischen Großhandel und den Endverbraucher/innen. Der Unterschied im Produktionsmodus bestand darin, dass Arzneimittel nicht mehr auf einzelne Patient/innen(-gruppen) zugeschnitten entwickelt wurden, sondern auf Märkte (in der Absicht, deren Wachstum anzuregen) (Mittra, 2016a, S. 33).

US-Dollar definiert sind, immense kommerzielle Erfolge und die gesamte Industrie verzeichnete hohe jährliche Wachstumsraten (Bieberbach, 2004, S. 241). Die systematische Suche und das synthetische Design kleiner Moleküle mit erträglichen Nebenwirkungen, die sich in den verschiedensten Krankheitsbildern anwenden und massenhaft vermarkten ließen, dominierten die pharmazeutische F&E (Barry, 2015, S. 53). In diesem Kontext etablierte sich in Wechselwirkung mit nationalen Gesundheitsbehörden ein hoch-standardisiertes Modell der Arzneimittelizulassung, -regulierung sowie eine bestimmte Unternehmens- und Managementkultur (Mittra, 2016d, S. 121ff.). Die Medizinalchemie bzw. akademische Pharmazie etablierten sich innerhalb der chemischen Subdisziplinen und es bildeten sich spezialisierte Berufsqualifikationen und Expertisen heraus (wie auch etwa auf klinische Versuche spezialisierte Ärzt/innen), die in die standardisierte F&E-Kette der Pharmaindustrie integriert wurden (Stahl und Baier, 2015, S. 949). In den 1970er und 1980er Jahren verzeichnete die pharmazeutisch-chemische Industrie ein weiteres Marktwachstum, indem etliche, dem pharmazeutischen Bedarf nahestehenden Produktsparten wie Hygieneprodukte, Kosmetika, Diagnostika, analytische Geräte und Lehrmittel den Markt erweiterten (Lüönd, 2008, S. 62). Auch die Agrochemie verzeichnete in dieser Phase mit Patenten im Bereich des Pflanzenschutzes einen entscheidenden Aufschwung und wuchs seither anteilig an den Umsätzen der pharmazeutisch-chemischen Industrie stetig an (ebd.).

Das Organisationsmodell des „breit gefächerte[n] integrierte[n] Chemiekonzern[s]“ setzte sich vor allem in Deutschland bereits in den 1920er Jahren durch und wurde darauf hin weltweit bis in die frühen 1990er Jahre hinein kultiviert (Griesar, 2004a, S. 271). Standorte der chemischen Großindustrie wie Ludwigshafen, Basel, Merseburg oder Leverkusen schufen dabei neuartige, weitläufige Industrielandschaften mit großtechnischen Verbundanlagen, geruchsintensiven Reaktoren, rauchenden Schloten und Werkhallen, wie zeitgenössische Werke der bildenden Kunst eindrücklich belegen (Beneke und Ottomeyer, 2002; Tschira, 2003). In den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts standen diese bizarren Industriekomplexe gleichermaßen für Wohl und Verderben der Moderne und lösten kontroverse gesellschaftliche Debatten aus (Leslie, 2005, S. 118ff.), nicht zuletzt aufgrund der gesundheitlichen Beeinträchtigungen und zahlreichen Umweltkatastrophen, die von diesen Betrieben ausgingen (Lüönd, 2011, S. 30). Das in Deutschland⁶ sehr erfolgreiche Wirtschaftsmodell dieser Großkonzerne, das in

6 Deutschland verfügte bis in die 1940er Jahre hinein mit bis zu 43 Prozent (1938) über die größten Marktanteile an der weltweiten (chemisch-)pharmazeutischen Industrie, was zu der geflügelten Bezeichnung als „Apotheke der Welt“ führte (Henkel, 2011, S. 220) und an der sich die Wirtschaftsleistung der Pharmaindustrie selbst noch immer misst (Lenhard-Schramm, 2018; Merten, 2008).

der Folge weltweit Verbreitung finden sollte, zeichnet sich durch eine vielschichtige Organisationsstruktur technischer und betriebswirtschaftlicher Bereiche aus (Griesar, 2004a, S. 270). Dabei handelt es sich um ein komplexes Zusammenspiel aus Energiekreisläufen, sog. Produktstammbäumen, Wertschöpfungs- und Lieferketten sowie Lieferant/innen und Abnehmer/innen. Rationalisierte und optimiert auf einander abgestimmte Verfahren dienen dabei einer möglichst effizienten Ausschöpfung von Ausgangsstoffen (v.a. Kohle, Gas und Öl), Basischemikalien (Naphtha), Neben-, Zwischen-, Kuppel- und Abfallprodukten bis hin zu veredelten Fein- und Spezialchemikalien wie Pharmazeutika und Vitaminen – nichts soll dabei vergeudet werden (ebd., S. 271). Die Verarbeitung all dieser chemischen Produkte „unter einem Dach“ ermöglicht in diesem Sinne die Auslastung kostspieliger Betriebsanlagen und ermöglicht so eine möglichst hohe interne Wertschöpfung und die schrittweise Integration neuartiger Verfahren und Produktparten (ebd., S. 279).

Auch die pharmazeutische Industrie zählte bis in die 1990er Jahre hinein zu den rund 70.000 Produktlinien und hunderten von Segmenten der chemischen Industrie und zählte dort mitunter zu den umsatzstärksten Sparten (Hofmann und Budde, 2006, S. 2). Dies änderte sich allerdings in den 1990er Jahren, als eine kontinuierliche, strukturelle und wirtschaftliche Abspaltung der pharmazeutischen von der chemischen Industrie eintrat. Dies steht in Zusammenhang mit vier in der Pharmaziegeschichte kanonisierten (miteinander verwobenen) Großtrends, die mit *merger mania*, Innovationskrise, Rationalisierung und Biologisierung der pharmazeutischen Industrie umschrieben werden, die in der Folge jeweils genauer geschildert werden. Die Abspaltung der Pharmaindustrie von den Chemiekonzernen erfolgte zunächst auf der betriebsorganisatorischen Ebene, indem zahlreiche Fusionen, Abspaltungen, Neu- und Ausgründungen der führenden pharmazeutischen Konzerne mit Transaktionsvolumen in Milliardenhöhe stattfanden (Griesar, 2004a, S. 274). In sog. Elefantenhochzeiten legten Großkonzerne (seit den 1970er Jahren) bestimmte Produktionssparten zusammen, während andere gänzlich abgestoßen oder in Ausgründungen auf externe Subunternehmen ausgelagert wurden. Auf diese Weise sowie durch die Aufkäufe und Absorptionen zahlreicher kleinerer Unternehmen vergrößerten sich die weltweit führenden Chemiekonzerne. Darüber hinaus spielte auch die seit den 1970er Jahren fortschreitende wirtschaftliche Globalisierung eine wichtige Rolle, denn Produktions- und Entwicklungsorte ließen sich je nach wirtschaftlichem Überkommen dezentral und kostengünstiger betreiben (ebd., S. 285).

Die Folgen der „Fusionitis“ spiegeln sich in der Zusammenlegung der Basler Unternehmen Ciba-Geigy und Sandoz zu Novartis (1996) in paradigmatischer Art und Weise wider: Während der Fusion wurden beinahe sämtliche Sparten der Spezialitätenchemie abgestoßen und stattdessen wurden dem neu entstandenen Großkonzern Bereiche der Pharmazie und Biotechnologie (v.a. Pflanzenschutz)

einverleibt (ebd., S. 272). Diesem Beispiel folgten auch andere Firmen und so „nahm die Idee eines auf die Gebiete Pharma und Pflanzenschutz konzentrierten *Life Sciences*-Konzerns Gestalt an“ (ebd.), während etwa Petro- und Polymerchemie wiederum zu neuen, spezialisierten Chemiekonzernen fusionierten oder neu gegründet wurden. Die betriebsorganisatorischen Umstrukturierungen erfolgten somit rückblickend zwischen Segmenten der Basis-, Spezial- und Feinchemikalien (ebd., S. 294). Während die chemischen Industrien⁷ sich fortan (bis auf wenige Ausnahmen) der Gewinnung von Produkten wie Kunststoffen und -Fasern, Elektrochemikalien, Katalysatoren, Lebensmittelzusätzen, Kosmetika, Düngemitteln, Farben, Pigmenten und Lacken, Baustoffen sowie Reinigungsmitteln widmete, wandte sich die pharmazeutische Industrie systematisch von der Chemie ab und den Biowissenschaften zu (ebd., S. 291).

Der zweite Trend, der im Zusammenhang mit der Abspaltung der pharmazeutischen von der chemischen Industrie steht, ist die sog. Innovationskrise der pharmazeutischen Produktentwicklung der 1990er Jahre. In dieser extrem disruptiven Phase sah sich die chemisch-pharmazeutische Industrie mit einer stark rückläufigen Zahl neu zugelassener Arzneimittel sowie auslaufenden Patenten konfrontiert, sodass Generika-Hersteller/innen als ernstzunehmende Konkurrenz auf dem Markt auftraten (Briken und Kurz, 2010, S. 118). Vermarktungsstrategien, Medikamentenpreise sowie die öffentliche Subventionierung der Pharmaindustrie wurden in dieser Phase zu einem umkämpften Politikum (Henkel, 2011, S. 242f.). So bevorzugten Krankenkassen und Klinikbetriebe verschiedener Ländern die kostensparenden Generika gegenüber den Markenprodukten, was wiederum zu Gegenstrategien der Pharmabranche in Form gezielten Lobbyings und dem verstärkten Einsatz sog. Pharmareferent/innen führte (ebd., S. 177ff.). Umstritten waren die Strategien der Pharmaunternehmen, ihr Arzneimittelfortfolio mit Rand- und Nebensortimenten (vor allem im kosmetischen Bereich mit *Wellness*- oder *Lifestyle*-Medikamenten) zu erweitern oder gar mit unlauteren Wettbewerbsmethoden wie dem *disease mongering*⁸ in Erscheinung traten, um die Umsatzein-

7 An dieser Stelle ist zudem festzuhalten, dass die globalen Zentren der chemischen (Basis-) Industrien sich zunehmend nach China und Südost-Asien sowie Brasilien verlagerten, während die pharmazeutisch-biotechnologischen Konzerne nach wie vor in Europa und den USA verblieben (ebd., S. 282).

8 *Disease mongering* dient als politisches Schlagwort in der Kritik an der pharmazeutischen Industrie und impliziert den Vorwurf, Erkrankungen gewissermaßen zu erfinden um dann entsprechende Pharmazeutika zu vertreiben (Moynihan und Henry, 2006). Entsprechend dem gesamtgesellschaftlichen Trend der Medikalisierung, bei der aus vormals nicht als zwangsläufig in den medizinischen Zuständigkeitsbereich fallende körperliche Phänomene für medizinische Diagnostik, Phänomenologie und Behandlung urbar gemacht werden (Conrad, 2007). Phänomene wie Cellulite, Stimmungen oder Potenzprobleme stellen laut klassischer medizinischer Definition keine behandlungsbedürftige Morbidität dar, allerdings – so die

bußen im Arzneimittelbereich abzufedern (Briken und Kurz, 2010, S. 118). Das angeschlagene Ansehen der Pharmaindustrie in Öffentlichkeit und Politik wurde zudem verstärkt durch die seit den 1970er Jahren nicht abbrechenden Chemie- und Pharmaskandale, etwa im Bereich fragwürdiger Menschen- und Tierversuche, vertuschter Nebenwirkungen, Schadensersatzklagen, illegale und unlautere Preisabsprachen oder die Beeinflussung von Ärzt/innen durch Pharmareferent/innen (ebd.). Die Pharmaindustrie avancierte in zahlreichen kapitalismus- und globalisierungskritischen Bewegungen zum Symbol eines rücksichtslosen und übermächtigen Industriearrappates, der aus purer Profitgier Demokratien aufweicht und die Umwelt zerstört (Werner-Lobo und Weiss, 2014).

Die Innovationskrise der pharmazeutischen Industrie brachte darüber hinaus neben den erwähnten organisationsstrukturellen und politischen Folgen auch einen epistemologischen Wandel im Sinne einer Rationalisierung mit sich. Als eine der ersten Branchen, die sich Methoden des *Machine Learning* bediente, ersetzte in der Folge das Paradigma des *rational drug designs* die aufwendigen, überwiegend manuell ausgeführten Methoden der organischen Synthesechemie in der pharmazeutischen F&E, als diese nicht mehr an ihre früheren Erfolge der 1960er und 1970er Jahre anknüpfen konnte (Bensaude-Vincent, 2008, S. 59). Potentielle Arzneimittelmoleküle zu synthetisieren und deren molekularen Wirkungsmechanismus zwischen chemischer Struktur und biologischen Organismus aufzuklären, änderte sich als Grundprinzip der Medizinalchemie zwar nicht, wurde aber in der Folge zunehmend von Computerprogrammen anstatt von Chemiker/innen geleistet (Stahl und Baier, 2015). Mithilfe der computergestützten Modelle der *combinatorial chemistry* gelang es i.d.R. kleinen Firmen und universitären Ausgründungen wie *Start-ups* Algorithmen zu entwickeln, mithilfe derer sich die Struktur-Wirkung-Mechanismen simulieren und die vielversprechendsten Stoffkandidaten bestimmen ließen (Barry, 2015, S. 59). In diesem Sinne ließen sich die Reaktionen einiger Ausgangsstoffe in allen möglichen Kombinationsmöglichkeiten durchprobieren, ohne eine einzige physische Synthese durchführen zu müssen. Sog. *high throughput technologies* bzw. Hochdurchsatztechnologien erlauben es, tausende von entsprechenden Datensätzen in wachsender Größe und Geschwindigkeit auf vielversprechende *drug candidates* zu durchsuchen. Auf diese Weise entstanden sog. *compound libraries* bzw. Stoffbibliotheken, die tausende von synthetischen Stoffen enthalten und von den kleineren Firmen an die etablierten Großkonzerne der Pharmazie verkauft wurden (ebd.).

Kritik – ziehen verschiedene Branchen finanziellen Nutzen aus einer gezielten, pathologisierenden Rhetorik, die sich diskursiv zu Krankheitsbildern sedimentiert (ebd.). Insbesondere die klinische Psychiatrie steht immer wieder in der Kritik, komplexe psychobiosoziale Phänomene zu medikalisierbaren Krankheitsbildern wie etwa dem ADHS zu reduzieren (Wittwer, 2019).

Twentieth-century chemists, material scientists and pharmaceutical chemists have developed a variety of computer-assisted methods often referred to as „rational design“ by contrast with the empirical, serendipitous processes of synthesis used in the past. Many algorithms are now available for designing molecules with interesting medical, magnetic, optical, or electronic properties, using computation, combination, randomisation (Bensaude-Vincent, 2008, S. 59).

Die Rationalisierung im pharmazeutischen F&E brachte einen erheblichen Wandel im Selbstbild der Medizinalchemiker/innen mit sich, was sich mit zunehmender Digitalisierung auch in anderen Bereichen der Chemie zeigte, vor allem denjenigen mit hohem Anwendungsbezug (ebd.). Mit der Jahrtausendwende ersetzten somit Methoden des *computer assisted molecular designs* die laborpraktischen Synthesemethoden der Chemiker/innen flächendeckend. Das Innovationsdispositiv der Rationalisierung wurde als Lösung für die Innovationskrise in der Forschungsförderung der Pharmazie dominant (Briken und Kurz, 2010). Gleichzeitig strahlen die im Dienste der pharmazeutischen Industrie formulierten Innovationsstrategien auf weitere wissenschaftliche Bereiche aus, denn auch wenn die tatsächliche Erfolgsbilanz der kombinatorischen Chemie bezüglich Neuzulassungen nicht überall positiv bewertet wird, wurde in vielen weiteren Wissenschafts- und Technologiebereichen *Big Data* und algorithmengestützte Innovationssuche gefördert (ebd., S. 122). Auch die Hochschulreformen standen damit in Zusammenhang: Die systematische Förderung universitärer und industrieller Kontakte wurde im Wesentlichen durch die genannten Beispiele aus der Pharmaindustrie inspiriert und tragen zu einer Verstärkung von Trends wie der Ökonomisierung⁹ der Hochschule bei (ebd., S. 127).

Bereits angeschnitten wurde der vierte Großtrend, der sich in der disruptiven Phase der 1990er in der pharmazeutischen F&E bemerkbar machte: die Hinwendung zur *New Biology* im Sinne einer Biologisierung der Arzneimittelentwicklung. Mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahre 2003,

9 Unter dem Begriff der Ökonomisierung der Hochschule werden in der Wissenschaftsforschung verschiedene, mit einander zusammenhängende Prozesse bezeichnet, die sich im Allgemeinen eine stärkere Beziehung zwischen öffentlichen Hochschulen und privatwirtschaftlichen Organisationen und Organisationsformen beziehen. Dazu zählen neben intensivierten Akademie-Industrie-Kontakten in Form von *joint ventures* und *public-private co-development* auch ein Kulturwandel im Universitätsmanagement. Leitbilder wie die sog. Unternehmerische Hochschule oder die Leitprinzipien des *New Public Management* vertreten ein unternehmerisches Wissenschafts- und Wissensbild, während Student/innen zu Kund/innen und Wissen und Qualifikation zu marktförmigen Waren werden, deren Wert sich in *Rankings* und Evaluationen messen lässt (Maasen und Weingart, 2008).

dessen *mapping* und der Ausrufung des *century of biology* um die Jahrtausendwende, schlangen sich die molekularen Lebenswissenschaften aufgrund ihres enormen Gestaltungspotentials zu einer neuen wissenschaftlichen Leitdisziplin auf, die die Physik als finale *Big Science* des 20. Jahrhunderts ablösten (Mittra, 2016b, S. 1). Biotechnologie, synthetische Biologie und Genomik versprachen Biolog/innen eine ähnliche Transformation wie auch die Chemie sie im Laufe des 19. Jahrhunderts erlebt hatte: Von einer empirischen und experimentellen Wissenschaft, die die Realität des Lebens klassifiziert, beschreibt und versteht hin zu einer synthetischen *Technoscience*, die aktiv durch Eingriffe in die Grundsubstanz des lebendigen Stoffs ihren Gegenstand hervorzubringen vermag (Bensaude-Vincent et al., 2017, S. 3). Legitimation für technoscientifische Großprojekte, die aus den Erkenntnissen und Potentialen der *New Biology* resultierten, stellte insbesondere das Versprechen dar, das globale Gesundheitswesen zu revolutionieren und komplexe Erkrankungen wie Krebs, Alzheimer-Demenz oder Multiple Sklerose mit maßgeschneiderten Therapien beherrschen zu können. Auf diese Weise entstand ein heterogenes und multidisziplinäres Feld der *Life Sciences* mit ebenso heterogenen Förderquellen, Forschungsmethoden und epistemologischen Prämissen (ebd., S. 6).

Auch die Pharmaindustrie entdeckte in den 1990er Jahren die Versprechen der Biotechnologie für sich – insbesondere als Lösung für die Innovationskrise im Sinne ausbleibender Innovationen und Fehlschlägen bei der Produktzulassung. Neben den etablierten Forschungsabteilungen für die F&E kleiner Moleküle wurde die pharmazeutische Wirkstoffforschung mit der Suche nach großen *biologics* erheblich erweitert, was für diesen Industriezweig einen dramatischen Wandel mit sich führte. In diesem Sinne entstand ein völlig neues *innovation ecosystem*¹⁰ von miteinander verschränkten Akteur/innen, Organisationen und Technologien, die in unterschiedlichen sozialen, wirtschaftlichen, finanziellen und politischen Kontexte einer wachsenden Bioökonomie¹¹ eingebettet sind (ebd.). Die F&E im Bereich neuer Biopharmazeutika knüpfte zunächst an die *Big Data*-Methoden der Hochdurchsatztechnologien und dem computergestützten molekularen Design

10 Das Konzept des *innovation ecosystems* ist in der Wissenschaftsforschung weit verbreitet und bezieht sich auf die räumlichen, epistemischen, sozialen, materiellen und technischen Bedingungen, unter denen technoscientifische Innovationen erzielt werden. Das Konzept nimmt insbesondere die Heterogenität beteiligter Akteur/innen und die materiellen Realitäten in den Blick (Adner und Kapoor, 2010).

11 Der Begriff der Bioökonomie wurde in der Wissenschaftsforschung zur Beschreibung einer „Neuorientierung der Wirtschaft auf Biowissenschaften und -technologien, wobei sich eine 'nachhaltige Nutzung von biologischen Ressourcen' mit dem Ziel der Wachstumssteigerung verbinden soll“ eingeführt (Lettow, 2012, S. 1). Biologische Materialien, Informationen, Technologien und medizinische Anwendungen erfahren in diesem ökonomischen wie forschungspolitischen Zusammenhang eine erhebliche Aufwertung (ebd., S.11).

an und es entstanden analog zu den chemischen Stoffbibliotheken bald auch Datenbanken für große Biomoleküle (ebd., S. 28). Diese Forschungsarbeit wurde i.d.R. von universitären *Spin-offs* und *Start-ups* geleistet, die auf öffentliche Fördermittel zurückgreifen konnten. Diese Entwicklung wurde im Rahmen der Hochschulreform und ihrer neuen Prämissen gefördert. Erfolgreiche Innovationen, Unternehmen und Produkte im Bereich biotechnologischer Diagnostika und Therapeutika wurden im Anschluss von etablierten Konzernen absorbiert, was in die Zeit der *merger mania* und der Kartellbildung multinationaler Großkonzerne fiel und diese Entwicklung entsprechend beschleunigte. Mit diesem Innovationsmodell gelang es den privatwirtschaftlichen Organisationen, einen großen Teil der Entwicklungskosten und den diesbezüglichen Investitionsrisiken auszulagern (Briken und Kurz, 2010, S. 122).

Die Entwicklung komplexer biotechnologischer Heilmittel ersetzte in der Folge zwar nicht die etablierte *small molecule research* der organischen Chemie, allerdings wurde der biotechnologische Denkstil in der pharmazeutischen F&E seit der Jahrtausendwende zunehmend dominant. Dies zeigt sich in der Umstrukturierung der pharmazeutischen Großkonzerne, die sich in der Folge von der chemischen Industrie trennten und mit systematisch aufgekauften bzw. ausgebauten Agro- und Biotech-Sparten zu integrierten *Life Sciences*-Konzernen formierten und eine völlig neue wirtschaftliche Ausrichtung und Struktur erhielten (Griesar, 2004a, S. 291). Daraus folgte zudem ein tiefgreifender Wandel in den etablierten Entwicklungs- und Zulassungsverfahren, denn bio- und gentechnologische Arzneistoffe erfordern ein deutlich breiteres Innovationssystem mit mehr Gliedern in der F&E-Kette und es entstanden neue Beziehungsgeflechte zwischen Wissenschaft, Industrie, Medizin, Management und Öffentlichkeit. Für die Felder der Chemie bedeutete diese Entwicklung eine dramatische Wende, die bislang in der Forschungsliteratur der Chemiegeschichte bzw. Chemiephilosophie oder den STS wenig berücksichtigt wird und im folgenden Abschnitt 4.2 durch das empirische Material belegt ist:

Mit der biotechnologischen Wende in der Pharmaindustrie trat eine Abwertung der Medizinalchemiker/innen ein, die diesen Industrie- und Forschungszweig über Jahrzehnte mit ihren epistemischen, ästhetischen, praktischen und stilgebundenen Zugriffen auf das Molekulare geprägt hatten. Für die Grenzarbeit der chemischen Felder bedeutet dies den Verlust einer exklusiven Deutungsmacht über ein Feld, das sie mit ihren mentalen Modellen des Molekularen über Jahrzehnte hinweg geprägt und angeführt hatte. In den gegenwärtigen Innovationsdispositiven der Translation, Komplexität, Interdisziplinarität und kritischem Denken werden sie als Vertreter/innen der klassischen organischen Synthesechemie zur Abgrenzungsfolie stilisiert. Die Grenzarbeit zwischen biotechnologischen und chemischen Zugriffen auf das Molekül sowie die wachsende Dominanz spie-

gelt sich im Fallbeispiel der Chiralität und dem Umgang mit dieser molekularen Eigenschaft besonders deutlich wieder.

4.2 „Magic bullet drugs“: Zur Chiralität des kleinen Moleküls

Die Erforschung und Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe hat sich im Zuge der geschilderten disruptiven Zusammenhänge seit der Jahrtausendwende hybridisiert. So wurden Teilprozesse der F&E, etwa die Erstellung von Stoffbibliotheken und klinische Studien zunehmend aus der Konzernstruktur ausgegliedert und finden tendenziell dezentral in universitären bzw. privatwirtschaftlichen Kontexten statt, sodass eine Vielzahl neuer Akteur/innen in den Prozess involviert ist (Mittra, 2016a). Mit der Digitalisierung und Automatisierung der pharmazeutischen Produktentwicklung gewannen insbesondere Informatiker/innen mit biotechnologischem bzw. biochemischem Bezug an Bedeutung, aber auch Forscher/innen mit hybriden Ausbildungsprofilen im Bereich der Biophysik, molekularen Medizin und Spezialstudiengängen wie *Molecular Life Sciences*, deren Curricula häufig direkt in Auseinandersetzung mit den Bedürfnissen der Pharmabranche entwickelt wurden (Schüler, 2015, S. v). Ähnliches lässt sich im Bereich universitärer Lehr- und Forschungseinrichtungen und deren institutionellen Struktur beobachten: Pharmazeutische Institute werden zunehmend aus den etablierten chemischen Fakultäten ausgegliedert und verschmelzen räumlich wie institutionell mit anderen hybriden, system-orientierten Naturwissenschaften zu sog. *life sciences campus* (Merz und Schumacher, 2004b, S. 87). Es ist nicht mehr die Medizinalkemie alleine, die an der Erschließung neuer Wirkstoffe beteiligt ist, sondern ein hybrides Feld zahlreicher, vornehmlich biowissenschaftlicher Disziplinen. In diesem Sinne etablierte sich in der F&E der Pharmaindustrie eine Unterscheidung zwischen kleinen und großen Molekülen, die in unterschiedliche *ecologies of innovation* eingebettet sind und in verschiedenen Entwicklungsabteilungen eines Unternehmens geleistet werden. Eine Atommasse von 1000 Dalton gilt im Allgemeinen als Grenzstein, besitzt ein Molekül weniger als 1000 Dalton, spricht man von einem kleinen Molekül und liegt der Wert darüber, von einem großen. Die gezielte Entwicklung und Herstellung dieser Moleküle zählt beiderseits zur Grundlagenforschung im industriellen Innovationsprozess und ist in erster Linie disziplinär organisiert:

Dr. Albrechtsberger: Die Erzeugung von Antikörpern (3) ähm gehört klassisch in den Bereich der biologischen Wissenschaften und nicht den Bereich der chemischen Wissenschaften. Also auch bei [Firma] unterscheiden wir sehr klar, ob wir ein sogenanntes KLEINES Molekül machen: KLEIN bedeutet, seine Molekülmasse ist (.) ähm naja (.) unter tausend Dalton. Dalton ist auch 'ne alte Einheit, heute sagt man wahrscheinlich

eher äh molecular mass unit. Unter tausend Dalton ist ein sogenanntes kleines Molekül und GROSSE Moleküle sind Antikörper und die haben ja hundertfünfzigtausend Dalton. Also bestehen aus sehr, sehr vielen Einzelatomen (.) und diese Mole-diese Antikörper, die erzeugen NICHT die Chemiker. Die macht man vollsynthetisch [nicht] über den Weg der chemischen Synthese, sondern eben biotechnologisch.

Die Entwicklung und Herstellung kleiner Moleküle erfolgte lange Zeit mit den seit Mitte des 19. Jahrhunderts entwickelten Reißbrettmethoden der organischen Synthesechemie (vgl. Abschnitt 2.1) und gilt trotz gegenwärtiger Digitalisierung und Automatisierung der Entwicklung kleiner molekularer Strukturen noch immer als das prägende mentale Modell. Die chemische Innovation, ein struktur-basiert geplantes und synthetisiertes Molekül mit einer Anwendungsfunktion – sei es im Medizin-, Bau-, Elektronik-, Treibstoff, Textil- oder Nahrungsmittelbereich – gilt als erprobtes Erfolgskonzept, das in Vergangenheit und Gegenwart erfolgreich vermarktete Produkte hervorgebracht hat (Leker und Rühmer, 2004, S. 253). Trotz Innovationskrise der pharmazeutischen Industrie und deren Aufspringen auf den *biotech bandwagon* wurde dieses chemische Innovationsmodell nicht obsolet (Mittra, 2016a, S. 46), denn sog. Chemikatrika bzw. SMOLs (*small, chemically manufactured molecules*) machen derzeit noch immer 90 Prozent des weltweiten Pharmamarktes aus (Bayer AG, 2019). Zu den etablierten F&E-Methoden zählen mehrstufige Syntheseverfahren mit organischen und organometallischen Katalysatoren. Als Darreichungsform überwiegt die Tablette, denn die Stoffe sind i.d.R. nicht im Magen verdaubar und durchdringen aufgrund ihrer geringen Größe die Zellmembran mühelos. Darüber hinaus lässt sich die Tablette des kleinen Moleküls problemlos auf Industriemaßstab in großer Masse herstellen (ebd.). In der Entwicklung bedient man sich den präzisen analytischen Messmethoden zur Identitätsaufklärung von Stoffen, wie sie im Zuge der NMR-Revolution zur Standardausstattung des organischen Forschungslabors zählen (Rosenfeld und Bhusan, 2000). Die Chemieinformatik spielt eine erhebliche Rolle in diesen zeitgenössischen Forschungsbereichen und hat die klassischen Methoden der *wet chemistry* ergänzt: Hochdurchsatzverfahren und Stoffbibliotheken haben sich als essentielle Werkzeuge der Wirkstofffindung etabliert, mithilfe derer theoretische Modellierungen erarbeitet werden können, die dabei helfen, chemische Synthesen so zu steuern, dass sie einen erwarteten medizinischen Effekt zeigen (ebd.). Es zeigt sich, dass trotz dieser veränderten technischen Bedingungen die molekulare Struktur nach wie vor das prägende mentale Modell in diesem Paradigma der Wirkstoffforschung darstellt, was sich auch in der Semantik der beteiligten Akteur/innen niederschlägt:

Prof. Ullmann: Ja also wie man KONKRET Moleküle entwirft erstellt? Da gibt's verschiedenste Möglichkeiten — wir lassen es den Computer machen. Man muss dem

Computer das auch beibringen. Die klassische Vorgehensweise ist strukturbasiert, also man hat ein MODELL, eine Zielstruktur, ein Enzym das man beispielsweise hemmen möchte oder zwei Proteine, deren Interaktion man unterbrechen möchte. Davon hat man ein dreidimensionales Modell und dieses Modell, das sind irgendwelche Kügelchen und Stäbchen (.) sehr vereinfachte Darstellung von diesen Objekten, die wir als Molekül beschreiben. (...) Letztendlich ist das ein Modell, das sind alles nur WahrscheinlichkeitsDICHTEN. Und dann fängt man traditionell an in einer BINDETASCHEN ein kleines Molekül aufzubauen, das mal ein Arzneistoff werden soll. Typischerweise mit einem kleinen Fragment, das man dort hineinbringt und dann anfängt, es wachsen zu lassen. Und bei diesem Wachsenlassen wird Atom für Atom angefügt (1). Und dann kommt man plötzlich an eine Stelle und sagt „okay hier könnt ich nun das eine oder das andere Enantiomer (1) hineinbringen, welches nehme ich denn?“ Man entscheidet sich dann durchaus für das EINE von den beiden Möglichkeiten. Lang: welches wählt man da? Gibt's da irgendwelche generellen Präferenzen? Prof. Ullmann: für DAS für das bestimmte physikalische Berechnungen PLAUSIBLER erscheinen: es passt besser in die Tasche oder es könnte stärker binden an dieses Targetprotein. Dies sind MODELLrechnungen: welches passt vor allem STERISCH besser weil zunächst mal muss ein Arzneistoff an sein Zielprotein räumlich PASSEN und da macht das einen gewaltigen Unterschied, welches Enantiomer ich verwende. Das ist die KLASSISCHE Vorgehensweise und dieses Vorgehen des Chemikers versuchen WIR in der Arbeitsgruppe dem RECHNER beizubringen und wir benutzen Methoden der künstlichen Intelligenz. (...) Und dann müssen wir REGELN festlegen „welches Enantiomer nehmen wir denn?“ und typischerweise geben wir dem Computerprogramm ALLE Möglichkeiten zur Auswahl und daraus werden bestimmte herausgefiltert.

Das Prinzip des *rational drug designs* in seiner computergestützten Form setzt, wie in dieser Schilderung deutlich wird, an den Prinzipien der organischen Synthesechemie an und versucht, das als Reißbrettmethode klassifizierte Verfahren in ein Computermodell zu überführen (Barry, 2015, S. 59). In diesem Beispiel wird besonders deutlich, dass Chemiker/innen beim strategischen Zusammensetzen von Molekülen sich ständig zwischen verschiedenen Möglichkeiten entscheiden müssen, welche Bausteine sie wo in welcher räumlichen Anordnung anbringen und welche Konsequenzen dies für das finale Produkt und seine Bioaktivität haben könnte.¹² Dadurch entsteht einerseits ein erhebliches Maß an Komplexität,

12 Siehe zu den komplexen Entscheidungsprozessen im molekularen *drug design* (Stahl und Bairey, 2015). Die Autor/innen kommen zu dem Schluss, dass diese zentrale Praxis der Medizinalchemie durch die Einführung computergestützter Verfahren nicht unbedingt verbessert wurde, denn es handelt sich bei der Wirkstoffentwicklung nicht um einen linearen oder ausschließlich rationalen Prozess. Medizinalchemiker/innen bedienen sich bei den Entscheidungen im Aufbau einer molekularen Struktur auch ihrer Intuition und einer bestimmten Art des *story tellings*, das in Publikationen und sog. Entscheidungsbäumchen, die den Entschei-

denn es bestehen hypothetisch sehr viele Möglichkeiten nebeneinander und andererseits wächst die Unsicherheit, denn die Entscheidung für einen Liganden ist immer eine Entscheidung gegen eine andere mögliche Kombination bei vielen unbekannten Variablen und unsicherem Ausgang. Jede scheinbar geringfügige Änderung in der molekularen Struktur kann zu einem veränderten Wirkungsspektrum führen. Wie Herr Prof. Ullmann im Interview betont, erleichtert das *computer assisted drug design* diesen Vorgang, denn basierend auf Erfahrungsdaten bezüglich der *structure-activity relationship* (SAR) ermöglicht es, das chemische Verhalten eines potentiellen Stoffes zu bestimmen, ohne dabei hunderte von Proben zu synthetisieren. Wie Bernadette Bensaude-Vincent feststellt, haben Digitalisierung und Automatisierung der chemischen Erkenntnisgenerierung das Selbstbild von Chemiker/innen verschiedener Bereiche nachhaltig verändert, zumal informationstechnologische Rationalität in den neueren Innovationsdispositiven als erfolgsversprechender gilt als die Kreativität der „Synthesekünstler/innen“ des 20. Jahrhunderts (Bensaude-Vincent, 2008, S. 59).

Die Rationalisierung, die mathematische Modelle basierend auf den physikalischen Theorien der Quantenmechanik versprechen, dient dabei als epistemische Stütze und verleiht dem Entwicklungsprozess feste Rahmenbedingungen. Auf ein molekulares Modell und seinen schrittweisen Aufbau werden dabei drei Perspektiven angewandt: thermodynamische und elektrochemische Eigenschaften sowie die Berücksichtigung der räumlichen Anordnung eines Moleküls (ebd.). Dabei ist die molekulare Chiralität einer Verbindung und die daraus resultierende Anzahl von asymmetrischen Stereozentren und Enantiomeren neben anderen stereochemischen Spezifikationen von essentieller Bedeutung (Wang und Hu, 2011). Wie Prof. Ullmanns Verweis auf die molekulare Eigenschaft der Chiralität deutlich macht, lassen sich die Aktivitäten der Medizinalchemie beim Design kleiner Wirkstoffmoleküle ohne diese Eigenschaft nicht denken. Verbleibt man in der Metaphorik weitverzweigter, hierarchisierender „Entscheidungsbäumchen“ (Stahl and Baier, 2015), entstehen durch die chirale Eigenschaft einer Verbindung eine entsprechende Vielzahl von Stereoisomeren, die jeweils ein erwiesenermaßen unterschiedliches Wirkungsspektrum entfalten können.

Bei einer optisch aktiven Substanz mit nur einem einzigen stereogenen Zentrum, etwa einem asymmetrischen Kohlenstoffatom, können die R(+) bzw. S(-)

dungsprozess dokumentieren sollen, nicht adäquat wiedergegeben werden können (ebd., S. 949f.). Die Autor/innen stellen einen *data overload* als Folge der eingeführten *Big Data*-Methoden fest und plädieren für die Stärkung qualitativer Aspekte und einer gewissen chemischen Intuition in der Arzneimittelentwicklung, die in Anbetracht des starken Rationalitätsdispositivs in den letzten Jahren an Bedeutung verloren haben (ebd., S. 951). Die Kommunikation der chemischen Struktur erweist sich in dieser Analyse als grundsätzlich schwer kommunizierbar, da sie auf abstrakten Modellen beruht und als Wissenstypus eher auf *tacit knowledge* beruht als auf rational verbalisierbarem Informationswissen (ebd.).

Isomere in unterschiedlichen Organismen unterschiedliche Wirkungen entfalten. Dabei kommt es u. a. auf das jeweilige Mischverhältnis der Enantiomere¹³ an und ob deren Wirkung sich im Gemisch von der des *single enantiomers* unterscheidet (Morris, 2001a, S. 27ff.). Darüber hinaus kann es vorkommen, dass ein Enantiomer unter bestimmten Bedingungen im biologischen Umfeld von Zelle, Gewebe oder Organismus sich in das andere racemisiert (umwandelt) oder durch seine spiegelbildliche Form antagonisiert oder beide Enantiomere sich in ihrer Wirkung potenzieren (wenn etwa der Abbau gehemmt wird) (Ahuja, 2011, S. 446). Bei pluralen Stereozentren vervielfachen sich diese Möglichkeiten nochmals entsprechend (Krstel et al., 2006, S. 87f.).

Einerseits stellt diese Komplexität ein erhebliches Potential für die Optimierung eines Wirkstoffs dar, allerdings wird die Eigenschaft der Chiralität in der Praxis häufig ignoriert oder ausgeklammert um die Handlungsfähigkeit angesichts ausufernder Entscheidungsmöglichkeiten zu bewahren. Obwohl der Einfluss kleinster Unterschiede in der molekularen Struktur auf den Organismus spätestens seit 1933 bekannt ist und diese Aspekte der Stereochemie in der Pharmazie rezipiert wurden (Easson und Stedman, 1933; Zeid, 2011), schreckte die systematische Erforschung chiraler Moleküle die Forschungsabteilungen der Pharmaindustrie lange ab und man verzichtete weitestgehend auf das Experimentieren mit chiralen Raffinessen in der Arzneistoffentwicklung (vgl. Abschnitt 2.3). Bis in die 1980er Jahre stellten enantiospezifische Analysen, Synthesen und Katalysen Chemiker/innen in der Stoffentwicklung vor besondere Herausforderungen und der Chiralität wurde in der Arzneimittelentwicklung keine zentrale Bedeutung zugesprochen (Ariëns, 1984). Erst der labortechnologische Fortschritt, der mit der Einführung verschiedener Chromatografiemethoden zu Stofftrennung eintrat, erbrachte die Möglichkeit, sich den Stereoisomeren von Stoffen analytisch zu nähern, da diese sich zwar in der Struktur unterschieden, auf die älteren physikalischen Messmethoden allerdings gleichermaßen ansprachen. Es trat in den 1990er und frühen 2000er Jahren ein Forschungsboom in der organischen Chemie ein, asymmetrische Synthese- und Katalyseprozesse gleichermaßen theoretisch nachzuvollziehen und mit der Hoffnung auf Innovationen in den verschiedensten chemischen und pharmazeutischen Industriebereichen fruchtbar zu machen:

Prof. Pejačević: Ich hab eine Zeit lang sehr intensiv organische SynTHESE betrieben als undergrad und das war natürlich DIE ZEIT gerade Ende der Neunziger, da war stereoselektive Synthese DAS DING. Ich hatte damals einschneidende Erlebnisse auf

13 Es kann durchaus einen Unterschied ausmachen, ob es sich bei einem Enantiomerengemisch um ein Racemat, d.h. ein äquimolares Mischverhältnis von 50 : 50 handelt oder eines von 60 : 40 oder 10 : 90 (Hellwich, 2002, S. 66f.). Komplexität und Unsicherheit bezüglich des Wirkungsspektrums steigen entsprechend an (De Camp, 1989, S. 2).

[einem Event zur Nachwuchsförderung], [die Chiralität] hatte ENORME[n Einfluss auf] fortgeschrittene Studierende und Mentoren gehabt, die waren geradezu besessen von der stereoselektiven Synthese. Und ich hab jetzt die Organik nicht mehr so genau verFOLGT aber mir scheint, dass das Gebiet jetzt gut implementiert ist, also [dass] man nicht mehr so diese unGLAUBLICHE Attraktion hat wie damals. [...] Damals hat unser Lehrstuhlinhaber ganze BÜCHER drüber geschrieben und das war natürlich (.) von so fundamentaler Bedeutung, dass es ja irgendwie jeden Menschen fasziniert. Thalido-Thalidomid war nicht SO lange her muss ich sagen.

Im Dienste der Wissensproduktion im Bereich stereoselektiver bzw. asymmetrischer Synthesen wurden in den 1990er Jahren entsprechende Wissenschaftspreise wie die *Chirality Medal* oder Fachzeitschriften wie *Chirality* oder *Enantiomer* gegründet, die sich ausschließlich chiralitätsbezogenen Inhalten überwiegend im Bereich der organischen Chemie (mit Anknüpfungen an Biochemie und Pharmazie) verschrieben hatten. Die optimierten Technologien der Aufreinigung chiraler Stoffe etwa durch die Säulen- oder Gaschromatografie erlaubte es, die reinen Enantiomere einer Substanz zu gewinnen und diese unter Angabe eines Reinheitswertes (EE-Wert, *enantiomeric excess*) qualitativ zu bestimmen (Schurig, 2005). Wie die zitierte Professorin der anorganischen Chemie andeutet, spielte auch die chemische Aufarbeitung der Thalidomid- bzw. Contergan-Katastrophe eine Rolle (vgl. Abschnitt 5.2). Fast zwanzig Jahre nach dem Bekanntwerden der fruchtschädigenden Wirkung des Arzneistoffs, wurde diese erstmals mit der chiralen Eigenschaft des verbotenen Medikaments in Verbindung gebracht (Blaschke et al., 1979), was die bislang eher unbeachtete und technisch schwer greifbare Chiralität in der pharmazeutischen Produktentwicklung in den Fokus rückte und wiederum auf die Entwicklung innovativer Analyse- und Separationstechnologie rückwirkte. Das Credo, künftige Katastrophen dieser Art durch eine gezieltere Untersuchung der enantioselektiven Wirkung zu verhindern, trug des Weiteren zum Forschungsboom der enantioselektiven Analyse und Synthese bei. Der Chemie-Nobelpreis aus dem Jahre 2001 an Barry Sharpless, William S. Knowles und Ryōji Noyori „für ihre Arbeiten über chiral katalysierende Hydrierungsreaktionen“ markiert den Höhepunkt dieser Phase der organisch-chemischen Chiralitätsforschung (Anonymus, 2001).

Dass die Analyse und Synthese kleiner händiger Moleküle sich so nahtlos in die Innovationsstrategien der pharmazeutischen Unternehmen fügte, lässt sich allerdings nur zum Teil auf die Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der retrospektiven Ursachenaufklärung der Contergan-Katastrophe zurückführen. Im Zuge der Innovationskrise der 1990er Jahre bot die Chiralität von Arzneistoffen eine Gelegenheit, durch sog. *repositioning* bzw. *chiral switches* der finanziellen Bedrohung durch auslaufende Arzneistoffpatente entgegenzuwirken (Agranat und Caner, 1999; Agranat et al., 2002; Folkers, 2016). Infolge der Contergan-Katastrophe

wurde zudem die Arzneimittelgesetzgebung vieler Staaten verschärft und die Zulassungskriterien von Innovationen auf dem Arzneimittelmarkt wurden strenger bezüglich der Pharmakovigilanz (Mittra, 2016b, S. 6). Da in den 1990er Jahren etliche vielversprechende Arzneimittelkandidaten in den klinischen bzw. vor-klinischen Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsstudien durchfielen (oder aufgrund von Auffälligkeiten in der Arzneimittelüberwachung wieder vom Markt genommen wurden), beschwerten sich Pharmaverbände zunehmend über die sog. *attrition*. Dieser Begriff beschreibt die Problematik, dass kommerziell erfolgreiche Innovationen von Forschungs- und Entwicklungskosten aufgrund von zu vielen kostspieligen *dead ends* im Zulassungsprozess übertroffen werden, keine Marktreife erlangen und die Investitionen nicht amortisieren können (ebd.). Gleichzeitig liefen wichtige Patente für bewährte *Blockbuster*-Medikamente aus, die nach Ablauf von Konkurrenzunternehmen als Generika hergestellt und vertrieben werden konnten (ebd.). Eine Strategie, sich die Rechte an einer molekularen Verbindung über das Auslaufen eines Patentes hinaus zu sichern, setzt an der molekularen Händigkeit von Verbindungen an:

Lang: Wie geht man denn heute in der pharmazeutischen Industrie mit der Chiralität um? Pharmazeutin Hensel: Man nutzt das aus, wenn ein Patent für ein Arzneimittel ausläuft um dann schnell ein neues zu generieren und zu versuchen, ob das eine Enantiomer unter Umständen Vorteile gegenüber dem anderen bringt, weil so sichert man sich wieder seine Marktanteile. Also man STÜRZT sich SCHNELL auf die Synthese oder eben auch auf die Entwicklung oder ein Screening von Stoffen, schaut „aha wie wirken die so? und was haben die vor allem auch für Nebenwirkungen?“ Dann versucht man eben vor allem die Vorteile für sich zu ziehen weil man hat wahnsinnig viel Konkurrenz durch die Generikahersteller. Also wenn das Patent abläuft, stehen die eigentlich schon in den Startlöchern mit 'nem fertigen DOSSIER und können dann gleich mal den Markt mit neuen Generika überfluten, daher versucht man sich natürlich abzugrenzen.

Da in früheren Jahrzehnten die Chiralität einer Verbindung nicht wesentlich berücksichtigt¹⁴ worden war, bestand in den 1990er Jahren die überwältigende Mehrheit von 88 Prozent des Arzneimittelschatzes¹⁵ aus Racematen und anderen

14 Insbesondere Zuckerverbindungen mit multiplen Stereozentren wurden im Moleküldesign zur Reduktion der Komplexität häufig entfernt. Eine Professorin der Pharmazie drückt es im Interview folgendermaßen aus: „Und man entfernt [die Zuckerketten an Molekülen mit besonders vielen stereogenen Zentren] einfach durch chemische Prozesse (1) man hat sie einfach „weggrasiert“ [lacht]“.

15 In einem ausführlichen Review wurde festgestellt, dass 56 Prozent der um die Jahrtausende zugelassenen Pharmazeutika auf händigen Wirkstoffen beruhen, davon 88 Prozent als Racemat (Rentsch, 2002).

Gemischen aus Enantiomeren, die sich als wirksam und unschädlich erwiesen hatten (Leffingwell, 2003, S. 11ff.). Da vor dem reformierten Arzneimittelgesetz allerdings enantiomerenreine Verbindungen als eigenständige Wirkstoffe gelten, sofern sie gegenüber dem spiegelbildlichen Enantiomer bzw. dem Racemat eine abweichende Wirksamkeit aufweisen (FDA, 1992), lassen sich diese Verbindungen nach Ablauf des Patentschutzes für das Racemat als *single enantiomer* vermarkten. Es finden sich zahlreiche Beispiele¹⁶ für Arzneimittel, bei denen diese Strategie sich als erfolgreich erwies: Im Jahr 2000 kam das Esomeprazol auf den Markt, ein S(–)-Enantiomer des 1988 erstmals als Racemat zugelassenen Protonenpumpenhemmers Omeprazol (Syha et al., 2005). Der Mehrwert der Neuzulassung wurde dadurch begründet, dass ein signifikanter Behandlungserfolg bei einer auf 20 mg reduzierten Einzeldosierung möglich ist (Olbe et al., 2003). Die anschließende Kritik an dieser Innovationsstrategie der *small molecule drug discovery* seitens Gesundheitsbehörden, Krankenkassen und der Ärzt/innenschaft fügte sich in die in 5.1 angesprochene Kritik an der pharmazeutischen Industrie sowie deren Geschäftspraktiken. Fragen nach dem Verhältnis von Gemeinwohl und privatwirtschaftlichen Interessen sowie Debatten um die Bedeutung von Industriestandorten und Wirtschaftswachstum stellen eine Grundkonstante im Verhältnis von Öffentlichkeit und pharmazeutischer Industrie dar (Böschen, 2004, S. 180ff.), die sich in diesem Sinne auch in der Behandlung der Chiralität widerspiegelt.

Prof. Ullmann: Und dann hat man halt einen Kandidaten, der wird synthetisiert und dann stellt man HÄUFIG fest, dass es eben eins der Enantiomere ist, das nen beobachteten Effekt hat und das andere weniger oder gar keinen. (2) Und damit hat sich das in aller Regel. (2) Dann wird noch ein Strukturmodell mit dem einen Enantiomer gebaut (.) und aufgeht's weiter zum nächsten Projekt. Dieses Thema Chiralität hat keine (.) DomINANZ, es ist aber alltäglich, es gehört dazu, es ist essentiell, es ist BEHERRSCHBAR. Solange man ein Molekül HAT, das chiral ist oder ein, zwei Chiralitätszentren HAT, dann stellt man das auch enantiomerenrein dar, wenn es denn den gewünschten Effekt hat, dann findet sich schon eine Lösung. (4) Also ich erkenne das Thema Chiralität nicht als PROBLEM. Es ist ein Problem aber es ist kein unlÖSBares Problem (1) zumindest in DEM Bereich in dem WIR uns befinden. Es gehört dazu es ist nicht sehr beliebt und es wäre wie gesagt SO SCHÖN wenn's das nicht GÄBE.

Mitte der 2000er Jahre wies der Wissenszuwachs im Bereich enantioselektiver Synthese und Wirkstoffforschung eine gewisse Sättigung auf und die Forschungsaktivitäten nahmen allmählich ab. Mittlerweile beschäftigt sich nur noch

16 Weitere bekannte Beispiele für erfolgreiche Neuzulassungen in der Folge von *chiral switches* sind etwa Ceterizin/ Levoceterizin, Citalopram/ Escitalopram, Ibuprofen/ S(–)-Ibuprofen oder Ketoprofen/ Dexketoprofen (Leffingwell, 2003).

ein verhältnismäßig eher überschaubarer, international vernetzter Kreis von Forscher/innen explizit mit diesbezüglichen Fragen. In der organischen Chemie und ihren Anwendungsbereichen gilt die Chiralität derzeit als alltäglich, unscheinbar, wenn nicht gar als wenig spektakuläre Kuriosität, die im Übrigen weder in der technischen Handhabe noch in der Ausbildung beliebt ist. Wie die Interviewstudie zeigt, gelten Analyse, Aufreinigung und Synthese chiraler Stoffe als unspektakuläre Routinetätigkeiten, von denen sich derzeit nur wenig innovative Erkenntnis versprochen wird. In der pharmazeutischen Entwicklung kleiner Wirkstoffmoleküle stellt es die Forscher/innen jenseits der in die Routine integrierten Strukturkomplexität nicht mehr vor nennenswerte Herausforderungen, wie Pharmazie-Professor Ullmann es ausdrückt. Die Phase des Forschungsbooms der 1990er Jahre hatte allerdings dazu geführt, dass im allgemeinen Bewusstsein des Wissenschaftsbetriebes die Chiralität überwiegend zu einer organisch-chemischen Eigenschaft stilisiert worden war, was sich im allgemeinen Wissenschaftsbetrieb nachhaltig sedimentierte.

Durch den paradigmatischen Zugriff der organischen Synthesechemie auf die Chiralität manifestierten sich die Symbolsprache des chemischen Strukturmodells und die eindrucklichen neu entwickelten Praktiken als dominanter Zugriff auf diese Eigenschaft der Natur, die insbesondere lebenswissenschaftliche, anorganisch-chemische und physikalische Zugriffe sekundär setzte. Es gelang der organischen Synthesechemie in ihrer Grenzarbeit, Naturphänomen gänzlich mithilfe ihrer mentalen Modelle für sich zu vereinnahmen und sich als *gatekeeper* bis heute zu behaupten, etwa in der Lehre.¹⁷ Dies war wichtig in einer Phase der Disruption, als die bewährten Erkenntnismodi der organischen Synthesechemie insbesondere im Kontext der pharmazeutischen Innovationskrise infrage gestellt wurden. Insbesondere die anorganische Chemie, deren abstrakte Konzeption der Chiralität gegenüber derjenigen der organischen Chemie sekundärgesetzt wird, bekommt das zu spüren: in der Entwicklung anorganischer bzw. metallorganischer Arzneistoffe stellt die Berücksichtigung anorganischer Spiegelasymmetrie noch ein weitestgehend offenes Desiderat dar. Dieses Beispiel zeigt, wie sich Disziplinen scheinbar universelle Eigenschaften und Phänomene in ihrer Grenzarbeit aneignen, verteidigen, Ressourcen daraus generieren und sie mit der Zeit wieder verlieren.

17 Die Vermittlung der Chiralität obliegt fast ausschließlich dem Lehrbetrieb der organischen Chemie, die mit ihrer Subdisziplin der Stereochemie dieses Phänomen als chemische Struktureigenschaft in ihren Wissensschatz inkorporiert hat. Diese Aneignung fügte sich nahtlos in die historisierenden Narrative zum stereochemischen Erbe der organischen Synthesechemie und die Entdeckernarrative um Louis Pasteur und Emil Fischer, die sämtliche nicht-organisch-strukturellen Zugriffe auf die Chiralität (stellvertretend für die gesamte molekulare Welt) sekundärsetzte. Lange war es völlig unmöglich, Arzneimittel als etwas anderes wahrzunehmen als chemische Strukturen und Chemikalien.

Prof. Paderewski: Man hat heute das Gefühl, dass die Ära des sogenannten kleinen Moleküls des Typs Aspirin, dass die langsam zu Ende geht.

Die starke Assoziation der Chiralität mit der Heuristik der organischen Synthesechemie führt, wie im folgenden Abschnitt 4.3. näher dargelegt wird, zu einem Bedeutungsrückgang der Chiralität in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung. Wie argumentiert wird, dienen die etablierten Erkenntnisprozesse der organischen Synthesechemie nicht mehr als zielführende Strategien, die mit den herrschenden Innovationsdispositiven gefördert werden. Vielmehr dient sie einer hybriden, interdisziplinären, integriert-lebenswissenschaftlichen und auf das große Molekül ausgerichteten Innovationsstrategie als veraltete, konservative und innovationsfeindliche Abgrenzungsfolie. Die Grenzarbeit zwischen verschiedenen chemischen bzw. postchemischen Denkstilen in der Arzneimittelentwicklung erfolgt entlang disziplinärer Zugriffe auf die molekulare Welt und es zeigt sich, dass ein multidisziplinärer, biotechnologischer bzw. lebenswissenschaftlicher Zugriff allmählich denjenigen der organischen Synthesechemie verdrängt. Auch wenn nach wie vor *small molecular drug research* betrieben wird und sich auf einer quantitativen Ebene gegen die aufstrebenden Biotechnologien behaupten kann, findet in qualitativer Hinsicht ein Kulturwandel statt, demnach in der Chemie eine Ära der organischen Synthesechemie als primäre Erkenntnisstrategie der Pharmazie zu Ende geht. An deren Stelle eine hybride, digitalisierte, liberalisierte und im Bereich der Biochemie angesiedelte F&E.

4.3 Die Unsichtbarkeit der Chiralität im Paradigma des großen Biomoleküls

Mit der Einführung biotechnologischer Verfahren in der pharmazeutischen Wirkstoffforschung wurde dem auf kleinen Molekülstrukturen basierenden chemischen Paradigma ein biowissenschaftliches des großen Biomoleküls gegenübergestellt. Im Zuge dessen stehen sich zwei unterschiedliche *ecologies of innovation* gegenüber, die mit der *merger mania* der 1990er und 2000er Jahre in die jeweiligen Organisationsstrukturen integriert und festgeschrieben wurden (Griesar, 2004a). Wie im letzten Abschnitt als Definition angeführt wurde, werden große Molekülstrukturen an einer molekularen Masse von über 1000 Dalton von kleinen unterschieden. Es handelt sich bei sog. Biologika bzw. Biopharmaka nicht etwa um organisch-chemische Strukturen mit einer relativ überschaubaren Anzahl an Atomen wie Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff oder Wasserstoff, sondern um komplexe Eiweißmoleküle, die aus mehr als tausend einzelnen Aminosäuren bestehen und ein Gewicht von bis zu 200 Kilo-Dalton aufweisen können (vgl. Abb. 4.1). Während etwa der Wirkstoff Acetylsalicylsäure (Aspirin) etwa nur 180 g/mol

(was 180 Dalton entspricht) wiegt, bringen monoklonale Antikörper ca. 150.000 Dalton *auf die Waage* (Bayer AG, 2019). *Biologics* basieren auf dem biochemischen Prinzip, dass sie körpereigene Proteine entweder direkt oder in optimierter Form mithilfe biotechnologischer Verfahren nachbilden und dadurch einen therapeutischen Effekt erzielen (ebd.). Erste Anzeichen von einem Paradigmenwechsel hin zu einem eher biotechnologischen Ansatz zog bereits in den 1970er Jahren in die pharmazeutische Produktentwicklung ein, als Medizinalchemiker/innen sich entsprechend der Prädiee des Schlüssel-Schloss-Prinzips (vgl. Abschnitt 2.3) biologischen Rezeptoren insbesondere an den Oberflächen von Zellen zuwandten (Schüler, 2015, S. 15ff.).

Mit der gezielten Ausrichtung auf biologische *targets* in der chemischen Pharmazie, sowie auch der Definition von genetische Biomarkern in der medizinischen Diagnostik, etablierte sich allmählich ein lebenswissenschaftliches Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehung molekularer Strukturen (Barry, 2015, S. 56). Mit der fortschreitenden Molekularisierung der Lebenswissenschaften und wachsendem Erkenntnisgewinn der Molekulargenetik und Biokatalyse wurden zunehmend die biochemischen Mechanismen der Zellen, Gewebe und Organellen bekannt und in die positivistische Entschlüsselungs-Metaphorik des *book of nature*-Narrativs integriert (Kay, 2001, S. 490). Molekulargenetische Verfahren und Methoden führten letzten Endes auch zu einem Zuwachs an biotechnologischem Wissen, mithilfe dessen aktiv in die molekularen Prozesse des Lebens eingegriffen werden kann. Demnach lassen sich genetisch veränderte Organismen und Prozesse im pharmazeutischen wie agrartechnologischen Bereich nutzbar machen, was sich wiederum in den Firmenzusammenschlüssen der 1990er Jahre widerspiegelt: Die etablierten Großkonzerne trennten sich fortan von den Chemiesparten und traten als kombinierte Agrar- und Arzneimittelkonzerne mit zunehmend molekularbiotechnologischem Profil auf (Fischer und Breitenbach, 2017, S. 332f.).

Der weltweite Marktanteil hochmolekularer Biopharmaka liegt derzeit bei 23 Prozent und wächst seit den 1980er Jahren stetig an (Interpharma, 2019, S. 35). Sämtliche in der pharmazeutischen R&D involvierten Firmen betonen die Zukunftsträchtigkeit der Biologika – beidermaßen für die Verbesserung des globalen Gesundheitsniveaus sowie auch für ein langfristiges ökonomisches Wachstum lokaler Pharmaindustriestandorte, zumal diese Stoffe aufgrund ihrer Beschaffenheit und Herstellungstechnik eine Generikaherstellung oder Fälschung verunmöglichen (Schüler, 2015, S. 192). Biotechnologische Therapeutika sind insbesondere bei komplexen Krankheitsbildern wie Krebs, Morbus Alzheimer oder multipler Sklerose im Einsatz, etwa als monoklonale Antikörper, die direkt in der genetischen Beschaffenheit von malignen Gewebestrukturen ansetzen und zielgerichtet an bestimmte Rezeptoren und biochemische Prozesse binden [ebd., S. 60ff.]. Im Gegensatz zu den niedermolekularen, chemischen Wirkstoffverbindungen weisen diese Therapeutika weniger Nebenwirkungen auf, sind aber auch erheblich teurer

in der Herstellung als industriell synthetisierte SMOLs, denn für erstere benötigt es aufwendige genetische Modifikationen in Bakterien-, Hefe- oder Tierzellen, denen die Antikörper und andere komplexe Biomoleküle entnommen und diese wiederum biotechnologisch optimiert werden (Bayer AG, 2019). Bei Krebspatient/innen werden sie etwa als Immuntherapien injiziert¹⁸, deren Kosten pro Dosis in die hunderttausende US-Dollar gehen können, weswegen die Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von Biopharmazeutika ein zentraler Knotenpunkt in der sozialen und politischen Arena zwischen heterogenen Interessensgruppen in Industrie, öffentlichem Gesundheitswesen, Patient/innen, Ärzt/innen und der Gesundheitspolitik darstellt (Ludwig und Schildmann, 2015).

Dr. Albrechtsberger: [Die kleinen] und die großen Moleküle das sind auch tatsächlich relativ strikt voneinander getrennte Abteilungen und workflows. Also gerade bei [Firma] – gut sie gehören beide zu einer übergeordneten Organisation – aber sie sind in dem Fall sogar räumlich getrennt, also an zwei verschiedenen Standorten weil sich das eben so entwickelt hat. Lang: und gibt's irgendwie dann auch Interaktion zwischen den Abteilungen? Dr. Albrechtsberger: JA KLAR weil natürlich die (.) die ähm (4) eigentliche Fragestellung „wie können wir molekular in ein Geschehen eingreifen um Krankheit zu verändern?“ (.) das ist ja eigentlich die zugrunde liegende Motivation. Das sind zumindest bei [Firma] zumindest nochmal andere Forschende, die sich um diese Mechanismen kümmern und die sich überlegen „wie funktioniert da die Biologie? Welche pathways werden bedient? Oder welches Molekül welches Protein in einer Zelle oder AN einer Zelle KANN moduliert werden um Krankheit zu modulieren?“ (.) DANN treten diese Menschen, die sich um das sogenannte TARGET kümmern AN die Personen heran, die Moleküle machen können. Das heißt, sie treten dann entweder an die Kleinmolekülwissenschaftler heran oder an die Großmolekülwissenschaftler oder manchmal auch an BEIDE. Das ist zuweilen einfach eine strategische Entscheidung die irgendwann GEFÄLLT wird.

In der Organisationsstruktur integrierter pharmazeutischer *Life Sciences*-Konzerne und ihrem Selbstverständnis bestehen i.d.R. beide F&E-Bereiche kleiner wie großer Moleküle gleichberechtigt nebeneinander, beide zählen zur sog. Grundlagenforschung in der Innovationskette und werden etwa bei kombinierten Therapien (etwa Immun- und Chemotherapien bei Krebserkrankungen) an einem späteren Zeitpunkt im Rahmen von klinischen Anwendungen aufeinander abgestimmt, zumal beide Bereiche räumlich und epistemisch getrennt voneinander arbeiten. Wie

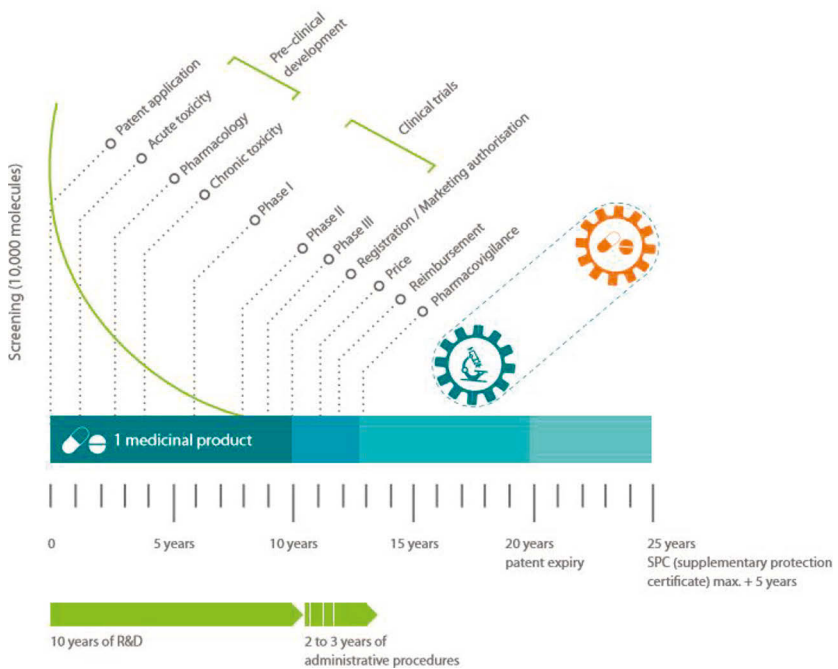
18 Die Galenik (Verarbeitung von Wirkstoffen in therapeutische Darreichungsformen wie Injektionen, Tabletten oder Tinkturen) der Biopharmazeutika ist besonders herausfordernd, denn die molekularen Strukturen sind i.d.R. zu groß um eine Tablette herzustellen und bei oraler Einnahme würden sie ohnehin aufgrund ihrer biogenen Struktur verdaut werden (Schüler, 2015, S. 22)

verhalten sich nun die Forschungs- und Entwicklungsbereiche kleiner und großer molekularer Wirkstoffstrukturen bezüglich der disziplinären Grenzarbeit zueinander? Handelt es sich eher um ein Konkurrenzverhältnis, eine Symbiose oder um völlig getrennte Bereiche? Mit Hinblick auf die qualitative Analyse und bestehende Untersuchungen zum Thema zeigt sich in Widerspruch zu Dr. Albrechtsbergers Einschätzung einer epistemischen Gleichberechtigung innerhalb des arbeitsteilig organisierten Disziplingefüges. Vielmehr überschatten und verdrängen die Innovationsdispositive und Innovationsökologien der hybriden Felder der Biotechnologie diejenigen der klassischen organischen Synthesechemie. Dies zeigt sich auf drei Ebenen, die in der Folge argumentativ verwoben werden:

1. Die pharmazeutische F&E war geprägt von einer historisch gewachsenen und zur Zeit der *golden age of drug discovery* bewährten Arbeitsteilung zwischen verschiedenen chemischen und medizinischen Disziplinen und Berufsgruppen. Mit dem Aufkommen biotechnologischer Verfahren erodierte dieses System und die Kette der Entwicklung und Zulassung veränderte sich.
2. Die Hinwendung zu biotechnologischen Wissenspraktiken und größeren Molekülstrukturen konfrontierte die Industrie mit einem erheblichen Komplexitätszuwachs, mehr epistemischer Ungewissheit, die beidermaßen einen neuartigen spezifischen Zugriff auf die molekulare Welt prägten. Dies wird insbesondere im Umgang mit der molekularen Chiralität in der biotechnologischen *drug research* deutlich.
3. Mit der Hybridisierung wissenschaftlicher Disziplinen im F&E entstanden zudem neue Expertisen und disziplinäre Verhältnisse, die mit unterschiedlichen Fachkulturen verknüpft sind.

In den 1990er Jahren fügte sich die biotechnologische Produktentwicklung zunächst nahtlos in die neueren medizinisch-chemischen epistemischen Technologien der computergestützten Hochdurchsatzverfahren und Stoffbibliotheken ein, indem diese ebenfalls auf größere molekulare Strukturen angewandt wurden, was diese Verfahren zugleich verfeinerte (Bailey und Brown, 2001). Auch wenn in der Entwicklung kleiner Strukturen durch die Einführung des *computer assisted molecular designs* eine erhebliche Rationalisierung des Prozesses stattgefunden hatte, wurde das neuartige biotechnologische Entwicklungsverfahren aufgrund der größeren Nähe zum biologischen Einsatzort als der „chemischen Schrotschussmethode“ überlegen wahrgenommen und entsprechend mit Ressourcen ausgestattet (Briken und Kurz, 2010, S. 119). Dies steht in engem Zusammenhang mit dem Wandel im Körper-, Krankheits- und Pharmakonverständnis der Lebenswissenschaften seit den 1970er Jahren, demnach die Ursache von Erkrankungen zunehmend in der Genetik des Organismus vermutet wurde und entsprechend die

Heilung ebenfalls dort ansetzte (ebd.). Arzneimittel galten lange als kleinmolekulare Chemikalien und die Vorstellung von biologischen Proteinkomplexen, die therapeutisch mit der molekularen Grundausrüstung des Organismus interagieren, wurde erst im Laufe der Zeit intelligibel (Henkel, 2011, S. 222). Dies ist darauf zurückzuführen, dass biologische Wissensproduktion im pharmazeutischen Bereich bis in die 1970er Jahre in der Pharmazie kaum präsent war und erst später als erkenntnisstiftend bewertet und berücksichtigt wurde: „In the first few decades of the twentieth century, drug discovery driven by synthetic chemistry became the established pharmaceutical model, with biology struggling to keep pace with the rapid technological advances“ (Mittra, 2016a, S. 31).



Die Entwicklung von pharmazeutischen Innovationen wird häufig als risikoreiches, multidisziplinäres, langwieriges und kostenintensives Unterfangen kommuniziert. Aus 10.000 potentiellen Wirkstoffkandidaten erlangen maximal eines oder zwei Marktreife und die Entwicklungskosten eines Arzneistoffes lagen 2013 durchschnittlich bei 2.56 Milliarden US-Dollar (efpia, 2018, S. 6). Entnommen aus ebd.

Die Entwicklung und Zulassung von Innovationen auf dem Arzneimittelmarkt wird i.d.R. in der Metaphorik einer linear und chronologisch organisierten Kette gefasst (vgl. Abb. 4.2), die sich entlang einer funktional differenzierten Arbeitsteilung von Disziplinen und Expertisen bewegt. Die Langwierigkeit dieser

Prozesse und die relativ kurze Zeit, in der aus den Entwicklungen finanzieller Gewinn gezogen werden kann, sind feste Bestandteile der betriebswirtschaftlichen Kalkulation in der Pharmabranche (efpia, 2018, S. 6). Die Wissensproduktion der pharmazeutischen Industrie ist aus diesem Grund in erheblichem Maße auf ökonomische und finanzielle Aspekte hin orientiert, was dementsprechend kommerziell erfolgreiche Strategien, Produkte, Technologien und Perspektiven fördert und weniger erfolgreiche aussortiert. Die Pharma- und Biotechnologieindustrie gelten als Vorreiterinnen in der Durchsetzung von *Triple Helix*-Beziehungen zwischen Akademie, Industrie und Öffentlicher Hand, und das pharmazeutische Innovationsmodell, das primär auf *public-private partnerships* setzt, wurde in verschiedene andere Technologiebereiche exportiert (Mittra, 2016c, S. 87). Wie die Narrationen der Interview-Partner/innen offenlegen, findet die pharmazeutische Produktentwicklung (kleiner wie großer Moleküle gleichermaßen) in einem komplexen Gebilde statt, in dem jede/r seinen/ihren Platz einnehmen muss, damit ein kollektives Ziel erreicht werden kann. Entsprechend einer Wertschöpfungskette stehen sämtliche Aktivitäten, Positionen, Wissensbestände und Kommunikationsprozesse zueinander in einem Beziehungsnetzwerk und bauen rational-logisch, hierarchisch-linear und sukzessive aufeinander auf. Die Selbstverortung von Individuen erfolgt stark über eine zeitliche Dimension von frühen und späten Phasen bzw. höheren und tieferen Stufen der F&E entlang einer der Achse einer funktional differenzierten Arbeitsteilung:

Prof. Albrechtsberger: Es geht am Ende darum, dass man ein Medikament hat, was man verkaufen kann. Da muss man schon drauf hin arbeiten aber in der gesamten Wertschöpfungskette der Pharmaentwicklung bin ich natürlich sehr sehr FRÜH. Manche Kollegen würden wahrscheinlich sagen, dass wir so die Grundlagenforscher sind. Wir sind sehr FRÜH – also FRÜH im Sinne einer (.) äh Zeitskala oder eines Fortlaufens (.) des Prozesses (.) dieser Entwicklung. Dass wir da sehr früh eingreifen eben ja auch so die ersten Moleküle definieren und schauen was machen die eigentlich oder dass wir versuchen auch sowas wie modes of action aufzuklären um zu verstehen, ob das Modell, was wir da von Krankheit in vitro oder in einem Zellmodell haben, auch gut prädiktiv ist.

Diese arbeitsteilig strukturierte Kette pharmazeutischer F&E hatte sich über Jahrzehnte hinweg in der synthesechemischen Produktentwicklung bewährt, wurde allerdings zunehmend mit der Innovationskrise infrage gestellt und erfuhr mit dem parallelen Aufkommen biotechnologischer *large molecule R&D* einen erheblichen Wandel. Die Entwicklung von *mabs* und anderen hochmolekularen Proteinstrukturen stellte die etablierte chronologische Abfolge von Identifizierung von Wirkstoffkandidaten, vorklinischen toxikologischen Studien sowie randomisierten klinischen Studien im Zuge der Zulassung vor neue Herausforderungen (Mittra, 2016b, S. 7). Dadurch, dass komplexe Biomoleküle genomspezifisch entwickelt

werden, weisen etwa erprobte Tierversuche bei einigen Stoffen eine geringere Extrapolierbarkeit (Übertragbarkeit von Daten auf den menschlichen Organismus) auf (ebd., S. 2). Die Übertragbarkeit zwischen verschiedenen Arten von Daten, eine klare Nachweisbarkeit von Ursache-Wirkung-Zusammenhängen und eindeutigen Behandlungserfolgen zählen zu den größten Herausforderungen der gegenwärtigen pharmazeutischen Wirkstoffforschung (ebd.). Die wachsende Komplexität erforderte eine Vielzahl neuer Expertisen, Ausbildungsqualifikationen und Vermittlungsinstanzen und hybride, interdisziplinäre Disziplinen und Felder wie Bioinformatik, *Molecular Medicine*, *Nanobiophysics* und insbesondere biotechnologische *Omics Sciences* erlebten einen Zuwachs an Personal und Ressourcen (Mittra, 2016c). Hinzu kommt, dass in der R&D hochmolekularer Biologika insbesondere in späten klinischen Phasen zunehmend Patient/innen, Arzt/innen und anderes medizinisches Fachpersonal involviert sind, was in diesem Bereich wiederum zu einem Wandel von vielerlei Berufsbildern führte (Mittra, 2016a).

Dr. Albrechtsberger: Ein Biologe hält mich manchmal für einen Physiker, ein Physiker hält mich für einen Chemiker [und] ein Chemiker für einen Biologen – was auch ein bisschen meine Intention war als ich studiert hab. Ich hab in [Stadt, D] angefangen Chemie zu studieren und hab dann auch in Stadt zunächst PROMoviert in Biophysik, bin damit dann auch in die USA gegangen an die [Universität] und hab da eben noch ein postdoc gemacht in Nanobiotechnologie. Dann mit der Erzeugung KLEINER Strukturen befasst, mit denen man biologische Vorgänge beobachten kann. Bin seit fünfzehn Jahren bei [Firma] und wende was ich da in meinem Rucksack zusammengepackt hab für die Pharmaforschung an. [Johann Wolfgang v. Goethe] war so'n Rollenmodell für mich, dass ich dachte, eigentlich hätte ich Lust jemand zu sein, der alles mögliche kann und jetzt nicht nur synthetische organische Chemie oder so.

Die Disruption der etablierten, disziplinär organisierten Arbeitsteilung im Zuge von Biologisierung und Innovationskrise führte mit dem Aufkommen hybrider, interdisziplinärer und problem- bzw. anwendungsbezogener Innovationsdispositive zu einer allgemeinen Abwertung der klassischen Systemwissenschaften und des monodisziplinären Forschens. Dies drückt sich etwa in den veränderten Qualifikationsprofilen und Spezialisierungen aus, die seit der Jahrtausendwende die pharmazeutische F&E prägen. Organische Medizinalchemie oder auf toxikologische Tierversuche geschulte Ärzt/innen gelten als veraltete Auslaufmodelle der allmählich niedergehenden SMOLs-Forschung, die den Anforderungen des hybridisierten, digitalisierten und biotechnologischen Paradigmas nicht mehr gewachsen sind. Die sog. Betrachtungsebenen¹⁹ der Arzneimittelentwicklung von Molekül, Makromolekül, Biomolekül, Organelle, Zelle, Gewebe, Organ, Organismus,

19 Siehe zur Prädee der Betrachtungsebene und ihre Funktion in der disziplinären Grenzarbeit Kapitel 6.

Population werden mit der Hybridisierung nicht mehr jeweils von einer Disziplin (analog Physik, Chemie, Biologie, Ärzt/innen, *Public Health*) bespielt, sondern von vielen simultan. Insbesondere die Welt des Molekularen erfährt mit dem wachsenden Zugriff verschiedener molekularer Lebenswissenschaften und der Abwertung der organischen Chemie eine Bedeutungsverschiebung. Die Ausbildungs- und Qualifikationsprofile werden als disziplinenübergreifend, grenzüberschreitend und in Abgrenzung zu einer in der Vergangenheit der Pharmaentwicklung vorherrschenden Monodisziplinarität kommuniziert. Die Abgrenzung von der klassischen organischen Synthesechemie erfüllt die Funktion, ein desintegriertes und undurchsichtiges Feld zugespitzter Expertisen mit disziplinär unklarem Profil und erheblichen Kommunikations- und Übersetzungsproblemen zu vereinigen.

Prof. Ullmann: Solche methodischen Vorgehensweisen müssen wir nicht für den Bereich pharmazeutische Forschung NEU erfinden, wir müssen sie nur anpassen und nutzbringend einsetzen. Das führt zu einer konkreten Kritik am Vorgehen der vergangenen Jahre. Ich denke, wir sind VIEL zu (.) traditionell (.) VERKRUSTET im Bereich der pharmazeutischen Wirkungsforschung. Man setzt auf altbewährtes und ADAPTive Zyklen-was an sich nicht schlecht ist, überhaupt kein Problem damit, nur die notwendige ADAPTION dieser Prozesse hinsichtlich neuer ERKENNTnisse im Bereich Polypharmakologie, Toxizität, SySTEMbiologie, die ist EXTREM schwerfällig und langsam und hier sehe ich 'ne ganz spezielle Aufgabe auch meiner Forschungsgruppe an der [Universität], junge, begeisterte Studierende mit einem solchen OFFENEN Blick auszubilden.

Dennoch haben sich die steten Forderungen nach einem postdisziplinären Forschungsklima auf Kosten der als veraltet geltenden Systemwissenschaften in den disziplinären Kulturen der beteiligten Felder – und ihrer Grenzarbeit – sedimentiert. Die epistemische Kultur innerhalb der *ecology of innovation* der biotechnologischen Pharma-F&E zeichnet sich durch einen epistemischen Anti-Konservatismus aus und spricht sich für eine fortlaufende Selbstreflektion bezüglich potentiell festgefahrener Denkmuster und Ideen aus. Die epistemische Kultur steht für einen fortschreitendem Wandel sowie ein flexibles, gegenstandsorientiertes und kritisches Denken, das um eine permanente Prozessoptimierung bemüht ist. Bewährte Erfolgsmodelle sind in diesem Sinne stets nur eine Zeit lang gültig, dann müssen sie aus dem Sachzwang heraus reformiert und ersetzt werden. Als innovationsfeindlich, verkrustet und als veraltet gelten Interview-übergreifend insbesondere die Vorgehensweisen der klassischen organischen Chemie, die noch immer an adaptiven Zyklen festhalten und sich gegen jeden Fortschritt stellen. Als altmodisch, überholt und damit nicht den Innovationsdispositiven entsprechend, gelten mittlerweile auch basale Begriffe des wissenschaftlichen Wortschatzes der molekularen Welt, wie etwa die Chiralität, die stellvertretend für das überholte

Paradigma der klassischen organischen Synthesechemie und deren epistemische Praktiken im Zuge der Abgrenzungsbemühungen verhandelt werden.

Prof. Farrenc: Für die Zucker ist [die Chiralität] fundamental! Also die Zucker sind Biomoleküle, denen man einen enorm großen Informationsgehalt zuschreibt. Es sind chirale Moleküle und diese Chiralität bestimmt ihre dreidimensionale Struktur und damit auch die Wechselwirkung mit anderen Molekülen. Also die ganzen biologischen Eigenschaften von Zuckern, die auf direkten Erkennungen basieren, basieren auch auf dieser Chiralität. Ja das beschreibt und bestimmt einfach die Struktur dieser Zucker.
Lang: Und gibt es einen Unterschied zwischen den Zuckermolekülen und anderen chiralen Molekülen?

Prof. Farrenc: (6) Ich meine, es sind sehr komplexe Moleküle mit äh (1) vielen (1) chiralen Zentren (4) Ich denke, sie sind BESONDERS chiral [lacht].

Obwohl in großen wie kleinen molekularen Strukturen gleichermaßen bedeutsam für die pharmakologische Wirkung eines Moleküls, erfährt die Chiralität im neueren biotechnologischen Paradigma der großen Moleküle längst nicht die Beachtung wie in der organischen Chemie. Zwar gelten biologische Makromoleküle aufgrund einer großen Zahl an Stereozentren als „besonders chiral“, wie es die zitierte Professorin im Bereich der *Glycomics* ausdrückt und es ergibt sich ein erhebliches Potential an enantioselektiven Wirkungsspektren, allerdings wird dieser molekularen Eigenschaft im Alltag der biopharmazeutischen F&E kaum Bedeutung zugemessen. Im Allgemeinen zeigt sich, dass die Chiralität aus dem Wortschatz dieser neu entstandenen Forschungsfelder und ihren Publikationen allmählich verschwunden ist und selbst kaum in der molekularen Entwicklungsarbeit berücksichtigt wird. In der Analyse zur Interviewstudie zeigen sich verschiedene Narrative in diesem Zusammenhang, die Rückschlüsse über die Grenzarbeit der beteiligten Felder und Disziplinen erlauben. Insbesondere seit dem Forschungsboom der 1990er Jahre, währenddessen chirale Separation, Synthese und Katalyse in der organischen Chemie viel Aufmerksamkeit erfahren hatten, scheint im Bereich der Pharmazie ein feldübergreifender Konsens zu bestehen, dass die Chiralität dem organisch-chemischen Wissensschatz angehört. Auf diese Weise wird der Begriff alleine schon mit klassischer organischer Chemie assoziiert und im Sinne der oben beschriebenen kettenförmigen Arbeitsteilung in einer zeitlichen Dimension dem eigenen Zuständigkeitsbereich entzogen. Sie wird als exklusiv chemische Eigenschaft verhandelt, die sich primär auf die Struktur kleiner molekularer Substanzen bezieht und große entsprechend sekundärsetzt. Auf die Frage danach, warum in den biologischen Wissenschaften der Begriff so wenig verwendet werde, bieten die Interviewees jeweils unterschiedliche Erklärungen an:

Lang: Wie konnte das kommen, dass die Leute heutzutage den Begriff [der Chiralität] jetzt sagen wir mal WENIGER benutzen?

Prof. Ullmann: Och Gott, der ist aus der Lehre verschwunden, wird nicht wirklich wahrgenommen, [die Forschung zur Chiralität] wird relativ traditionell betrieben und im Moment erfinden wir die Räder ständig NEU.[...] Auch in den aktuellen Arbeitskreisen, werden einfach (.) existIERENDE Begriffe nicht verwendet, sondern neue Begriffe stattdessen erFUNden. AUCH um sich einen Namen zu machen in der Wissenschaftswelt, denn wer mit Chiralität arbeitet – mein Gott es sind ja alte Hüte! Du machst hier ja nichts moDERnes, wer mit Glycomics arbeitet – das ist FANCY!

Chiralität als Begriff gilt in diesem Sinne als verstaubt und altmodisch, weswegen er dem innovationsorientierten Denkstil der Lebenswissenschaften entgegenläuft. Es gilt vielmehr, Begriffe neu zu besetzen, sich als aufstrebendes, hybrides Feld neue Konzepte anzueignen und als Wissenschaftler/in eigene Begriffe und Konzepte zu prägen. Zudem wird die Chiralität aufgrund der Kollektiverfahrung im Studium exklusiv der Chemie zugeschrieben und es fühlt sich „falsch an“, im Falle von biologischen Komplexen den chemischen Begriff der Chiralität zu verwenden, auch wenn sie sehr viele Asymmetriezentren beinhalten oder wie bei der DNA-Doppelhelix ein Standardbeispiel für chirale Objekte vorliegt. Pharmazie-Professorin Farrenc hingegen sieht die Ursache dafür, dass die Chiralität eine nachgeordnete und unscheinbare molekulare Eigenschaft in den biologischen Wissenschaften darstellt darin, dass die Biotechnologie im Umgang mit ihr an ihre epistemischen und technischen Grenzen stößt. Durch die unzähligen Atome und Asymmetriezentren entsteht eine erhebliche Komplexität, sodass die makromolekulare Chiralität im Bereich großer Biomoleküle nicht so behandelt werden kann wie diejenige kleiner organischer Verbindungen. Zudem impliziert dies die Vorstellung, dass sich biologische Verbindungen zwar auf die Prinzipien der Chemie zurückführen lassen, jedoch forschungspraktisch keine direkte Handlungsfähigkeit schaffen. Die Chiralität präsentiert sich in diesen Feldern deshalb so unscheinbar und wenig beachtet, da sie wie „Zukunftsmusik“ verhandelt wird: Die hohe Komplexität, der sich die Biologie ausgesetzt sieht, zwingt die Biolog/innen und Pharmazeut/innen kollektiv diese Eigenschaft solange zurückzustellen, bis die wichtigeren, genuin biologischen Mechanismen von Molekülen, verstanden sind. Hierbei werden besondere Hoffnungen auf informationstechnologische Big Data-Verfahren projiziert:

Prof. Farrenc: Ja das sind hochchirale Sachen! Ich kann mir einfach vorstellen, dass die Zucker sie SIND bis zu einem gewissen Grad synthetisch zugänglich aber nicht bei diesen GANZ großen [Biomolekülen], auf denen die Zuckermoleküle vorkommen. Ich denke einfach, die AUFLösung der Untersuchungen, die gemacht werden ist-ist noch nicht hoch genug, um das dann noch weiter zu differenzieren in verschiedene Mög-

lichkeiten. Der Umgang mit der Komplexität ist ein absolut FUNDamentales Problem in den biologischen Wissenschaften und ich glaube, es gibt keine Patentlösung. Man muss immer irgendWIE wieder auf ein reduziertes System.

Auch wenn die Chiralität in der biotechnologisch orientierten Wirkstoffforschung omnipräsent ist, verwenden Vertreter/innen in diesem Zusammenhang neu entstandenen biotechnologischen Disziplinen den Begriff kaum, da diese molekulare Eigenschaft fest der organischen Chemie zugerechnet und mit kleinen molekularen Strukturen assoziiert wird. In diesem Sachverhalt spiegeln sich grundlegende Tendenzen im Verhältnis von organischer Synthesechemie und neuen, hybriden *Life Sciences* wieder, die zwar nach wie vor gleichermaßen an der pharmazeutischen Wirkstoffforschung beteiligt sind, allerdings zunehmend zueinander in ein Konkurrenzverhältnis treten. Es zeigt sich, dass gemessen an den gegenwärtigen Innovationsdispositiven der pharmazeutischen Industrie die etablierte Systemwissenschaft der organischen Chemie zunehmend unter Druck gerät und gar als Abgrenzungsfolie für ein altmodisches, überholtes und wenig erfolgreiches Innovationsparadigma inszeniert wird. Damit bestätigt sich in diesem Bereich ein Trend, der sich in der weitergefassten Landschaft hybrider, postdisziplinärer und gegenstandsbezogener *Technosciences* niederschlägt: Scheinbar universelle Größen der Natur werden mit veralteten, monodisziplinären Epistemologien assoziiert und sie werden der allgemeinen Erkenntnisproduktion entzogen. Die Chemie verliert an dieser Stelle ein angestammtes Terrain, in der ein legitimations- und identitätsstiftender Teil chemischer Forschung über lange Zeit dominant war.

Die vergleichenden Analysen zum Umgang mit der molekularen Chiralität in der hoch- und niedermolekularen pharmazeutischen Grundlagenforschung weisen nach, dass insbesondere die molekulare Welt sich nicht als einheitliche, allen Betrachter/innen gleichermaßen zugängliche Wirklichkeit präsentiert. Vielmehr präsentiert sie sich als heterogene, von methodischen, theoretischen und fachkulturellen Prämissen abhängige Konstruktion, die von Vertreter/innen der organischen Synthesechemie hergestellt, modelliert, ausgebaut und angeeignet wurde. Im 20. Jahrhundert leisteten auch Physiker/innen und Biolog/innen ihre Beiträge zum Wissenszuwachs über die molekulare Welt und gestalteten diese aktiv mit. In den Modellen, Bildern, Zeichnungen, Texten und Fragestellungen zum Molekül und seiner Umwelt spiegeln sich seit jeher die unterschiedlichen disziplinären Prämissen wieder, wie sie sich spezifische Gegenstände aneignen, sie verteidigen und wie sie von anderer Seite übernommen werden. Angesichts der aktuellen Hybridisierung wissenschaftlicher Disziplinen lassen sich weitreichende Re-Konfigurationen der wissenschaftlichen Felder beobachten. Insbesondere die Welt des Molekularen erscheint dabei als soziale Arena der disziplinären Grenzarbeit. Die Betrachtung der molekularen Welt zählt nicht mehr exklusiv in den Zuständigkeitsbereich der Chemie, sondern wird von einer wachsenden Bioökonomie

einverleibt und mit hybriden biotechnologischen Prämissen, Methoden, Ikonografien, Theorien aufgeladen. Diese lebenswissenschaftlichen Zugriffe erweisen sich als äußerst heterogen und präsentieren sich nicht als einheitliches Feld. Zwischen molekularer Struktur und biologischer Wirkung bzw. zwischen dem „[]aseptic space of the laboratory[] and the []living labyrinth of the body[]“²⁰ besteht zudem ein ontologisches Problem: eine Blackbox der Ursache-Wirkungs-Mechanismen, einem Problem, mit dem sich das folgende Kapitel intensiv beschäftigt.

20 (Bensaude-Vincent und Stengers, 1996, S. 263, zit. n. Barry, 2015).

