

Niedersächsischer Forschungsverbund
Technikentwicklung und gesellschaftlicher Strukturwandel.

- Abschlussbericht -

**Wissenstransfer in ausdifferenzierten Innovationsketten.
Neue Formen der Organisation von Innovationen
in forschungs- und entwicklungsintensiven Industrien
am Beispiel der Biotechnologie**

Leitung: PD Dr. Volker Wittke

Bearbeitung: Dr. Kendra Briken

Dr. Constanze Kurz

**Soziologisches Forschungsinstitut an der Georg-August-Universität Göttingen
(SOFI)**

Oktober 2004

Inhaltsverzeichnis

0	Biotechnologische Innovationen in der industriellen Arzneimittelforschung: Voraussetzungen, Formen, Folgen	4
1	Anlage der Untersuchung	9
1.1	Untersuchungszugriff	14
1.2	Untersuchungsmethode	18
2	Institutionelle Dynamik und Biotechnologie in Deutschland	23
2.1	Biotechnologie und Politik	26
2.1.1	Von der Technologiepolitik...	27
2.1.2	...zur Innovationspolitik	29
2.1.3	Effekte am Beispiel der BioRegionen	33
2.1.4	Der Stellenwert von Star Scientists und charismatischen Einzelpersonen	36
2.2	Reform des Wissenschaftssystems	43
2.2.1	Der Entrepreneurial Scientist als neues Leitbild an deutschen Universitäten	44
2.2.2	Verwertung von Ergebnissen der Hochschulforschung	46
2.2.3	Engere Verzahnung von Wissenschaft und Wirtschaft	50
2.3	Etablierung eines Wagniskapitalmarkts	55
2.3.1	Modelle und Strategien der Biotech-Finanziers	56
2.3.2	Kriterien der Mittelvergabe	60
2.3.3	Geschäftsbanken und Biotechnologie	64
2.3.4	Strategien der VC-Gesellschaften	67
2.4	Entwicklung der Biotechnologie und institutioneller Wandel	72
3	Spezialisierungsmuster und Leistungsprofile in der Biotechnologie	74
3.1	Produkte I: Medikamente	76
3.2	Produkte II: Plattformtechnologien	81
3.3	Produkte III: Biomedizinische Dienstleistungen	85
3.4	Biotechfirmen als hybride Unternehmen	85
4	Interne Organisationsentwicklung zwischen Wissenschafts- und Wirtschaftlichkeitsanforderungen	90
4.1	Unternehmensgründungen in der Biotechnologie	90
4.2	Schnittstelle: Wissenschaft und Business Development	99

5	Die forschenden Pharmaunternehmen: Die Erneuerung des Innovationsprozesses durch die Biotechnologie	104
5.1	Rückblick	113
5.2	Die Integration der Biotechnologie in die Forschung	116
5.2.1	Genomforschung und industrielle Pharmaforschung	121
5.2.2	Targetidentifizierung und Targetvalidierung	125
5.2.3	Die Wirkstoffsuche: 1 Million Substanzen, 100 Hits und dann?	135
5.2.4	Biopharmazeutika in der Pharmaforschung: Innovations- und Umsetzungsschwäche	144
5.2.5	Zwischenresümee: Pharmaforschung in Bewegung	155
5.3	Integration der Biotechnologie in die Entwicklung	156
5.3.1	Grenzen der Forschungsfreiheit: Die Präklinik	158
5.3.2	Neue Methoden der Wirkstoffoptimierung	160
5.4	Trends der Organisationsentwicklung in den forschenden Pharmaunternehmen	168
5.4.1	Die Integration neuer Abteilungen und Formen der schnittstellenübergreifenden Zusammenarbeit	170
5.4.2	Projektgruppen: Zentrales Medium der Innovationsorganisation	173
5.4.3	Erhöhter Kosten-, Zeit- und Risikodruck: Von der Forschungsabteilung zur „Business Unit“	178
6	Kooperation und Arbeitsteilung von Pharma- und Biotechunternehmen	183
6.1	Die Pharmafirmen zwischen Externalisierung und Internalisierung	186
6.2	Die Biotechunternehmen zwischen Chancen und Risiken	195
7	Schlussbemerkungen: Wie nachhaltig kann der pharmazeutische Innovationsprozess sein?	206
8	Literatur	212

0 Biotechnologische Innovationen in der industriellen Arzneimittelforschung: Voraussetzungen, Formen, Folgen

Die gezielte und breite Nutzung intellektuellen Potentials bei der Hervorbringung von Innovationen¹ gewinnt in der gegenwärtigen Formation der Wissensgesellschaft² zur Sicherung und Steigerung wirtschaftlichen Wachstums wie gesellschaftlichen Wohlstands deutlich an Gewicht (vgl. Heidenreich 2004): Derzeit werden in wissensbasierten Ökonomien 70 Prozent des wirtschaftlichen Wachstums technologischem Fortschritt zugeschrieben (vgl. OECD 2003).

Im Zentrum der Diskussionen stehen die Forschungsfelder, deren innovatives Potential sich für soziale, wirtschaftliche und kulturelle Entwicklungen als nützlich zu erweisen scheint (vgl. Bréchnignac 2000; BMBF 2000b).³ Innovationen, die diese umfassende Eigenschaft haben, kommt der Charakter von Basisinnovationen⁴ zu. Sie beruhen auf wissenschaftlichen Entdeckungen, die die Generierung neuer Schlüsseltechnologien ermöglichen. Kennzeichnend ist, dass sie nicht unwiderruflich und eindeutig in ihrer Bedeutung fixiert sind, sondern in eine Vielzahl von Anwendungsbereichen hineinwirken. Sie bilden damit das Fundament für vielfältige kommerzielle Nutzungen (in Form von Waren oder Dienstleistungen) und erschließen unterschiedliche Absatzmärkte (vgl. Schumpeter 1942). Basisinnovationen können unabhängig voneinander entstehen, sich in ihrer Wirkung aber auch ergänzen und verstärken (vgl. Nefiodow 2000).

Als Forschungsfeld mit basisinnovatorischer Qualität und Breitenwirkung sind die Entwicklungen im Bereich der molekularen Biologie anzusehen. Ihre Grundlagen sind in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu einem allgemeinen, die gesamte Biologie betreffenden experimentellen und theoretischen Paradigma geworden (vgl. Castells 2001).

1 Hier verstanden als die Umsetzung einer Idee in neue oder verbesserte käufliche Produkte, in operationelle Verfahren in Industrie oder Handel oder neue Formen von Dienstleistung (vgl. OECD 1999).

2 Zur begrifflichen Definition vgl. Böhme/Stehr (1986); Stehr (1994).

3 Diese positive Konnotation technologischen Fortschritts soll nicht darüber hinweg täuschen, dass gerade in Hochtechnologiebereichen zunehmend auch die Reflexion von Risiken und Nebenfolgen in den Forschungs- und Entwicklungsprozess mit einbezogen ist (vgl. Beck 1986).

4 Wir orientieren uns dabei an der Definition von Nefiodow, der folgende drei Kriterien für Basisinnovationen benennt: Sie bestehen aus einem Bündel vernetzter Technologien, die das Tempo und die Richtung des Innovationsgeschehens für mehrerer Jahre bestimmen. Sie übernehmen die Rolle einer „Lokomotive“ der gesamten wirtschaftlichen Entwicklung und sie führen schließlich zu einer weitreichenden Reorganisation der Gesellschaft (vgl. Nefidow 2000:15f.).

Dieses setzt grundlegend neue Impulse für die Wissenschaftsentwicklung und reicht weit über die bisherigen disziplinären Grenzen hinaus. Gegenwärtig werden unter dem Begriff der Biowissenschaften die Wissenschaften gefasst, die sich mit der molekularbiologischen Forschung im weiteren Sinn beschäftigen. Hierzu gehören beispielsweise die Medizin, die Chemie, die Pharmazie sowie in Teilen auch die Informatik, die Physik und die Verfahrenstechnik. In der Verbindung mit den Möglichkeiten der IuK-Technologien verstärken sich die innovatorischen Potentiale der Biowissenschaften: Um beispielsweise Genomdaten in praktische Anwendungen umzusetzen, ist eine integrierte transdisziplinäre Forschung, die eine enge Verzahnung von Informatik und Biologie ermöglicht, von zentraler Bedeutung. Umgekehrt ersetzen verstärkt DNA-basierte Biochips konventionelle Speichermedien. Eine zunehmend wichtigere Rolle dürfte für die Zukunft jedoch ein Systemansatz (Systembiologie) spielen, der die Molekularbiologie bzw. ihre Betrachtungsweisen erheblich ausweitet und in ein neues Verhältnis zur Informatik und Mathematik setzt (vgl. Winnacker 2003a; 2003b).

Die Biotechnologie⁵ basiert auf biowissenschaftlichen Innovationen (vgl. Ziman 1994) und bietet Anwendungsmöglichkeiten etwa in der Humanmedizin, der Landwirtschaft und im Umweltschutz. So bedeutet beispielsweise die Sequenzierung des menschlichen Genoms, die als wissenschaftlicher „Breakthrough of the Year“ (vgl. Science 2000) ausgezeichnet wurde, einen enormen Erkenntniszuwachs auf diesem Gebiet und stellt eine Basisinnovation im o.g. Sinne dar. Sie gilt als treibende Kraft unzähliger Wissensfortschritte, die in schneller Folge die „Grenzen des Erklärbaren“⁶ verschieben: Während etwa die Gentherapie in Folge dramatischer, teils tödlicher Nebenwirkungen bis vor kurzem als überschätzte neue Behandlungsmethode galt, mehren sich inzwischen die Meldungen über positive Behandlungserfolge (vgl. idw 2004).

Auf Grundlage dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse eröffnen sich industriellen Akteuren vor allem im Bereich der roten Biotechnologie⁷ grundlegend neue Möglichkei-

5 Unter Biotechnologie verstehen wir die Anwendung wissenschaftlicher und technischer Prinzipien zur Stoffumwandlung durch biologische Agenzien (Mikroorganismen) mit dem Ziel der Bereitstellung von Gütern und Dienstleistungen (vgl. OECD 2002).

6 Vgl. Nüsslein-Volhard in Thurnau, Süddeutsche Zeitung vom 26./27. April 2003.

7 Unter dem Begriff „Rote Biotechnologie“ fasst man heute alle Bereiche der Biotechnologie zusammen, die medizinische Anwendungen zum Ziele haben. Dazu gehören die Entwicklung entsprechender

ten, Innovationen sowohl im Hinblick auf neue Produkte (etwa in Form von Medikamenten) wie auf neue Prozesse (in Form neuer Verfahren der Wirkstoffsuche wie auch neuer Wirkmechanismen) zu generieren. Durch die Erkundung neuer Ansatzpunkte für die Ursachenanalyse von Krankheiten und das Auffinden und Optimieren von Wirkstoffen tragen die Biowissenschaften dazu bei, bislang in ihrer Tragweite noch unzureichend genutzte Möglichkeiten zur Verbesserung der Diagnose und Behandlung von Krankheiten aufzudecken (vgl. Reiß 2001). Im Jahr 2000 konnte sich erstmals ein Biotech-Produkt unter den weltweit umsatzstärksten Top-10-Medikamenten etablieren (vgl. BPI 2003). Nach Einschätzung des Verbands der forschenden Arzneimittelhersteller Deutschlands werden im Jahr 2015 annähernd die Hälfte der neu auf den Markt kommenden Medikamente auf einem genomisch basierten Forschungsansatz beruhen (vgl. VfA 2003).

Während die Protagonisten der Biotechnologie die Lösung globaler sozialer Probleme wie Umweltzerstörung, Krankheit und Hunger ebenso wie die Erschließung neuer Märkte mit immensen Wachstumspotentialen am Horizont sehen, warnen kritische Stimmen vor den Risiken des Biotechnischen Zeitalters: Menschliches und tierisches Erbgut in den Händen der Biotechindustrie, die Embryozellen zum biomedizinischen Produktionsmittel degradiert, als Lieferanten von Wirksubstanzen, Ersatzgewebe, Organen verwertet, oder gar komplette Designerbabies profitabel vermarktet, Fortpflanzung im Reagenzglas, Kinder nach Maß bzw. nach gewünschten Eigenschaften selektiert; Medikamente billig auf dem Acker in gentechnisch veränderten Pflanzen produziert. Die fortwährende Entwicklung der Biotechnologie hat die Frage, wie weit ihre Zielsetzungen den gesellschaftlichen Bedürfnissen entsprechen, ebenso wie die nach der Bändigung ihrer sozialen Folgen zu einem andauernden Konfliktthema gemacht. Dass diese Debatte sich in erster Linie auf die Reproduktionsmedizin und Fragen der Humangenetik konzentriert, ist in Anbetracht der möglichen fundamentalen Folgen für das Verhältnis von Natur und Gesellschaft verständlich.

Produkte (Therapeutika, Diagnostika, Impfstoffe etc.), ebenso die erforderlichen Plattformtechnologien sowie die Modellorganismen aus dem tierischen Bereich, die zur Entwicklung neuer Therapeutika benötigt werden. Eingeschlossen ist die Produktion von Wirkstoffen durch genetisch veränderte Tiere und Pflanzen (Zuordnung gemäß des BMBF-Förderschwerpunktes „Nachhaltige BioProduktion“ 2001).

Am Zukunftsszenario einer „profitorientierten eugenischen Zivilisation“ (Rifkin 1998) sind derzeit zwar noch Zweifel begründet. Aber: Wenn auch der gegenwärtige genethische Debattenrummel die aktuellen Möglichkeiten der Bio- und Gentechnologie überhöht, so ist die Ausweitung des wissenschaftlichen Erkenntnisraums sowie der industriellen Anwendungen nicht ohne ökonomische, soziale, politische und gesellschaftliche Brisanz. Die neue Technologie wird bereits in einem komplexen Geflecht von Wissenschaft, Wirtschaft und Politik, in einer Vielzahl von Unternehmen, Regionen, in unterschiedlichen institutionellen Gefügen vergesellschaftet. Staatliche Förderprogramme und Politik bestechen seit den 1990er Jahren eher durch eine Deregulierung als eine Intensivierung der politisch administrativen Kontrolle, gestützt von einer breiten gesellschaftliche Akzeptanz der gentechnisch basierten Biomedizin. Sicher, Bedenkenträger gibt es auch in diesem Bereich. Doch für die große Mehrheit (etwa zwei Drittel der deutschen Bevölkerung sind der roten Biotechnologie gegenüber positiv eingestellt) steht außer Frage, dass die Entwicklung innovativer Produkte - sei es nun im Kampf gegen Krebs oder Fettleibigkeit - notwendig ist. Für die Politik schließlich steht eine Solidargemeinschaft im Zentrum, für die deutlich weniger Ressourcen im Bereich der Krankenversorgung oder der Pflege aufzuwenden wären.⁸

Am Anfang eines solch weitreichenden Neu- und Restrukturierungsprozesses können wir vielfach nicht mit Bestimmtheit sagen, was am Ende als neuer Innovationsmodus mit welchen sozialen und politischen Manifestationen stehen wird. Dies gilt in besonderer Weise für den Bereich der roten Biotechnologie. Mit dem vorliegenden Endbericht des Projekts „Neue Formen der Organisation von Innovationen in forschungs- und entwicklungsintensiven Industrien am Beispiel der Biotechnologie“ wollen wir die Bewegungsgesetze, die den Wissens- und Wirtschaftskomplex antreiben, aus industriesoziologischer Perspektive beleuchten. Unsere Ergebnisse sollen dabei für den Ausschnitt der industriell-kommerziellen Nutzung der roten Biotechnologie in Deutschland Richtung und Verlauf des gesellschaftlichen Strukturwandels entlang den Dimensionen neuer Or-

⁸ Dass das Wiederaufleben eines genetischen Determinismus und damit verbundener Neuaufgaben oder einer Rückkehr zu eugenischen Projekten nur eine Problemstellung ist, darauf verweist etwa Thomas Lemke. Am Beispiel der Ergebnisse eines Projekts zur „Genetischen Diagnostik in der Risikogesellschaft“ kann er nachweisen, dass die Gendiagnostik nicht allein Ausdruck instrumenteller Vernunft ist. Vielmehr stellt sie sich als Effekt und Instrument dar, die eine Umcodierung der gesellschaftlichen Kräfteverhältnisse hin zu einer Individualisierung und Privatisierung kollektiver Risiken forciert (Lemke 2001).

ganisationsformen und Beschäftigungsverhältnisse, der Bedingungen und Bewältigungsformen von Innovationen sowie der Entwicklung neuer gesellschaftlicher Spaltungslinien entschlüsseln.

Wir wollen damit nicht nur einen Beitrag zur Analyse des Verhältnisses von betrieblichen Strategien und institutioneller Ordnung leisten, sondern hoffen, mit unseren Befunden dazu beizutragen, die Aufgabe des Forschungsverbunds (Information von Politik und Öffentlichkeit über die Chancen und Risiken gesellschaftlichen Strukturwandels zu Beginn des 21. Jahrhunderts) zu erfüllen.

1 Anlage der Untersuchung

Die Fragestellung unseres Projekts zielte auf Bedingungen und Effekte des ökonomischen Freisetzungsprozesses für die Organisation von biotechnologischen Innovationen. Wir beabsichtigten, die im deutschen Kontext beobachtbaren Entwicklungen auf den Ebenen Unternehmen, Wissenschaftssystem und partiell der Regionen aufzuarbeiten. Mit anderen Worten: Nicht die Erklärung von *unterschiedlichen* Entwicklungspfaden, sondern die Analyse der gegenwärtigen industriellen Entwicklungsprozesse in Deutschland stand im Zentrum unserer Recherchen. Konkretisiert werden sollte, unter welchen organisatorischen, personellen und finanziellen Voraussetzungen Erkenntnisse der biotechnologischen Forschung in Anwendungen umgesetzt werden und welche Konsequenzen und Problemstellungen sich hieraus für die industrielle Innovationsdynamik ergeben.

Die der Untersuchung zugrundeliegende Prämisse war, dass bei der Diffusion biotechnologischer Erkenntnisse analog zu anderen Branchen Unternehmensneugründungen eine besondere Rolle für die Entwicklung der industriellen Biotechnologie spielen. Entgegen der weit verbreiteten Sichtweise, dass etwa die eher inkrementelle Entwicklungsdynamik in Deutschland aus einem defizitären Wissenstransfer aus der (akademischen) Forschung in die (industrielle) Nutzung hinein resultiert, verfolgte das Projekt die These, dass diese Sicht „relevanten Entwicklungen im Bereich forschungs- und entwicklungsintensiver Industrien nicht mehr gerecht wird“ (Buss/ Wittke 1999:2). Im Gegenteil entwickle sich mit den Biotech-Start ups ein Spezialist neuen Typs, der weder mit technologieorientierten Start ups vergleichbar sei, die in Konkurrenz zu den Großunternehmen auftreten, noch mit spezialisierten Zulieferern, die in starker Abhängigkeit von den Endherstellern agieren (müssen). Vielmehr handele es sich dabei um Unternehmensneugründungen, die als „Zulieferer von Innovationen“ (Whittaker/Bower 1994) fungieren, und die Forschungs- und Entwicklungsergebnisse für Innovationsprozesse vermarkten. Diese „Produkte“ werden von den „Finalherstellern“ in die Kette aus Forschung, Produkt- und Prozessentwicklung eingebunden. „Ihr Verhältnis zu den Anwendern ist damit - ähnlich den spezialisierten Zulieferern in reifen Industrien - durch eine komplementäre Spezialisierung gekennzeichnet“ (Buss/Wittke 1999:9). Dies gelte zwar

nicht für alle Biotechs gleichermaßen, doch dürften auf Forschung und Entwicklung fokussierte Neugründungen in der Biotechnologie nicht ein Randphänomen, sondern von hoher Bedeutung sein.

Aus diesen Überlegungen folgten zwei weitere Annahmen. So vermuteten wir erstens, dass sich die Modalitäten der Wissensproduktion und des Wissenstransfers zwischen akademischen Forschungseinrichtungen und industriellen Anwendern verändern. Zwar spielt auch für den biotechnologisch basierten Wissenstransfer aus der akademischen in die industrielle Sphäre die Mobilität von Personen als Trägern von Wissen eine Rolle, d.h. sind Gründerpersonen aus dem akademischen Kontext eine wichtige Voraussetzung für die Start ups. In forschungs- und entwicklungsintensiven Bereichen ist darüber hinaus eine enge Verbindung mit den akademischen Forschungseinrichtungen eine wichtige Bestandsbedingung für die Neugründungen. Anders gesagt: Der Input von wissenschaftlichem Wissen bleibt ein wichtiges Moment für die Sicherung der Marktgängigkeit der Unternehmen (für den US-amerikanischen Fall belegen dies McMillan et al. 2000).

Zweitens bekommt damit die Organisation der Input-Seite eine hohe Relevanz. Die Beziehung zwischen akademischen Einrichtungen und industriellen Nutzern in der Biotechnologie basiert auf „weichen“ Schnittstellen, die eine enge, zumeist personengebundene Verbindung zwischen akademischem und industriellem Milieu befördern. Allerdings lassen Veränderungen im Modus der Wissensproduktion selbst die Rahmenbedingungen dieser Beziehungen „härter“ werden. In Anlehnung an die Überlegungen von Gibbons et al. (1994) zum „Mode 2 der Wissensproduktion“ halten Anwendungsbezüge immer stärker Einzug in die Wissenschaft. Damit treten neben die hergebrachten Prinzipien der Wissensproduktion (disziplinär, homogen, hierarchisch organisiert, auf wissenschaftliche Erkenntnis ausgerichtet, kontrolliert durch die Scientific community) neue Organisationsprinzipien.⁹ Diese sind durch Transdisziplinarität, Heterogenität der Akteure und die Orientierung an konkreten Anwendungskontexten ausgezeichnet, d.h. die kommerzielle Verwertbarkeit gewinnt gegenüber innerwissenschaftlichen Relevanz-

9 Vgl. dazu auch die neueren Veröffentlichungen von Nowotny (1999) sowie Nowotny et al. (2001) sowie die kritische Auseinandersetzung mit diesen Thesen von Gläser, Hack u.a. erschienen im Sammelband von Bender (2001).

kriterien an Gewicht. Krohn (2003) sieht in diesem Wandel ein zentrales Merkmal der aktuellen Formation der Wissensgesellschaft: „Der Drehpunkt dieses Wandels ist der Umstand, dass in unserer Gesellschaft Wissen zunehmend erzeugt wird in Kontexten der Anwendung. Die Forschung verlässt das institutionelle Gehäuse der Wissenschaft und durchdringt viele Bereiche der Gesellschaft.“ Wichtig ist dieser Befund für die Unternehmensneugründungen deshalb, weil in diesem Zusammenhang etablierte Modelle des Wissenstransfers verändert werden: „(...) gerade die Anwendungsrelevanz der akademischen Wissensproduktion legt es für Universitäten und geförderte Forschungseinrichtungen nahe, ihre Wissensbestände - ähnlich wie Unternehmen - als schutzwürdiges und -bedürftiges intellektuelles Eigentum anzusehen, dessen Transfer es stärker als in der Vergangenheit formal zu regeln und zu kontrollieren gilt, um sich gegen Free Rider zu schützen“ (Buss/Wittke 1999:29).

Das Projekt ist in Anlehnung an diese Thesen der Frage nachgegangen, inwieweit die Emergenz von Spezialisten neuen Typs zur Ausdifferenzierung von Innovationsketten in der Biotechnologie führt, und welche neuen Mechanismen des Wissenstransfers sich in den ausdifferenzierten Innovationsketten herausbilden. Wir konzentrierten uns dabei auf das nach Marktvolumen in Deutschland wie weltweit bedeutendste Anwendungsfeld, die sogenannte rote Biotechnologie. Folgende Fragenkomplexe standen im Zentrum der Untersuchung :

- Welche Leistungsprofile und Spezialisierungsmuster bilden sich bei den Unternehmensneugründungen heraus? Gibt es Unternehmen, deren Geschäftszweck in der „Zulieferung von Innovationen“ liegt?
- Welche Strategien verfolgen die etablierten Anwender? Entstehen durch ihre Reorganisation von Forschung und Entwicklung die für die Herausbildung der Spezialisten neuen Typs erforderlichen Anknüpfungspunkte und Absatzmärkte?
- Welche Formen der Wissensproduktion und des Wissenstransfers bilden sich sowohl im Hinblick auf die etablierten Unternehmen wie auch die akademische Forschung heraus?

Es stand kurzum auf der Agenda, das Zusammenspiel zwischen (sich verändernder) Umwelt und (sich verändernder) Organisationsstruktur und die ihm unterlegten Dynamiken zu fassen, um Faktoren herauszuarbeiten, die die Akteure zur „bewussten und erfolgreichen Veränderung ihrer eigenen operativen Programme“ (Türk 1989) veranlas-

sen. Zentral war damit die Analyse der Etablierungsprozesse neuer Regeln für die Organisation, deren Gehalt (Inhalt), Legitimation, der konkreten Ansätze/Instrumente des Veränderungsmanagements sowie der Auswirkungen für die betriebliche Realität.

Die Organisations- und Reorganisationsanalyse erfolgte auf drei Ebenen, in einer Vielzahl von Einzelaspekten und Perspektiven. Sie erstreckte sich auf

- Großunternehmen und Start ups, die als zwei Grundformen und Kernorganisationen von Innovationen differenziert nach Größe, Marktposition, technologischer Spezialisierung, Wissensbasen, Finanzierungsformen etc. bestimmt bzw. in ihren organisationseigenen Funktionslogiken typisiert wurden.
- unternehmensspezifische interne Ablauf- und Organisationsstrukturen des Innovationsprozesses speziell im Bereich FuE sowie auf Charakteristika der Betriebs- und Arbeitsorganisation (hierarchisch-funktionale Strukturen, Formen der internen Steuerung und Koordinierung, Projektorganisation). Hierbei wurde zwischen Produkt- und Technologieunternehmen im Bereich der Start ups (zuzüglich Mischtypen und Produktionsbetrieben) sowie biotechnologischer Produktionskompetenz im Bereich der Großunternehmen unterschieden.
- unternehmensübergreifende, interorganisationale Formen der Zusammenarbeit/Kooperation in ihren unterschiedlichen Ausprägungen (Differenzierung in Produkt-/Technologielieferant) und Bezügen auf nationale/internationale Biotechnakteure.

Wir haben unsere Organisationsanalyse indes nicht „nur“ auf die Bestimmung aktueller Organisationsstrukturen beschränkt, sondern versucht, eine valide Einschätzung der Reorganisationsdynamik, der Tiefe und Reichweite von Wandlungsprozessen, von Brüchen und Kontinuitäten vorzunehmen. Ziel war es, „dem Alten im Neuen und dem Neuen im Alten“ (Deutschmann 2001) im organisationalen Feld von biotechnologischen Innovationsaktivitäten auf die Spur zu kommen. Eine organisationszentrierte Analyse, und die Biotech-Studie sollte dies sein, kann sich nicht darauf beschränken, Organisationsformen in ihren neuen Eigenheiten und spektakulären Effekten zu illustrieren, sondern muss dabei auch der Fragen ihrer Genese, ihrer Entwicklungs- und Funktionslogik nachgehen. Neben der organisationalen ist von daher auch die institutionelle Dimension von biotechnologischen Innovationen auszuleuchten.

Damit sind *erstens* weit über die Unternehmensebene hinaus Aspekte des Bildungs-, Forschungs-, Technologietransfer- und Finanzierungssystems, des spezifischen nationa-

len Koordinationsprofils und seiner Veränderungen benannt. Festzustellen ist beispielsweise, dass in Deutschland eine ganze Reihe von politisch initiierten Maßnahmen darauf zielt, biotechnologische Unternehmen und Neugründungen zu fördern. Dies bedeutet keineswegs, dass staatliche Biotechnologiepolitik als schlichter Reflex ökonomischer Interessenlagen daherkäme (vgl. Dolata 2000). Aber zweifelsohne ist es erklärter politischer Wille, dass in unternehmerischen Kontexten anwendungsfähige Produkte und Verfahren der Biotechnologie maßgeblich entwickelt, produziert und genutzt werden sollen.

Zweitens haben wir im Verlauf der Untersuchung Aspekte der Wissenschafts- und Technologieentwicklung als relevante Dimension identifizieren können, die sowohl forcierend wie retardierend im Innovationsprozess wirkt. Es kommen daher nicht allein neue Formprinzipien der Innovationspraxis, sondern es kommt eine Art von wissenschaftlichem Wissen ins Spiel, das unter neuen Risiken der Geltung bzw. Risiken der Richtigkeit steht. Anders formuliert: Durch die wachsende Bedeutung bzw. die wachsende Nähe zur wissenschaftlichen Erkenntnisproduktion lassen sich *Ungewissheiten des Wissenserwerbs*, die mit der Forschung bzw. der forschungsbasierten Innovationspraxis verbunden sind, nicht von den Produkten fernhalten. „Dieses Eindringen wissenschaftlicher Experimentalpraktiken in die Innovationstätigkeit der Wissensgesellschaft ist vermutlich die stärkste Abweichung vom Selbstverständnis der Industriegesellschaft, auch wenn viele Übergänge sichtbar gemacht werden können“ (Krohn 2003: 108). Für ein Verständnis der Entwicklungen im Bereich der industriellen Nutzung von Biotechnologie ist deshalb zu bestimmen, worin die spezifischen organisationalen Eigenheiten, Regeln und Routinen des biomedizinischen Innovationsprozesses liegen.

Ziel des Projekts war es, das Zusammenwirken von organisatorischen wie institutionellen Neuerungen und wissenschaftlich-technischen Entwicklungen in ihren zugleich ermöglichenden wie restringierenden Dynamiken zu analysieren. Unsere These ist, dass sich mit der biotechnologischen Wissenschaftsentwicklung bzw. der wissenschaftlichen Erkenntnisproduktion ein neuer Typus wissenschaftlicher Innovationspraxis etabliert, der erhebliche Veränderungen der bisherigen technologisch-wissenschaftlichen Erzeugungs- und Produktionsbedingungen von Innovationen wie auch der Organisationsprin-

zipien und Arbeitsweisen (Funktionsweise und institutionelle Struktur) der akademischen Forschung einschließt. Dieses Zusammenspiel wollen wir als Wandel sowohl der Inhalte wie der Formen des Innovationsprozesses zusammenfassen und in seinen Konturen für den Gegenstandsbereich der Biotechnologie im folgenden skizzieren.

1.1 Untersuchungszugriff

Die komplexe Fragestellung unseres Projekts erfordert eine Herangehensweise, die sowohl institutionellen Strukturen wie Organisationen (als Akteuren) gerecht wird. Unsere Prämisse ist, dass Organisationen zwar zweckgerichtet, aber immer auch in einen über den Geschäftszweck hinausreichenden größeren sozialen Kontext (Markt; Industrie; politisches System) eingebunden sind, der durch die normativen, kognitiven und regulativen Erwartungen, hier verstanden als Institutionen, vermittelt wird. Diese von Durkheim als „vorkontraktuell“ bezeichneten Grundlagen sind insofern aus Akteursperspektive relevant, als sie den Möglichkeitsraum für situatives Handeln präformieren. Eine rein auf Organisation bezogene Forschung kann die Frage nach der Tiefe und Reichweite dieses kontextabhängigen Einflusses nicht beantworten. Unsere Analyse zielt darauf, das Verhältnis von Institutionen zu Organisationen als Akteuren herauszuarbeiten. Wir gehen davon aus, dass im Feld der Biotechnologie dieser Zusammenhang komplexer ist, als es die ökonomische Institutionentheorie unterstellt, nach deren Verständnis Institutionen häufig allein als externe Restriktion gefasst werden. Wir schließen uns vielmehr neueren organisations- wie institutionstheoretischen Überlegungen an, nach denen Institutionen durch Akteure interpretiert werden, sie also nicht signifikant genug sind, um das situative Handeln in einer Ursache-Folge-Wirkung zu erklären. Zugleich bilden Institutionen aber das *feasible set* (Allmendinger/Hinz 2002:16), auf das sich Akteure bei ihren Handlungen vermittelt durch legitime Rekurse beziehen. Sie agieren in diesem Verständnis als „institutional entrepreneurs“ (vgl. Beckert 1999; DiMaggio 1988). In Anlehnung an die soziologische Institutionentheorie gehen wir von einem sehr weit gefassten Institutionenbegriff aus, unter den wir staatlich initiierte und garantierte Regeln und Normen, intermediäre Institutionen wie auch kulturell vermittelte „intersubjektiv vermittelte Leitbilder“ (Beckert 2003:6) fassen. Die Marktakteure (in unserem Fall die Biotechneuergründungen ebenso wie die etablierten Anwender) sind in dieser

Perspektive in eine Umwelt eingebettet, die durch bestimmte soziale, politische, kulturelle wie kognitive Erwartungen strukturiert ist, und auf die sich die Akteure in ihren Handlungen beziehen (können) (vgl. Zukin/DiMaggio 1990).

Dieses Verständnis von Institutionen ist folgenreich für den Aufbau unseres Endberichts, denn auch die von uns untersuchten Akteure agieren in einem strukturierten Handlungsfeld. Wir werden dies in *Kapitel 2* in den Blick nehmen und das institutionelle Setting der Biotechnologie in Deutschland im Hinblick auf seine normativen, kognitiven wie regulativen Aspekte hin analysieren. Von besonderem Interesse sind die Maßnahmen der Veränderung staatlicher Strukturierung wie auch nicht-staatliche Mechanismen des Finanzmarkts im Untersuchungsfeld Biotechnologie. Wir werden zeigen, wie sich das organisationale Feld der Biotechnologie als Arena etabliert und sich eine erste Marktordnung herausbildet. Auf diesem Weg ist es uns möglich, die makrostrukturellen Momente der Entwicklung der Biotechnologie, institutionelle Interventionen sowie selektive und fokussierende ökonomische wie nicht-ökonomische Kräfteverhältnisse verstehend zu beschreiben.

Während wir in diesem Verständnis Biotechunternehmen als Einheit gesetzt haben, werden wir in *Kapitel 3* auf die Mikroebene der Organisationen rekurrieren. Wir überprüfen, welche Leistungsprofile und Spezialisierungsmuster sich im Bereich der Biotechnologieneugründungen herausgebildet und welche Bedeutung sie für den deutschen Fall haben. Wir werden zeigen, dass die Umwelt der neuen Organisationen ein hohes Maß an Unsicherheit und Turbulenzen beinhaltet. Am Beispiel deutscher Biotech-Startups werden wir zeigen, dass dieser Befund folgenreich für die Nachhaltigkeit der strategischen Ausrichtung der Unternehmen ist.

Ausgeblendet bleibt in dieser Perspektive die interpretative Leistung der Akteure des biotechnologischen Wissens- und Innovationstransfers auf der (mikrostrukturellen) Handlungsebene. In *Kapitel 4* vollziehen wir deshalb einen analytischen Schwenk und untersuchen aus organisationssoziologischer Perspektive die Mikrostrukturen der Biotechneugründungen. Unsere Untersuchungsergebnisse zu den unternehmensspezifischen internen Ablauf- und Organisationsstrukturen des Innovationsprozesses vor allem im

Bereich FuE sowie die Charakteristika der Betriebs- und Arbeitsorganisation geben wichtige Hinweise darauf, wie die Akteure versuchen, mit den im Bereich der Biotechnologie turbulenten Umweltanforderungen zurecht zu kommen. Mit dem Ansatz einer kontextbezogenen Organisationssoziologie¹⁰ werden wir unterschiedliche Kontextmerkmale und Kontextebenen herausarbeiten und danach fragen, welche Aspekte der Umwelt in die Organisationsentscheidungen integriert werden und welche ausgegrenzt bleiben.

In *Kapitel 5* steht die Aneignung und Nutzung der Biotechnologie durch die etablierten Anwender im Blickpunkt. Festzustellen ist eine weitreichende Integration der Biotechnologie sowohl auf der Prozess- wie auf der Produktebene, die differenziert nach Forschungs- und Entwicklungsfunktionen in ihren spezifischen stofflich-methodischen Ausprägungen, Vorgehensweisen und Konsequenzen für den pharmazeutischen Innovationsprozess genauer analysiert wird (5.2/5.3). Diese technologische Umstellung korrespondiert mit neuen Organisationsformen des Innovationsprozesses innerhalb wie zwischen den Forschungs- und Entwicklungsfunktionen der großen Pharmafirmen. Durchgängig lässt sich hier ein Wandel sowohl in Ablauf und Steuerung als auch ein Trend zur umfassenden Restrukturierung von Aufbauorganisation und Arbeitsteilung identifizieren. (5.4)

Wiewohl die großen Pharmafirmen verstärkt biotechnologisches Wissen in ihre Forschungs- und Entwicklungsabteilungen integrieren, kann der Innovationsprozess anders als in der Vergangenheit allerdings nicht mehr allein von einer Organisation bzw. einem Unternehmen bewerkstelligt werden. Verstärkt wird der (bio)pharmazeutische Innovationsprozess durch das Zusammenspiel heterogener Wissensformen, Forschungspraxen, Methoden, Verfahren und Akteure bestimmt und kommt es – worin wir ein wesentliches Charakteristikum der Erneuerung des Innovationsprozesses sehen - zu neuen Formen der Arbeits- und Wissensteilung und damit verbunden des Wissenstransfers zwischen Pharma- und Biotechindustrie. Wir werden in *Kapitel 6* zum einen darlegen, welche Rolle und Bedeutung die externe Kooperation für die großen Unternehmen bei der

¹⁰ Vgl. dazu den instruktiven Sammelband „Perspektiven der Organisationssoziologie“ (Allmendinger/Hinz (Hg.) 2002).

Nutzung und Aneignung der Biotechnologie hat, und ob und wie weit sich hierbei robuste Tendenzen der Internalisierung bzw. Externalisierung von bestimmten Aufgabenstellungen erkennen lassen (6.1). Wir werden zum anderen zeigen, welche Chancen und Restriktionen das Geschäft mit der Biotechnologie aus Sicht der Biotechfirmen beinhaltet (6.2).

Und schließlich ist hervorzuheben, dass der Erkenntnisraum dieser Untersuchung auf die Analyse der betrieblichen und zwischenbetrieblichen Entwicklungen deutscher Provenienz abzielt. Soweit wir es übersehen, ist eine solche Perspektive gerade in der internationalen Diskussion unterbelichtet. Bislang ist der deutsche Fall vor allem in einem Zugriff präsent, der auf der Makroebene ökonomischer Kennzahlen und Leistungsindikatoren und insbesondere im Vergleich mit der US-amerikanischen Entwicklung argumentiert. In diesem Zusammenhang stellt das vielgestaltige theoretisch-empirische Konzept nationaler Innovationssysteme bzw. Innovationsmodelle seit den achtziger Jahren einen wichtigen Referenzpunkt dar. Der deutsche Fall wird dabei in der Regel als inkrementell, der US-amerikanische Fall als radikal strukturiertes Innovationsmodell charakterisiert, was die einschlägigen Autoren unter anderem am Beispiel der Biotechnologie exemplifizieren (vgl. auch Hollingsworth et al. 1997; Casper et al. 1999; Casper 2000; Hall/Soskice 2001). Diese polare Gegenüberstellung ist zwar nicht unumstritten (vgl. Wittke 2003), wird aber insbesondere im Feld der Biowissenschaften/ Biotechnologie bestätigt durch die Kennzahlen und Kennziffern, die für den spezifischen Bereich des Wissens- und Innovationstransfers von der Hochschule in die Wirtschaft erhoben werden, sowie durch die makroökonomischen Daten zur Leistungsfähigkeit im Hochtechnologiebereich.¹¹ Indes stellt sich die Frage, ob und wie weit diese grobkörnige Betrachtungsweise den Entwicklungsdynamiken auf der betrieblichen und zwischenbetrieblichen Ebene angemessen Rechnung trägt. Anders formuliert: Unsere Befunde indizieren nicht nur in der institutionellen (vgl. Kapitel 2), sondern auch in der unternehmensbezogenen Mikro-Dimension eine beachtliche Dynamik der technisch-organisatorischen Innovationsentwicklung. Gerade weil sich die Auswirkungen realprozesslicher Merkmale auf Dimensionen der ökonomischen Performanz in der Regel kaum präzise

11 Vgl. dazu die Statistiken und Daten in: Statistisches Bundesamt (2000), NIW (2003); DIW (2004); ZEW (2003; 2004) sowie die Ergebnisse des European Innovation Scoreboard (EC 2003a).

angeben lassen, scheint es uns umso wichtiger, rein ökonomische Modellierungen um eine spezifischere qualitative Analyse des Innovationsgeschehens zu ergänzen.

1.2 Untersuchungsmethode

Die Antragstellung erfolgte in einer, wie retrospektiv unbestritten zu konstatieren sein dürfte, Ausnahmesituation: Passend zum Millenniumswechsel schien sich die alte Ökonomie zu verabschieden und machte einer jungen, aggressiven Philosophie, der sog. New Economy Platz. Die Börse boomte, alles schien möglich zu sein, Unternehmen schossen selbstbewusst auf den Markt. Bezog sich der uralte amerikanische Traum - vom Tellerwäscher zum Millionär - noch auf die lebensbiographische Zeitspanne mehrerer Jahrzehnte, dampfte diese in den 1990ern, dem Zeitalter der Beschleunigung, gewaltig ein: Vom Computerfreak zum Aktien-Millionär in weniger als 12 Monaten. Schon im Jahr 2000 bröckelte die Fassade, platzte schließlich mit einem lauten Knall die Erfolgsblase...

Ein Untersuchungsdesign, das auf deutsche Biotechneu Gründungen fokussiert, wurde damit auf eine harte Bewährungsprobe gestellt. Zumindest für den deutschen Fall hieß dies, Unternehmen in den Blick zu nehmen, die gemessen an ihrer kurzen Lebensphase bereits beachtliche Extremsituationen zu bewältigen hatten. Als Forschungsteam kann man sich nun einerseits glücklich schätzen, eine beachtliche Dynamik in einem Beobachtungszeitraum zu analysieren. Methodisch ist dies sowohl im Hinblick auf die empirische Arbeit wie auch auf die Darstellung des Materials im Endbericht folgenreich. Zunächst mussten wir feststellen, dass die von uns geplanten Fallstudien in den Biotechneu Gründungen empirisch nicht durchzuführen sein würden. Schnell kristallisierte sich *erstens* heraus, dass wir mit unseren Anfragen in starker Konkurrenz mit anderen Interessenten standen. Die Mitarbeiter der wenigen stabilen Unternehmen waren begehrte Interviewpartner nicht nur der Wirtschaftspresse. Consultingfirmen profilierten sich mit Sachstandsberichten und wollten Fragebögen beantwortet haben, ebenso das Statistische Bundesamt. Und schließlich stürzten sich auch andere, meist BWL-orientierte Forschungsteams auf die Newcomer, schien das Terrain doch vielversprechend zur empirischen Überprüfung wirtschaftswissenschaftlicher Firmentheorien. Das „Mittelfeld“ der

Start ups wiederum war so stark mit der Sicherung des Tagesgeschäfts beschäftigt, dass Kontaktaufnahmen in der Regel nur mit der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit möglich waren - oder nicht selten trotz mehrfachen Nachhakens schlicht im Sande verliefen. An Fallstudien, die Gespräche mit Mitarbeitern aus allen Funktionsbereichen beinhalten sollten, war nicht zu denken. *Zweitens* erhöhte sich aber auch der Kenntnisstand über die Branche beinahe täglich. Spezielle Newsletter etablierten sich vor allem in den Jahren 2000/2001 und berichten seither kenntnisreich über aktuelle Markt-, Produkt- und Wissenschaftsentwicklungen im Bereich der Biotechnologie.¹² Die Befundlage über forschungs- und entwicklungsintensive Biotech-Start ups aus den USA wuchs exponentiell. Selbst die Zeitungsfeuilletons erlebten einen scientific turn und beschäftigten sich mit den Boomern. Für unser eigenes Vorgehen griffen wir in Anbetracht dieser Ausgangslage auf zwei aufeinander aufbauende bzw. sich ergänzende methodische Vorgehensweisen zurück: Die Auswertung von Sekundärmaterialien (Zeitungsberichte, Marktstudien und Firmenunterlagen) sowie leitfadengestützte Interviews mit Entscheidungsträgern.

Branchenanalyse mittels Sekundärmaterial

Um die zentrale Forschungsfrage nach Geschäftszweck, Leistungsprofilen und Spezialisierungsmustern der Biotechunternehmen beantworten zu können, erwies es sich als sinnvoll, neben der regelmäßigen Auswertung von Zeitungen und Marktstudien auch die Internetseiten der Biotechunternehmen in den Blick zu nehmen. Diese brachten nicht nur Informationen über unternehmerische Kenngrößen wie Umsatz, Investitions- und Forschungsaufgaben. Sie lieferten zugleich einen Einblick in die komplexen personellen wie strategischen Netzwerke, in denen die Biotechs agieren. So verrät die Besetzung des Aufsichtsrats ebenso wie des wissenschaftlichen Beirats bereits eine Menge über die Verbindungsstrukturen in die akademische Forschung. Mancher Name tauchte häufig auf, einige Labore schienen einen besonders fruchtbaren Boden für eine Biotechneugründung zu bieten. Und auch die Frage, welche etablierten Anwender als Auftrag-

¹² Zu nennen sind beispielsweise die Newsletter des Informationsdienst Wissenschaft ebenso wie LifeGen.de, aber auch Nature und Science bieten mittlerweile immer wieder Informationen zu aktuellen (Forschungs-) Projekten gratis im Netz an.

geber bzw. potentieller Absatzmarkt in Frage kommen, verriet uns nicht selten die Homepage der Unternehmen.

Für die Strategien der etablierten Anwender gilt dies gleichermaßen, wenn auch hier die Betrachtung eines erheblich größeren Zeitrahmens im Zentrum stand. Der umfassende Bestand des Hamburger Weltwirtschaftsarchivs ermöglichte uns, auch langfristige Strategiewechsel und Tendenzen nachzuvollziehen. Diese Informationen sowie Internetrecherchen und die Sichtung aller zugänglichen Firmenunterlagen boten die Grundlage, aus der wir die wesentlichen Veränderungen des Pharmamarkts in den vergangenen zwei Dekaden filterten.

Einen nicht zu unterschätzenden Stellenwert hatte für uns darüber hinaus die Dokumentation von Beiträgen, die Firmenvertreter im Rahmen von Fachtagungen und Podiumsdiskussionen hielten. Gerade die oft kontroversen Auseinandersetzungen zwischen Vertretern von Neugründungen, etablierten Anwendern und anderen institutionellen Akteuren (Politikern, Investoren, Finanzexperten, Verbandsvertretern) sind aussagekräftig im Hinblick auf Motive, Ziele und Problemlagen des Wissenstransfers in ausdifferenzierten Innovationsketten.

Leitfadengestützte Interviews

Ziel der Interviews war es, das Verhalten der Unternehmen als institutioneller Akteure zu verstehen. Dies bedeutete, dass wir nicht mit dem Anspruch in die Gespräche gegangen sind, so viele Informationen wie möglich über das Unternehmen zu sammeln. Vielmehr sollten unsere Befragten aktuelle Entwicklungen und strategische Entscheidungen beurteilen bzw. ihre Wahrnehmung der Situation erläutern.

Die Kontaktaufnahme in den kleinen Biotech-Start ups erwies sich, wie erwähnt, als kompliziertes Unterfangen. Wir nutzten deshalb einschlägige Veranstaltungen, wie etwa die vom BMBF organisierten Biotechnologietage und die Fachmesse Biotechnica, zu ersten Sondierungsgesprächen und konnten auf diesem Weg die Erfolgsquote unserer Interviewanfragen erheblich steigern. Zwar konnten wir nur selten auf das insbesondere für die Organisationsforschung ertragreiche methodische Vorgehen der Cross examination zurückgreifen. Dennoch waren Interviews mit den Gesprächspartnern der ersten Leitungsebene durch ein Interesse an unserer Untersuchung ebenso geprägt wie durch einen äußerst reflexiven Umgang mit unseren Fragen. Dies galt in gleichem Maß für die

etablierten Anwender, wir stießen hier auf ein unsererseits unerwartet hohes Interesse und konnten in einer für uns offenen Umgebung recherchieren.

Die Durchführung der Interviews setzte eine umfassende inhaltliche Vorbereitung voraus, in die vor allem die unternehmensbezogenen Zwischenauswertungen der Sekundärmaterialien einfließen. Wie bereits Zeller (2001) in seiner Untersuchung des Pharmaunternehmens Novartis hervorhebt, verliefen auch unsere Gespräche immer dann am besten, wenn unser Leitfaden präzise und kenntnisreich sowohl bezogen auf die biotechnologischen Prozesse wie auch die unternehmensbezogenen Keywords und aktuellsten strategischen Entwicklungen vorbereitet war. Geling die Demonstration der eigenen Kompetenz auf diesem Weg, so hatten die Gespräche einen dialogischen Charakter. Die Rekonstruktion von Entscheidungen, Entwicklungen und Problemfeldern gelang, indem man gemeinsam alternative Optionen herausarbeitete und verschiedene Szenarien durchspielte.

Die Interviews dauerten zwischen einer bis zu maximal zwei Stunden und konnten in einigen Unternehmen durch eine Führung durch die Forschungslaboratorien ergänzt werden. Die Leitfäden waren zwar im Detail jeweils sehr genau auf die Funktion und das Unternehmen zugeschnitten, in der Regel wurden aber folgende thematische Blöcke behandelt:

- Biographischer Hintergrund / Werdegang und Funktion des Befragten
- Organisation und Arbeitsteilung der Abteilung (intern / extern)
- Hintergründe und Ziele aktueller Reorganisationsmaßnahmen
- Probleme des Wissensflusses
- Kooperationen, externe Beziehungen
- Kompetenzanforderungen

In den etablierten Pharmaunternehmen fragten wir darüber hinaus nach der Relevanz biotechnologischer Entwicklungen im Unternehmen sowie nach ihrem Zusammenhang mit wesentlichen Veränderungen in der Forschungs- und Entwicklungsorganisation.

Insgesamt führten wir 89 Interviews, davon 35 in vier pharmazeutischen Großunternehmen sowie 25 Gespräche in insgesamt sieben Biotechneugründungen. Außerdem spra-

chen wir mit Verbandsvertretern (10), Finanzexperten (5), Wissenschaftlern (5), Patentexperten (6) sowie Mitarbeitern von Technologietransferstellen (3). Die Interviews wurden transkribiert, die wesentlichen Informationen thematisch geblockt und zusammengefasst. Besonders aussagekräftige Interviewpassagen flossen direkt in den Endbericht ein. Sie markieren prägnante Zusammenfassungen von Meinungen, Einschätzungen und Wahrnehmungen, die wir so auch in anderen Gesprächen fanden.

2 Institutionelle Dynamik und Biotechnologie in Deutschland

Der Begriff Biotechnologie und der mit ihm assoziierte Bedeutungsgehalt ist im und durch den Prozess der Inwertsetzung biotechnologischer Erkenntnisse einer rein technologischen Definition längst entwachsen. Es ist von daher wichtig, wenn man sich vorab darüber verständigt, worüber man redet, wenn man über Biotechnologie redet. Wir wollen im folgenden den Teil der „Biotechnologie“ betrachten, der die spezifische industrielle Umsetzungsstruktur bezeichnet. In diesem Zusammenhang firmiert Biotechnologie als „Industrie“ oder „Branche“, in der sich Wissenschaftseinrichtungen und Wirtschaftsunternehmen mit der Erforschung und Entwicklung verschiedener biotechnologischer Felder beschäftigen. Letztlich ist damit der Typus kleinerer und mittlerer Unternehmen gemeint, die eine Vielzahl unterschiedlicher wissenschaftlicher Verfahren, Prozesse, Produkte und Dienstleistungen anbieten. Wir konzentrieren uns auf den die deutsche Biotechnologie dominierenden Bereich der biomedizinisch ausgerichteten Unternehmen, d.h. auf Firmen, deren Ziel allgemein formuliert in der Verbesserung der Gesundheit und der Heilung oder Milderung von Krankheiten liegt. Diese Unternehmen bilden im Verständnis von Akteuren aus Politik und Wirtschaft den innovativen Kern der Biotechnologie. Trotz einer seit den 1990er Jahren beträchtlichen Gründungsdynamik ist die Biotechnologie freilich volkswirtschaftlich betrachtet noch immer ein Zwerg. Im Jahr 2003 sind dies 350 Unternehmen, in denen 11.535 Personen beschäftigt sind. Bezogen auf die Beschäftigtenzahl ist das Gros der deutschen Unternehmen Firmen zuzurechnen, in denen zwischen 1-49 Mitarbeiter arbeiten. Auf Unternehmen mit weniger als 10 Beschäftigten entfällt hierbei ein Anteil von ca. 46 Prozent, auf Unternehmen, in denen zwischen 11 bis 20 Beschäftigte arbeiten ein Anteil von gut 34 Prozent, auf Unternehmen mit 21 bis 50 Beschäftigten ein Anteil von 9 Prozent. Die restlichen 11 Prozent entfallen auf Unternehmen, die mehr als 50 Mitarbeiter beschäftigen, nur 3 Unternehmen davon mehr als 100.¹³ Die Umsätze der deutschen Bio- techunternehmen nehmen sich im internationalen Vergleich vor allem bezogen auf die US-Daten bescheiden aus: In Deutschland werden 1 Mrd. Euro umgesetzt, die amerikanischen Konkurrenz kommt mit insgesamt 174.000 Beschäftigten auf 25 Mrd. Euro. Die

13 Diese Größenstruktur weicht gegenüber GB, Frankreich und Schweden in soweit ab, als in diesen Ländern der Anteil von mittleren und größeren Unternehmen höher zu veranschlagen ist (vgl. Ernst & Young 2000).

große Mehrheit der deutschen Biotechfirmen kann darüber hinaus von echten Gewinnen, wie sie die amerikanischen Erfolgsbeispiele Amgen, Genentech, Genzyme oder Gilead & Co. vorweisen, allenfalls träumen. Und dieser Traum endet in jüngster Zeit für zunehmend mehr Akteure in einer Fusion, Übernahme oder auch Insolvenz.

In der gängigen Interpretation des deutschen Falls werden insbesondere die fehlenden institutionellen Rahmenbedingungen für diesen „Rückstand“ der deutschen Biotechnologie verantwortlich gemacht. So bestätigt etwa die aktuelle Debatte der ökonomisch und sozialwissenschaftlich inspirierten Innovationsforschung - insbesondere im Ausschnitt der international vergleichenden -, dass institutionelle Rahmenbedingungen eine wichtige Rolle für die Erklärung von Innovationstätigkeit und -fähigkeit spielen. Wirtschaftliches Wachstum steht in diesem Verständnis in einem engen Zusammenhang zu dem Wissen und den Fähigkeiten, in die eine Gesellschaft investiert - bzw. bereit ist zu investieren (vgl. 1992). Aus diesem Grund wählen wir das theoretisch-empirische Konzept nationaler Innovationssysteme bzw. Innovationsmodelle als Referenzpunkt des ersten Hauptteils unserer Untersuchung.¹⁴

Nationale Ökonomien und die Eigenheiten ihrer jeweiligen institutionellen Ordnung bilden einen zentralen analytischen Fokus zur Erklärung von Unterschieden in der Innovationstätigkeit und -fähigkeit von Volkswirtschaften. Dem Ansatz der „varieties of capitalism“ (Hall/Soskice 2001)¹⁵ zufolge sind diese unterschiedlichen Ordnungen von Marktwirtschaften durch spezifische (liberal versus koordiniert) Koordinationsmechanismen wirtschaftlichen Handelns geprägt. Den analytischen Bezugspunkt dieser Einordnung bilden je unterschiedlich weit oder eng definierte Sets von Institutionen: Bei Hall/Soskice (2001) stehen beispielsweise die industriellen Beziehungen, die Aus- und Weiterbildung, die Unternehmensfinanzierung (Corporate Governance), die zwischenbetrieblichen Beziehungen sowie das innerbetriebliche Handlungssystem im Zentrum, Freeman (1987) fokussiert auf die Technologiepolitik, die Aus- und Weiterbildung, die Industriestruktur und die Forschungs- und Entwicklungsstrategien von Unternehmen,

14 Streeck/Schmitter (1985); Freeman (1987); Porter (1991); Nelson (1993); Lundvall (1992); Streeck (1992); Hollingsworth et al. (1997); Whitley (1999).

15 Insbesondere der Charakterisierung der länderspezifischen Innovationsfähigkeiten (radikal/USA; inkrementell/Deutschland) folgen auch Soskice (1997); Naschold et al. (1997); Streeck (1997); Hollingsworth/Rogers (2000) sowie Yamamura/Streeck (2003).

während bei Lundvall (1993) Netzwerkbeziehungen zwischen Anwendern und Produzenten in den Blick kommen. Bei allen Unterschieden hinsichtlich Gegenstandsbereich, empirischem Zugriff und theoretischem Begründungszusammenhang sind sich die meisten Autoren doch darüber einig, dass diese institutionellen Settings entweder die Fähigkeiten zu „radikalen“ oder „inkrementellen“ Innovationen unterstützen und sich in spezifischen sektoralen Spezialisierungsmustern, Innovations- und Produktionsstrategien niederschlagen.¹⁶ Der deutsche Fall wird dabei als ein inkrementell, der US-amerikanische Fall als radikal strukturiertes Innovationsmodell charakterisiert. Dementsprechend gilt die biowissenschaftlich-biotechnologische Entwicklung in den USA als besonders dynamisch, in Deutschland als eher verhalten.

Aktuelle Studien belegen darüber hinaus, dass für die Hervorbringung biotechnologischer Innovationen von zentraler Bedeutung ist, in welchen Formen der Wissens- und Innovationstransfer stattfindet (vgl. Kenney 1986; Cooke 2001; Hall/Soskice 2001; Casper/Kettler 2001; Powell et al. 2002; Herstatt/Müller 2002). Technologische Durchbrüche in Form neuer Medikamente, Diagnostika und therapeutischer Verfahren können in den USA, so das Argument, durch die Verbindung einer leistungsfähigen akademischen Infrastruktur mit einem auf Kooperation ausgerichteten (gesellschaftlichen) Umfeld schneller umgesetzt werden, als im deutschen System des koordinierten Kapitalismus. Maßgeblich dafür sind die institutionellen Rahmenbedingungen für Unternehmensgründungen, die den Weg „from bench to boardroom“ begünstigen. Kennzahlen und Kennziffern, die für den spezifischen Bereich des Wissens- und Innovationstransfers von der Hochschule in die Wirtschaft erhoben werden, belegen diese Annahmen.¹⁷

Fasst man die Befunde zusammen, so werden in der Regel für den Fall der Biotechnologie das Wissenschaftssystem sowie der Risikokapitalmarkt als die zwei Voraussetzungen hervorgehoben, die als besonders innovationsförderlich gelten (vgl. Pfirrmann/Feldmann 2000).

16 Radikale Innovationen schließen die Fähigkeit ein, Erzeugnisprogramme substantiell zu verändern oder völlig neue bzw. gravierend veränderte Produkte im Bereich der Hochtechnologien (Medizintechnik, Halbleiter, Telekommunikation) zu entwickeln. Inkrementelle Innovationen beruhen hingegen auf kleinschrittigen Verbesserungen innerhalb existierender Erzeugnisprogramme oder Prozesse, die vor allem im Maschinenbau, in der Elektro- und Automobilindustrie von Bedeutung sind.

17 Vgl. BMBF (2001; 2004); Menrad et al. (2003); EC (2003b); OECD (2003).

Folgt man den Charakterisierungen der Literatur zu „national models of capitalism“ und „nationalen Innovationssystemen“, wird plausibel, dass sich die basisinnovatorischen Wirkungen der Biotechnologie in Deutschland - jedenfalls in der Vergangenheit - mit einer deutlich geringeren Dynamik entfaltetten, als etwa in den USA. Eine Reihe innovationshemmender Faktoren standen der Etablierung einer Biotech-Industrie entgegen bzw. wirkten als negative Anreizstrukturen auf die wirtschaftliche Verwertung von biowissenschaftlichen Forschungsergebnissen ein. Die fehlende Verfügbarkeit von Risikokapital für biotechnologische Innovationen, die gesetzlichen Regelungen von Eigentums- und Verwertungsrechten, das Hochschullehrerprivileg, fehlende Technologietransfer- und Patentverwertungsstellen sowie anwendungsferne Formen der Aus- und Weiterbildung erschwerten eine Nutzung des quantitativ durchaus mit den USA vergleichbaren Wissenschaftspotentials (vgl. .

Das deutsche institutionelle Gefüge hat sich allerdings, so ein erstes wichtiges Ergebnis unserer Studie, gerade in der letzten Dekade teil erheblich verändert bzw., gemessen an den gängigen Interpretationen des „deutschen Modells“, in für die Entwicklung der Biotechnologie relevanten Ausschnitten innovationshemmende Strukturen abgebaut. Wir konnten unsere Erhebungen in einer Zeit beachtlich aufholender Dynamik durchführen, die durch einen auf nationalstaatlicher Ebene initiierten institutionellen Wandlungsprozess des Wissens- und Innovationstransfers gestützt wird (vgl. Giesecke 2001; Peter 2003). Es wird im folgenden zu analysieren sein, wie in diesem Zeitraum Grundpfeiler der Wissenschafts- und Technologiepolitik redefiniert und um neue Steuerungsmethoden ergänzt wurden. Im Zentrum unserer Ausführungen stehen die „enabling factors“ der Biotechnologie: Die staatliche Förderpolitik, das akademische Wissenschaftssystem sowie private Finanzinstitutionen.

2.1 Biotechnologie und Politik

Die Biotechnologie wird seitens der politischen Akteure in Deutschland schon seit mehr als drei Jahrzehnten als enabling technology verstanden, deren Spill over-Effekte nicht nur eine Stärkung der wirtschaftlichen Leistungsfähigkeit bewirken. Vielmehr wird insbesondere in Bezug auf die biomedizinische Forschung erwartet, dass als positive externe Entwicklung öffentliche Güter in Form innovativer Arzneimittel, Therapien und

Diagnoseverfahren entstehen. Die staatliche Förderung und Finanzierung biowissenschaftlich-technischer Innovationen wird seit Ende der 1960er Jahre als vordringliche Aufgabe definiert. Ein differenzierter Blick auf diesen Zeitraum zeigt, dass sich sowohl die Inhalte wie die Formen der politischen Maßnahmen und Steuerungsinstrumente deutlich von einer technologie- zu einer innovationsorientierten ordnungspolitischen Schwerpunktsetzung gewandelt haben.

2.1.1 Von der Technologiepolitik...

Entgegen der Annahme, die Bundesrepublik habe den Einstieg in die Biotechnologie verschlafen, ist im Gegenteil festzustellen, dass sie sich als einer der ersten europäischen Staaten mit der Biotechnologie und ihrer gezielten Förderung befasste. Bereits 1968 werden im Programm „Neue Technologien“ erstmals die Biotechnologie - neben der Mikroelektronik - als strategischer Grundpfeiler der Förderung definiert und die Braunschweiger Gesellschaft für Genbiologische Forschung finanziert. Zuständig für diese institutionellen und programmatischen Aktivitäten sind zunächst das Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung (BMWF, später BMBW) sowie das Bundesministerium für Wirtschaft, später kommt das Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) als eigene Behörde hinzu (vgl. Giesecke 2001).

Fördergelder werden in den folgenden Jahren - entsprechend der Interessen der Entscheidungsträger - auf der einen Seite für grundlagenorientierte Projekte in akademischen Einrichtungen zur Verfügung gestellt. Die Biotechnologie ist zu diesem Zeitpunkt ein noch junges Forschungsfeld, und es ist ein hoher Bedarf an der Generierung neuen wissenschaftlichen Wissens zu decken.¹⁸

Auf der anderen Seite wird die zivile, direkte Projektförderung von FuE in Unternehmen forciert. Insbesondere die Deutsche Gesellschaft für Chemisches Apparatewesen

18 Parallel dazu geraten die Technikfolgen in den Blick. Unter dem Eindruck der regen öffentlichen Debatten um das erste erfolgreich durchgeführte gentechnische Experiment (Stanley N. Cohen und Herbert W. Boyer schneiden ein Gen aus dem Erbgut eines Froschs und setzen den Code eines Bakteriums ein) in den USA wird auch das BMFT ähnlich wie in den USA das National Institute of Health in den 1970er Jahren zu einer Behörde, die sowohl die Forschungsförderung wie die Kontrolle unter einem Dach vereint. Die „Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit“ wird eingerichtet, und erste Gesetze wie auch Sicherheitsrichtlinien für die Gentechnik erlassen (vgl. Dolata 2003; 1996; Gill 1991).

(DECHEMA) avanciert zum Protagonisten der Biotechnologie und stellt 1974 die im Auftrag des BMFT konzipierte „Biotechnologie-Studie“ zusammen, die neue Forschungsfelder und zukünftige Entwicklungen aufzeigt. Die Broschüre beeinflusste zwar die Entwicklung der Biotechnologie insofern, als es den beteiligten Experten gelingt, die Biotechnologie als ein zukunftsweisendes und förderungswürdiges Arbeitsgebiet herauszustellen. Dies hat einigen Einfluss auf die zur Verfügung stehenden Fördermittel: Der Anteil der Biotechnologie nimmt sich in der Gesamtschau der Förderschwerpunkte des BMFT bescheiden aus, wächst aber seit den 1970er Jahren im Gegensatz zu anderen Bereichen kontinuierlich (vgl. Spielkamp et al. 2002).¹⁹ Dennoch krankt das Programm an einer fehlenden Spezifizierung der Forschungsschwerpunkte sowie an der Vernachlässigung strategischer und langfristiger, an der Marktfähigkeit der neuen Produkte ausgerichteter Aspekte (vgl. Buchholz 1979; Jasanoff 1985). Dies wird insbesondere deshalb zum Problem, weil die Akteure im nun zuständigen BMFT keine Kompetenzen auf dem Gebiet der Biotechnologie haben und zugleich das Gros der Berater aus der Pharmaindustrie kommt. In der Mehrheit setzten die deutschen Pharma- und Chemieunternehmen aber nicht auf den gezielten Aufbau biotechnologischer Expertise in Forschung und Entwicklung. Sie verfolgten vielmehr ihre - in den 1970er Jahren am Markt höchst erfolgreichen - traditionellen Forschungslinien (vgl. Dolata 1996).

Diese Form der Technologiepolitik orientiert sich stark an den Entwicklungen der US-amerikanischen Biotechnologie, mit zwei gewichtigen Unterschieden. Anders als in den USA bleiben die Fördermaßnahmen auf eine rein monetäre Ebene beschränkt. Im Gegensatz etwa zum US-amerikanischen National Institute of Health wird damit als alleiniges Gestaltungsinstrument Geld zur Verfügung gestellt, ohne dass dies an Wissen gekoppelt wäre (vgl. Giesecke 2000; 2001). Der Relevanz neuer Formen des Wissens- und Innovationstransfers wird in den politischen Maßnahmen insofern keine Rechnung getragen, als eine Stärkung der Beziehungen zwischen Industrie und Universitäten sowie die Förderung neuer Akteure im Innovationsprozess unterbleibt. Das BMFT setzt auf die etablierte Industrie als Hauptakteur des Innovationsprozesses, die Trennung zwischen

19 Dies ist insofern wenig erstaunlich, als das Gros der Mittel seit 1957 in die nukleare Energieforschung fließt. So übersteigt allein der Etat für das Jahr 1982 mit 674 Mio. Euro das Volumen, das in den 80er und 90er Jahren insgesamt für die biotechnologische Forschung aufgebracht wurde (vgl. Spielkamp et al. 2002:24).

akademischer und industrieller Forschung in der Bundesrepublik wird eher gestärkt. Bestätigt wird dies, betrachtet man die Entwicklung der Verbundforschungsprojekte im Rahmen der direkten Projektförderung. Zwar spielt diese bereits in den 1970er Jahren eine bedeutende Rolle, sie beschränkt sich aber in der Regel auf Projekte zwischen mehreren Unternehmen ohne Beteiligung wissenschaftlicher Institutionen.

Die Ausrichtung der Technologie- und Förderpolitik im Bereich der Biotechnologie spiegelt den Versuch wieder, zwei gleichrangige Ziele der staatlichen FuE-Förderaktivitäten zu verfolgen. Einmal sollte durch den Ansatz des „Technology-Push“ das Niveau an FuE-Aufwendungen in der Wirtschaft angehoben werden, um so die internationale Wettbewerbsfähigkeit zu sichern. Zugleich wird aber auch eine thematische Steuerungsfunktion der unternehmerischen FuE-Aktivitäten in Richtung gesellschaftlich prioritärer Bereiche betrieben. Für einen dynamischen Take off der deutschen Biotechnologie haben der Einfluss der strukturkonservativen Großindustrie auf die Definition der Förderprogramme wie auch die Kompetenzmängel der Entscheidungsträger in den 1970er Jahren die Konsequenzen, die staatliche Maßnahmen vermeiden sollen. Sie führte letztlich zu einer „rekursiven, sich selbst bestätigenden Entwicklung in Politik und Forschung und somit unweigerlich zu Lock-ins“ (vgl. Giesecke2001: 197).

2.1.2 ...zur Innovationspolitik

Erst seit Mitte der 1980er Jahre ist ein grundsätzlicher Wandel dieser staatlichen Politik zu erkennen, die sich in einem Verzicht auf eine inhaltlich eingreifende Förderpolitik der Wirtschaft manifestiert und eine Stärkung des Subsidiaritätsprinzips bedeutet: „Der Staat verbreitert sein ‚Technologie-Portfolio‘ und fördert im Unternehmenssektor stärker punktuell neue Technologien in frühen Entwicklungsstadien sowie den Technologietransfer zwischen Wissenschaft und Wirtschaft im Rahmen von Verbundprojekten“ (Czarnitzki et al. 2002:39).

Diesem Konzept entsprechend wird die direkte Förderung von FuE in Unternehmen erheblich eingeschränkt und durch indirekte Steuerungsmaßnahmen (Personalkostenzuschüsse, Investitionszulagen, Sonderabschreibungen für den FuE-Bereich) ersetzt. Die thematische Schwerpunktsetzung der Projektförderung verändert sich, und die Biotechnologie löst, neben den Fertigungstechnologien, der Mikrosystemtechnik und den physi-

kalischen und chemischen Technologien die großtechnologischen Bereiche ab. Die *kurzfristige*, kommerzielle Umsetzung von Forschungsergebnissen wird zentral, und sie wird insbesondere in diesen Bereichen erwartet. Für die Biotechnologie verstärken sich zwei Mechanismen, die einflussreich für die weitere Entwicklung sind. Einmal werden nun auch in universitären wie außeruniversitären Einrichtungen verstärkt anwendungsorientierte Projekte gefördert, und Verbundprojekte zwischen Wissenschaft und Wirtschaft gewinnen an Gewicht. Außerdem erfährt die Förderung Klein- und Mittelständischer Unternehmen eine deutlich erhöhte Aufmerksamkeit.

Innovationspolitik wird immer stärker als neue Querschnittspolitik definiert, die traditionelle Politikbereiche wie die Wirtschafts-, Industrie- und Forschungspolitik vereint. Dieser Trend hin zu einer „systemorientierten“ Politik beinhaltet, dass die Regierung ihre Rolle neu definiert und statt als „Financier“ zum „Beschleuniger“ von Innovationsprozessen wird (vgl. Prange 2003). Statt passiv vornehmlich finanzielle Mittel zur Verfügung zu stellen, werden zunehmend aktiv Vorgaben darüber gemacht, wie die Projektstruktur aussehen soll, um möglichst „schnell“ zu Innovationen zu gelangen. Diese Neukonzeptualisierung kann ähnlich interpretiert werden, wie es Grande (2000) für die europäische Forschungs- und Technologiepolitik getan hat, der „gute theoretische Gründe“ für einen Paradigmenwechsel der politischen Strategien sieht. Denn innovationsökonomische Analysen belegen, dass der Innovationsprozess zunehmend durch die Existenz interaktiver Netzwerke gekennzeichnet ist, in denen Vertreter aus unterschiedlichen organisatorischen wie regionalen Kontexten und Praxisbezügen zusammenwirken.²⁰ Als besonders produktiv und dynamisch gelten im internationalen Vergleich die Innovationssysteme, in denen Wissenschaft, Unternehmen und Finanzwelt in vielfältigen, netzwerkförmigen Organisationsformen miteinander verbunden, auf neue Forschungsthemen im Bereich der Spitzentechnologien fokussiert und in quer zu den klassischen Fachrichtungen liegenden Gebieten aktiv sind (vgl. Heidenreich 2004). Die sich etablierende Innovationsförderstrategie zielt deshalb stärker als in der Vergangenheit darauf ab, Innovationshemmnisse zu reduzieren. Finanzmittel spielen zwar nach wie vor eine Rolle. So wächst die Fördersumme für biotechnologische FuE bei zugleich sinkenden FuE-Gesamtausgaben seit von 89 Mio. DM im Jahr 1979 auf 480 im Jahr

20 Vgl. dazu auch die neuere Veröffentlichung von Rammert (2003).

1997, 1998 wird die Biotechnologie und die molekulare Medizin bis zum Jahr 2001 mit einer Milliarde unterstützt. Im Rahmenprogramm „Biologische Forschung und Technologie“ des BMBF sind rund 1,5 Milliarden Mark vorgesehen (vgl. BMBF 2000), verteilt von 2001 bis 2005.

Zugleich setzen die staatlichen Akteure aber auch auf eine Stärkung von interdisziplinärer Kooperation unterschiedlichster Akteure, Beratung und Koordination (vgl. Bandemer 1997) mit dem Ziel, einen innovationsförderlichen Kontext zu schaffen. In diesem Zusammenhang ist ein in Teilen umfassender Umbau institutioneller Strukturen zu erkennen, der einen für Deutschland veränderten Policy-Mix zur Steigerung der Innovationsfähigkeit im Feld der Biotechnologie darstellt. Im Gegensatz zu den früheren Programmen gewinnt die Förderung des Wissens- und Innovationstransfers aus den Forschungseinrichtungen in den Markt an Relevanz. Die Erfolge der US-amerikanischen Biotechunternehmen stehen Pate, und die politischen Entscheidungsträger erhoffen sich einen ähnlichen Beschäftigungs- wie Wirtschaftswachstums-Boom, wie in den USA. Die Biotechnologie gerät auch deshalb mehr und mehr ins Zentrum der Förderung, weil in diesem Bereich eine rasche Kommerzialisierung von Ergebnissen der „angewandten Grundlagenforschung“ akademischer Forschungseinrichtungen erwartet wird.²¹ Um die *Stärkung der Zusammenarbeit von Wissenschaft und Wirtschaft* nicht nur indirekt, sondern direkt zu fördern, wird die Verbundforschung deutlich gestärkt.²² Zugleich kommt es zu einer *Ausweitung der Fördermittel für Neugründungen und KMU*. Mit dem BioChance-Programm werden risikoreiche Projekte von Startup-Firmen subventioniert, und so unterstützt bei der Etablierung am Markt. Innovationsförderung wird außerdem zunehmend in Form sog. Clusterbildung, d.h. durch die *Stärkung innovativer Milieus* betrieben. Cluster-Politik ist i. d. R. Bestandteil einer Strategie zur Stärkung der nationalen Technologiepolitik, die einen Abgleich zwischen nationaler Strategie und

21 Wir werden uns im folgenden auf die Maßnahmen zur Stärkung des Wissens- und Innovationstransfers beschränken. Dass unabhängig davon auch Veränderungen im Bereich der außeruniversitären Forschungseinrichtungen auszumachen sind, ist unumstritten, für unser Argument spielt dies indes keine entscheidende Rolle (vgl. dazu etwa Knie et al. 2002).

22 Betrachtet man das Gesamtvolumen der Fördermittel differenziert nach den benannten Maßnahmen, so dominieren im Jahr 2004 zahlenmäßig die Verbundprojekte (51 Prozent), 21 Prozent der Projekte sind dem Bereich BioChance zuzuordnen, 12 dem BioRegio-Programm und etwa ein Zehntel der Mittel fällt unter sonstige Fördermittel. Bezogen auf das Volumen der Fördermittel wird für die Verbundprojekte bedingt durch die Beteiligung etablierter Wirtschaftsunternehmen rund ein Drittel der Gesamtfördersumme veräußert, BioChance schlägt mit einem Viertel zu Buche (vgl. Ernst&Young 2004).

regionaler Umsetzung ermöglicht. Hochtechnologieunternehmen sollen durch Kooperationen mit Forschungseinrichtungen und anderen Anbietern lokal gebunden werden (vgl. Roelandt et al. 1998), und die Zusammenarbeit von Akteuren über verschiedene Branchen, Technologien und Wertschöpfungsstufen hinweg soll Synergieeffekte produzieren (BMBF 2000; 2003). Bis heute steht das Silicon Valley als prominentestes Beispiel für einen eindeutigen Befund der Innovationsforschung: Regional zusammengefasste Exzellenz sorgt für ein innovationsförderliches Klima (vgl. Casper/Kettler 2001; Fuchs 2003). Der „BioRegio“-Wettbewerb von 1995 gilt in der Regel als Startschuss für die Entstehung einer Biotechnologie-„Industrie“ in Deutschland. Bewerber konnten sich im Rahmen der Ausschreibung Regionen, die vorhandene wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenziale bündeln, langfristige Ziele definieren und praxisnahe Strategien entwerfen. Maßgeblich für die Entscheidung der Jury war, inwiefern die Regionen eine fundierte wissenschaftliche Basis, günstige rechtliche Rahmenbedingungen und „Unternehmergeist“ miteinander verbinden konnten (vgl. BMBF 2004). Darüber hinaus wird zur Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Akteuren wie Forschungszentren, Universitäten und Einzelunternehmen die Etablierung technologiespezifischer „Kompetenznetze“ gefördert. Technologieparks, regionale Technologiezentren, Verbindungsbüros an Hochschulen und in Forschungseinrichtungen sowie Demonstrationsprojekte gehören hier zu den neuen institutionellen Einrichtungen.

Gekoppelt werden diese Aktivitäten an eine Öffentlichkeitsarbeit, die darauf zielt, die Akzeptanz für die Biotechnologie zu stärken und Ängste und Risiken zu thematisieren. Noch bis in die 1990er Jahre deckte das Budget zur Unterstützung und Förderung von Institutionen und Aktivitäten, die sich mit sozio-ökonomischer wie ethischer Probleme befassen, nur etwa drei Prozent der Gesamtausgaben im Bereich der staatlichen Biotechnologiepolitik ab (vgl. Dominguez Lacasa/Reiß 2003). Dies hat sich seit 1994 massiv gewandelt und die Aktivitäten zur *Förderung des „public understanding“* wurden deutlich ausgeweitet. Diese zielten auf die Förderung des inhaltlichen Verständnisses biotechnologischer Prozesse (u.a. durch die Bereitstellung umfassender Schulmaterialien, das Life Science Mobil, spezielle, sich an Schüler und Schülerinnen richtende Aktionstage), die diskursive Einbindung der Bevölkerung (durch Bürgerkonferenzen) und

die Einrichtung unabhängiger Gremien zur Technikfolgenabschätzung, wie den Nationalen Ethikrat im Jahr 2001.²³ Zugleich wurde aber auch die Triade Staat-Wirtschaft-Wissenschaft in dem Blick genommen. Die einmal jährlich stattfindenden BMBF-Biotechnologie-Tage etwa stehen für den Versuch, den State of the Art aus den unterschiedlichen Akteursperspektiven zur Diskussion zu stellen. Aus heutiger Sicht scheinen die Maßnahmen mit einigem Erfolg beschieden zu sein, betrachtet man die Akzeptanz der roten Biotechnologie in Deutschland. Nach wie vor wird diese breite Zustimmung getragen von der Vorstellung, dass die Arzneimittelentwicklung in besonderem Maß von Ergebnissen der Biowissenschaften profitieren und „Heilung unheilbarer Krankheiten“ möglich wird.

2.1.3 Effekte am Beispiel der BioRegionen

Aus Sicht der von uns befragten Akteure und Protagonisten haben sich die unterschiedlichen Maßnahmen der Vernetzung und Aufstellung der Biotechnologie insgesamt positiv auf die Entwicklung der Biotechnologie in Deutschland ausgewirkt. Betont wird die neue „Sichtbarkeit“ der Forschung, die durch den Aufbau unzähliger Informationszentren, Technologieberatungsstellen und zentraler Datenbanken entstanden ist. Auf diesem Weg wird die Vermittlung zwischen den etablierten Anwendern und den Newcomern, seien es Gründerteams oder kleine Biotechunternehmen, erheblich erleichtert.

Wenn jemand etwas in Deutschland im Bereich der Biotechnologie machen will, gibt es die siebzehn Regionen, eine Kontaktstelle sagt mir, wie wo was, wo wir damals schnell Partner in der Wissenschaft, einem Unternehmen oder Investoren vermitteln konnten und nach wie vor weiter vermitteln. Sie sagen, Spinnennetz, zentraler Server passt vielleicht ein bisschen besser, wo man Informationen sammelt und nach außen trägt. Und andersrum Unternehmensgründern das Notwendige vermitteln kann: Wo finde ich jemanden, der Finanzierungen macht, was muss ich tun, wo gibt es Beratungen? (R/2)

23 Der Nationale Ethikrat soll „den interdisziplinären Diskurs von Naturwissenschaften, Medizin, Theologie und Philosophie, Sozial- und Rechtswissenschaften bündeln und Stellung nehmen zu ethischen Fragen neuer Entwicklungen auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften sowie zu deren Folgen für Individuum und Gesellschaft. Dem Nationalen Ethikrat gehören bis zu 25 Mitglieder an, die naturwissenschaftliche, medizinische, theologische, philosophische, soziale, rechtliche, ökologische und ökonomische Belange repräsentieren und vom Bundeskanzler auf vier Jahre berufen werden.“

Wie Pfirrmann und Feldman (2000) betonen, zeichnet sich die Biotechnologiepolitik in Deutschland seit Mitte der 1990er Jahre durch ein ausdifferenziertes Förderinstrumentarium aus, das durchaus initiale Wirkung für die Entwicklung der Biotechnologie in Deutschland hatte.²⁴ Unsere Befunde belegen aber auch, dass es einige Schwachstellen aufweist. So wird in unseren Gesprächen von den Akteuren aus Finanzwelt, Biotechnologegründung wie auch von etablierten Anwendern immer wieder betont, dass die Beurteilungskompetenz der staatlichen Förderinstanzen nur mangelhaft sei.

Bestimmt müssten erst einmal starke Gremien da sein, d.h. mit Leuten, die nicht nur in einer sicheren Position sitzen wollen, sondern die wirklich Ahnung davon haben. (W2)

Wir können damit eine Kontinuität in der von Giesecke (2001) für die 1980er Jahre beschriebenen Problematik erkennen. Ende der 1990er Jahre führt das von ihr konstatierte „Kompetenzvakuum“ zwar nicht zu einem Lock-in, doch nicht selten zu Mittelabflüssen in fachwissenschaftlich zweifelhafte Projekte. Darüber hinaus verstärkt die Kopplung von Fördermitteln an politische Ämter eine Streuung, die nicht allein dem Prinzip der wissenschaftlichen Exzellenz, sondern auch dem „Gießkannenprinzip“ folgt, wie es ein Mitarbeiter einer Technologieberatungsstelle anschaulich beschreibt:

Das (die staatliche Förderpolitik, A.d.V.) war das Gießkannenprinzip: Wie verteile ich mein politisches Gewicht möglichst überall hin, damit ich auch alle befriedige. Wie kann ich meinen politischen Einfluss und mein Geld schlechtmöglichst anwenden, das ist das Gießkannenprinzip. Anstatt Stärken zu stärken, verteilen an alle. Das sagt hier mittlerweile jeder, Staatsrat (Name) sagt es auch schon, es ist fast jedem bewusst, trotzdem kann man es nicht machen. Zum Beispiel die Regionalförderung. Vor einer Wahl ist es nicht möglich, jemanden in einer strukturschwachen Region zu sagen, ich fördere dich im Moment nicht, weil ich erst mal die strukturstarken Regionen fördere, damit die genug Geld produzieren, damit ich die strukturschwachen Regionen fördern kann. (TB1)

Favorisiert wird von den befragten Akteuren in der Regel eine Stärkung der ohnehin leistungsstarken Regionen. Hätten sich diese etabliert, so würde dies, so das Argument, langfristig auch positiv auf die anderen Regionen wirken. Dem BioRegio-Wettbewerb

24 Diese Beobachtung betrifft nicht nur die Veröffentlichungen des BMBF sowie von Ernst&Young. Auch in der wissenschaftlichen Debatte ist der Verweis auf den BioRegio Wettbewerb inzwischen Standard (vgl. beispielsweise Casper 1999; 2000; Dolata 2003; Giesecke 2001; Fuchs 2003).

wird in dieser Hinsicht eine positive, sortierende Funktion zugeschrieben. Wir können nicht mit eindeutiger Sicherheit sagen, inwiefern diese Sichtweise realistisch ist. Denn selbst wenn die Regionen nicht alle mit einer gleich hohen Leistungsbilanz aufwarten können, so finden sich doch auch in den insgesamt eher unauffälligen Standorten leistungsstarke, innovative Biotech-Neugründungen. Es kann sicher nicht die Aufgabe der Bundespolitik sein, nur die Interessengruppen zu fördern, die ohnehin eine eingespielte und starke Lobby haben. Darüber hinaus ist die Biotechnologiepolitik in Deutschland, dies sollte nicht vergessen werden, immer auch geprägt durch die föderale Struktur der Bundesrepublik. So steht das Beispiel Martinsried für einen Fall, in dem die Maßnahmen der Bundesebene durch eine aktive Biotechnologiepolitik der Landesregierung unterstützt werden. Welche Rolle in diesem Zusammenhang der „People-Faktor“ spielt und auf welche Seilschaften, Meinungsbildner und Lobbyisten zurückgegriffen wurde, können wir nur vermuten.

Die aus unserer Sicht weitaus spannendere Frage war von daher, nach den Merkmalen der Siegerregionen des Bio-RegioWettbewerbs zu suchen, die ihre „Leistungsfähigkeit“ ausmachen. Unsere Befunde bestätigen, dass sich die Regionen schon vor dem Wettbewerb erheblich im Hinblick auf Vernetzung, Kooperation und Stand der wissenschaftlichen Entwicklung unterschieden. Mit Blick auf die regionale Clusterung ist festzustellen, dass die siegreichen Regionen einen entscheidenden, aus den 1980er Jahren stammenden Startvorteil hatten. Zu den Fördermaßnahmen des BMBF gehörte damals die Initiierung von sog. Genzentren in Berlin, Heidelberg, Köln und München.²⁵ Die Ansiedlung der Zentren erfolgte dort, wo bereits eine gute Infrastruktur durch Universitäten, Max-Planck-Institute und andere Einrichtungen gegeben war. Dieser Umstand und die Einwerbung von Nachwuchsgruppen auf Zeit haben die Genzentren sehr erfolgreich werden lassen. Auf dem ehemaligen Heidelberger Schlachthofgelände beispielsweise wurden bereits Ende der 1980er Jahre erste Unternehmen gegründet. Die in der Region

25 Die Schlüsseldisziplin für die Gen- und Biotechnologie - nämlich die Genetik - war noch Anfang der 1980er Jahre eine wenig beachtete Nischendisziplin, in der es zwar Mahner wie Max Delbrück gab, die auf deutsche Versäumnisse aufmerksam machten, aber kaum Zuhörer. Angeblich ist es die Vergabe von 50 Millionen Mark Forschungsgeldern durch die Firma Hoechst an das in den USA ansässige Massachusetts Institute of Technology, um Defizite in der mikrobiellen Insulingewinnung zu kompensieren, die den Ausschlag für einen Richtungswechsel gaben. Das damalige Bundesministerium für Forschung und Technologie (heute Bundesministerium für Bildung und Forschung) etablierte und finanzierte die Genzentren Heidelberg, Köln und München.

starke chemisch-pharmazeutische Industrie begann, sich für Molekulargenetik und Biotechnologie zu interessieren. Es überrascht von daher nicht, dass in diesen seit längerem geförderten und mit hoher Dynamik ausgezeichneten Regionen erfolgreiche Modelle für die Kommerzialisierung der Biotechnologie entwickelt wurden. Bis heute zeitigt der zeitliche Vorsprung Wirkung und können die Regionen Heidelberg, München und Berlin/Brandenburg im Vergleich zu anderen eine positivere Leistungsbilanz präsentieren. So führen die drei die Liste von Produkten in der Phase der klinischen Entwicklung (I-III) im Jahr 2004 an: In München sind 62 Kandidaten in der Pipeline, in Berlin/Brandenburg 30 und in Heidelberg 23.²⁶ Unsere Recherchen zeigen, dass Netzwerke, Vertrauen sowie exzellente Wissenschaftler eine entscheidende Rolle im Prozess der Entwicklung der Biotechnologie in diesen Regionen spielen. Wir können damit die Befunde von Krauss und Stahlecker (2000; 2003) für das Rhein-Neckar-Dreieck auch für München und Berlin bestätigen. In München spielt Roche eine entscheidende Rolle, das Rhein-Neckar-Gebiet kann mit BASF, Knoll und der Merck KgaA (um nur einige zu nennen) ebenfalls auf forschende Arzneimittelhersteller verweisen, Schering gilt als ebenso alteingesessenes wie in Kooperationen offensiv agierendes Unternehmen in Berlin. Für die „Erfolgsregionen“ München und Heidelberg ist mit dem Verweis auf die vorgängigen Strukturen ein erstes wichtiges Merkmal der „leistungsstarken“ Regionen benannt.

2.1.4 Der Stellenwert von Star Scientists und charismatischen Einzelpersonen

Im Gegensatz zu anderen Technologien ist der Biotechnologie darüber hinaus zu eigen, dass sie eine intensive, wissenschaftsbasierte Interaktion zwischen Akteuren voraussetzt. Dies, so die empirischen Befunde aus den USA, gelinge in der Regel nur herausragenden (outstanding) Wissenschaftlern, so genannten „star scientists“. Sowohl für den Erfolg wie für die Entwicklung der Biotech-Cluster sind diese Starwissenschaftler eine entscheidende Größe (vgl. Zucker et al. 1998; Audretsch 2002; Prevezer 2003). Auch unsere Befunde stützen diese Ergebnisse und belegen, dass die Struktur der deutschen Biotechnologie durchaus als „Szene“ zu analysieren ist, die beherrscht wird von einigen wenigen Starwissenschaftlern. Diese gründen nicht nur eigene Unternehmen, sie brin-

²⁶ Diese Zahlen wurden bei der Vorstellung des Biotechnologie-Reports 2004 durch Ernst & Young am 12.05.2004 in Berlin präsentiert.

gen auch ihren „guten Namen“ in Aufsichtsräten ein, um Investoren zu überzeugen oder stellen ihre Expertise als wissenschaftlicher Beirat zur Verfügung. Gerade in den führenden Bio-Regionen lassen sich zwei, maximal drei Wissenschaftler identifizieren, die in den wesentlichen Gremien sitzen und aktiv durch öffentlichkeitswirksame Auftritte (bei Podiumsdiskussionen, als Interviewpartner oder durch Gastbeiträge in überregionalen Zeitungen) die Akzeptanz der Biotechnologie positiv beeinflussen und für die jeweiligen Standorte werben. Unsere Recherchen belegen, dass es für die deutschen Regionen darüber hinaus in der Regel Meinungsbildner sind, die bereits seit mehreren Jahrzehnten die Biotechnologie in Deutschland sei es im industriellen, sei es im wissenschaftlichen Komplex vorangetrieben haben.

München: Der First Mover der deutschen Genforschung denkt und lenkt

Die BioRegion München hat in besonderer Weise von der Person Ernst-Ludwig Winnacker und seinem jahrelangen Engagement für die Gentechnik in Deutschland profitieren können. Winnacker gilt nicht nur als einer der bedeutendsten, sondern auch als einer der ersten deutschen Genforscher, die sich aktiv für die neue Technologie einsetzten. Auch gegen massive Proteste der Öffentlichkeit - in den 1980er Jahren Zeiten konnte er zeitweise nur unter Polizeischutz sein Laboratorium betreten. Geprägt ist seine Biographie durch Forschungsaufenthalte in sowie enge Kontakte mit den Zentren der Molekularbiologie in den USA. Von seinem Lehrstuhl in München aus baute Winnacker unter anderem die Abteilung der Biochemie der Viren auf und gründete 1984 das Münchener Genzentrum, das eines der Spitzeninstitute Europas auf dem Gebiete der Molekularbiologie ist. Neben dieser wissenschaftlichen Expertise hat Winnacker immer auch aktiv Politikberatung betrieben. Außerdem hat er zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen und Bücher vorgelegt, die darauf zielen, in der Öffentlichkeit eine Akzeptanz der Biotechnologie zu schaffen.²⁷ Betrachtet man die Streubreite seiner eigenen Aktivitäten, so verbinden sie politische Institutionen auf nationaler wie europäischer Ebene, wissenschaftliche Förderinstitutionen, etablierte Anwender der Pharmaindustrie und Biotechneuergründungen: Winnacker ist Präsident der DFG und bis 2003 im Nationalen Ethikrat vertreten, er ist wissenschaftlicher Beirat bei den Biotechfirmen Switch

²⁷ Zu nennen sind etwa die Bücher „Am Faden des Lebens“ (1993), „Wissenswerte“ (1995), „Das Genom - Möglichkeiten und Grenzen der Genforschung“ (1996).

Biotech und Nascacell, im Aufsichtsrat bei der MediGene und EleGene AG, wissenschaftlich-technischer Beirat beim Bayerischen Ministerpräsidenten und beim bayerischen Staatsminister für Wissenschaft, Forschung und Kunst sowie im Aufsichtsrat der Bayer AG, Mitglied der European Life Science Group von EU-Kommissar Philippe Busquin sowie Chairman beim European Union Research Organisations Heads of Research Councils (EUROHORCs).²⁸ So ist es wenig erstaunlich, dass das Gros unserer Gesprächspartner aus der Region München nicht um den Namen Winnacker umhin kommt und ihm eine initiale Wirkung zugesprochen wird - die in Bayern auf ein bestelltes Feld trifft. Beispielhaft hier die Aussage eines Wissenschaftlers aus der Region:

Martinsried ist etwas ganz Besonderes, weil dort die Politik massiv mitgespielt hat, nicht nur Bundes- sondern auch Landesgelder massiv reingeflossen sind. Die Keimzelle war das Genzentrum mit Winnacker. Dass er dann DFG-Präsident wurde, ist nur ein Nebeneffekt, der Martinsried nicht geschadet hat, aber nicht unmittelbar etwas damit zu tun hatte. Wichtiger ist, dass dort nicht nur die Uni und das Uni-Klinikum sind, sondern auch die Max-Planck-Institute. Und mit der BioM-AG eine Aktiengesellschaft da ist, die nicht nur Betreiber dieses IZBs (*Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie, A.d.V.*) ist, sondern gleichzeitig als Leadfinanzierer auftritt. Die 80 Mio. immer wieder einsetzen kann, um Start-up-Firmen die erste Finanzierungsrunde machen zu lassen, und von denen durchaus das Geld wieder zurück bekommt. Man hatte ja mal gedacht, 80 Mio. einfach mal so in den Sand setzen, was soll's? Aber das Geld kommt zurück in die BioM und kann wieder verwendet werden. Die BioM hat den Vorteil, dass in München die Hautevolee der Venture Capitalists sitzt. Die finden zwar inzwischen in der ganzen Republik ihre Kandidaten, aber es ist natürlich einfacher gewesen, wenn jemand aus der Nähe anruft und sagt, wir haben etwas Interessantes, wollt ihr euch das anschauen? Dann bekommt er die Leute für die zweite Finanzierungsrunde, kann sich wieder aus

28 Darüber hinaus ist Winnacker in folgenden Gremien vertreten: Arthur-Burckhardt-Stiftung, Stuttgart – Stiftungsrat; Aventis Foundation, Strasbourg - Kuratorium des Karl-Winnacker Fonds; Rat für Wissenschaft und Forschung; Berlin-Brandenburgische Akademie, Berlin - ordentliches Mitglied der Biowissenschaftlich-medizinischen Klasse; Braunschweig-Preis - Mitglied der Jury; Burda-Stiftung "Prometheus", München - Stiftungsrat; Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Halle (Saale) – Präsidium Evangelische Akademie Tutzing - Kuratorium; Eppendorf Young Investigator Award, Hamburg – Auswahl Ausschuss; Fondation de la Maison de la chimie, Paris ; Gottlieb-Daimler- und Karl-Benz-Stiftung, Ladenburg - Kuratorium; Harvard Medical School - Visiting Committee, Board of Overseers; Institute of Medicine - National Academy of Science, Washington; Institut Technik Theologie Naturwissenschaften (TTN) - Ehrenvorsitzender; Herbert Quandt Stiftung, Bad Homburg – Stiftungsrat; Gottlieb-Daimler- und Karl-Benz-Stiftung, Ladenburg - Kuratorium; Harvard Medical School - Visiting Committee, Board of Overseers; Institute of Medicine - National Academy of Science, Washington.
(vgl. http://www.dfg.de/dfg_im_profil/struktur/gremien/praesidium/praesidium_mitglieder/ernst_ludwig_winnacker.html).

dem Unternehmen rausziehen und sich in neue Unternehmen einkaufen und bringt dadurch den gesamten Standort - inzwischen nicht nur Martinsried, sondern auch Weihenstephan - zum Laufen. Das ist eine besondere Kombination an Faktoren. (R2)

Heidelberg: Der Managementprofi und Biotechpromotor bündelt die Stärken „seiner“ Region

Im Vergleich dazu steht das Fallbeispiel der BioRegion Rhein Neckar Dreieck für einen Fall, der auf einer herausragenden Infrastruktur basiert: Über 3.000 Wissenschaftler arbeiten in international renommierten Institutionen wie unter anderem dem Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg, dem Europäische Laboratorium für Molekularbiologie, dem Deutschen Krebsforschungszentrum, dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung und der Fachhochschule Mannheim. Hinzu kommen die großen Unternehmen BASF, Knoll, Boehringer Mannheim und Merck mit ihren Entwicklungsabteilungen sowie etwa 30 kleine und mittlere Unternehmen, zumeist im Technologiepark Heidelberg. Insgesamt fünf Unternehmen im Rhein-Neckar-Raum betreiben bereits Anfang der 1990er Jahre gentechnische Produktionsanlagen, und etwa 1400 Wissenschaftler aus der Industrie arbeiten auf dem Gebiet der Biotechnologie. Kooperationsprojekte zwischen Wissenschaft und Industrie haben eine Tradition, und mannigfache Vernetzungsaktivitäten, unter anderem durch die Industrie- und Handelskammern der Region, die Transferstellen der Institutionen und die Arbeitskreise des Rhein-Neckar-Dreiecks e.V., sind etabliert. Dennoch ist auch hier mit Hans-Ulrich Abshagen ein wichtiger Promotor der Biotechnologie ausschlaggebend für die Dynamik, der nicht nur auf mehrjährige Forschungsarbeit zurückblicken kann, sondern darüber hinaus zwei Dekaden lang bei Boehringer Mannheim die Internalisierung der Biotechnologie in die Strukturen eines etablierten Anwenders betrieben hat. Das Konzept der Rhein-Neckar-Region trägt denn auch die Handschrift eines Management-Profis, der vorhandene Ressourcen geschickt gebündelt hat:

Das (Engagement in dem Wettbewerb, A.d.V.) war eine Mixtur. *Erstens* die Einsicht der Firmenleitungen, dass es für die Standortqualität langfristig vorteilhaft ist, wenn sie vor ihrer Haustür eine Vielzahl von kleinen, innovativen Firmen, die sich historisch als die effektivsten Know-how-Transfervehikel erwiesen haben, um sich hätten und nicht immer auf die andere Seite des Ozeans gehen müssen. Das ist allerdings ein sehr langfristiger Gedanke und damals hat niemand so genau geglaubt, dass das wirklich passieren

könnte. Es war ein Argument, gegen die Logik konnte man nichts sagen, ich habe von der Mehrheit die Zustimmung bekommen. Der *zweite* Grund war ganz ohne Zweifel der sportliche Anreiz, bei einem Wettbewerb zu gewinnen. Das darf man nicht unterschätzen. Es war eine brillante politische Idee, mit dem Instrument eines Wettbewerbs Kräfte zu bündeln und Geld loszueisen. Das war sicher mit ein Grund zu sagen, wenn ein überzeugendes Konzept auf dem Tisch liegt, engagieren wir uns, wir wollen in diesem Spiel gewinnen. Der *dritte* Faktor ist ohne Zweifel ein gewisser People-Faktor gewesen. Es war jemand da, dem sie es - halbwegs - zugetraut haben, den sie kannten, der eine gewisse Erfahrung vorweisen konnte. Aber das alleine hätte es ganz sicher nicht gemacht. Das waren die drei Faktoren, und dass wir es dann als Region gemacht haben, da kommt sicherlich als ganz wichtiger Faktor die Qualität des wissenschaftlichen Umfelds hinzu. Und das Commitment, das ich von den Leuten erreichen konnte, auch von der akademischen Seite. (...) Wenn das nicht die wissenschaftlichen Quellen und den Austausch und Dialog hätte, wie er hier in Laufentfernung möglich ist und schon lange praktiziert wird, wäre das wahrscheinlich nicht geglückt.

Die Industrieerfahrung Abshagens führt maßgeblich mit dazu, dass ein Konzept zur Erhebung von Kommerzialisierungspotentialen in der Region entwickelt wird, das die Evaluierung der wissenschaftlichen Basis im Hinblick auf die Kommerzialisierungsfähigkeit, d.h. eine Abschätzung des Potentials an anwendungsbezogenen und umsetzungsfähigen Projekten aus dem akademischen Bereich beinhaltet. Mehr als 100 Wissenschaftler aus Wissenschaft und Industrie haben daran zusammen gearbeitet, verteilt in Teams, die das Profil der wissenschaftlichen Stärken der Region widerspiegeln. Das Spektrum umfasste anwendungsbezogene Segmente, wie Diagnostik und Therapie von Tumoren, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionskrankheiten und Immunologie, Stoffwechselkrankheiten und Zellbiologie, Erkrankungen des Nervensystems, Knochenkrankungen, innovative Wirkstofffindung in Chemie und Biotechnologie, Umweltschutz sowie querschnittstechnologiebezogene Segmente wie gentechnische und immunologische Methodenentwicklungen, Bioinformatik, Genomforschung und Verfahrensentwicklung und Produktion. Die Ergebnisse wurden unter dem Schutz gegenseitiger Geheimhaltungserklärungen unter anderem in einem ganztägigen Workshop diskutiert und bewertet.

Erwartungsgemäß war die Mehrzahl der insgesamt 180 Projekte mit Anwendungsbezug noch relativ nah an der Grundlagenforschung. Immerhin ein Viertel der Projekte ist je-

doch als durchaus marktnah zu bezeichnen bis hin zu Prototypentwicklungen, und etwa zehn Prozent könnten als Nukleus für eine Firmengründung dienen. Bei fünf Prozent wurden in den vergangenen Monaten sogar konkrete Gründungspläne entwickelt. Davon ist die erste Firmengründung Anfang dieses Jahres bereits erfolgt. (Abshagen 1997)

Die strenge Selektion der Förderprojekte, die sich an der Marktgängigkeit der Projekte orientierte, und ihre intensive Betreuung durch ein Management erlaubt eine mit Blick auf die Finanzierung hoch relevante Risikoabschätzung und Steuerung und sichert selbst für die frühen Stadien, wo normalerweise, vor allem auf dem deutschen Kapitalmarkt, noch keine Finanzierung erhältlich ist, Eigenkapital.

Das ist dann, sozusagen als Initialzündung, die Voraussetzung für Ko-Investments, zum Beispiel der mittelständigen Beteiligungsgesellschaft Baden-Württemberg oder der Deutschen Ausgleichsbank oder auch von Risikokapital aus den USA. Finanzinstitute der Region, bisher die Sparkassen Heidelberg, Ludwigshafen, Mannheim und Heppenheim sowie die Süd-West-LB, und die genannten Großfirmen haben sich zu Einlagen von insgesamt mehr als fünf Millionen Mark in diesen Fonds verpflichtet. Mit dessen Hilfe und den Dienstleistungen der Managementgesellschaft soll für ein Projekt, das üblicherweise als Dissertation oder Publikation geendet hätte, ein „kapitalmarktfähiges Preisschild“ generiert werden, das es ermöglicht, für den weiteren Weg zum Produkt Anschlussfinanzierungen zum Beispiel durch klassische Venture Capital Fonds des In- und Auslandes anzuwerben. (Abshagen 1997).

Festzustellen ist, dass in beiden Fällen die Biotechnologienpolitik als Beschleuniger von Innovationsprozessen fungierte, und die angemahnte Beurteilungskompetenz der zuständigen Fördergremien durch Experten auf regionaler Ebene kompensiert wird. Sei es, wie im Fall München, in Form eines Star scientists, sei es, wie in Heidelberg, durch ein auf Anregung eines Forschers und Industriemanagers regional gegründetes, vorgeschaltetes Monitoring-System von Experten aus Industrie und Wissenschaft.

Diese Befunde lassen bereits erkennen, dass es eine hohe Bereitschaft auch seitens der Wissenschaft geben muss, sich an diesen anwendungsorientierten Programmen zu beteiligen. Dass dieses nicht selbstverständlich vorauszusetzen ist, belegt das folgende Zitat des Ende der 1990er Jahre als Rektor der Uni Heidelberg tätigen Peter Ulmer:

Auf Seiten der Universität hat es zwar in der Grundlagenforschung nicht an Kritik daran gefehlt, sich in einem Programm zu engagieren, das primär auf die Schaffung von Arbeitsplätzen abziele und eher ein Wirtschafts- als ein Wissenschaftsprogramm sei...

In Heidelberg hat, so lässt sich rückblickend feststellen, dann das Engagement des Rektors maßgeblich dazu beigetragen, dass die engere Verkopplung von Wissenschaft und Wirtschaft mit dem BioRegio-Wettbewerb in Gang gesetzt wurde. Die Universität hat sich als Akteur in für das deutsche Universitätssystem ungewöhnlicher Art und Weise offensiv und mitgestaltend am Wissens- und Innovationstransfer beteiligt.

Zwar muss die Universität auch weiterhin primär ein Hort der Grundlagenforschung bleiben; doch sollte sie darüber nicht die auf Anwendung abzielende Forschung vernachlässigen. Auch anwendungsorientierte Forschung gehört zu ihrem Aufgabenbereich. Ein Zweites: Die Universität hat auch ein Stück weit Verantwortung für die Zukunft ihrer qualitativ hochwertig ausgebildeten Absolventen. Die mit dem Programm verbundenen neuen Arbeitsplätze sind auch potentielle Arbeitsplätze für ihre Absolventen. (...) Meistens erreichen die Universität vielfach Unverständnis und Klage von aus den USA zurückkommenden Forschern, warum die Heidelberger Region mit ihren ausgezeichneten wissenschaftlichen Grundlageninstituten so wenig zum Wissenschaftstransfer beitrage. Mit dem vorgesehenen Transfermodell würde hier drittens endlich Abhilfe geschaffen. Gleichzeitig - und damit bin ich beim vierten Grund - kann sich die Universität mit den potentiellen Neugründungen und den über das BioRegio-Programm angesiedelten Firmen gleichsam eigene „Drittmittel-Partner“ schaffen und auf diese Weise in Zeiten knapper werdender öffentlicher Zuwendungen stärker auf eigenen Füßen stehen. (Ulmer 1997)

In diesem Sinne ist auch ihr Engagement bei dem vorgeschlagenen „BioBusiness-Postgraduate-training“ über die Akademie für Weiterbildung in Heidelberg zu verstehen, in dem bei den Studienabsolventen der Biowissenschaften im Rahmen einer 18monatigen Zusatzausbildung unter anderem eine Einführung in „entrepreneurship“ angestrebt wird. Am Beispiel der Universität Heidelberg lässt sich zeigen, in welcher Form der seit den 1990er Jahren durch vielfältige staatlich initiierten Reformen angeregte Wandel des Wissenschaftssystems hin zu einer unternehmerischen Universität die regionale Entwicklung der Biotechnologie mit prägt. Der Wissenstransfer aus der akademischen in die industrielle Sphäre wird immer weniger

dem Zufall überlassen. „Weiche“ Schnittstellen, die nur schwerlich unabhängig von Personen zu bestimmen sind, werden „verhärtet“, d.h. bis zu einem gewissen Grad „entpersonalisiert“. Die Vermarktlichung wissenschaftlichen Wissens wird zunehmend zur Querschnittsaufgabe aller Forschenden.

2.2 Reform des Wissenschaftssystems

Die skizzierten Entwicklungen können wir als ersten empirischen Ausdruck der seit den 1990er Jahren sich wandelnden hochschulpolitischen Governance-Strukturen und damit verbundener Leitbilder werten. Die seit den 1980er Jahren in den USA wie in Europa beginnende konvergente Entwicklung²⁹ wird - unabhängig von spezifischen nationalen Regulierungsmodellen -³⁰ als „New Public Management“ definiert. Im Zentrum dieses paradigmatischen Wandels steht der Wissens- und Innovationstransfer.³¹ Um diesen zu forcieren, richten sich Universitäten am Leitbild der „entrepreneurial university“ aus.³² Der Output der Universitäten wird als staatliche Dienstleistung definiert und soll explizit sozio-ökonomischen Nutzen, also „value for money“ (vgl. Gläser et al. 2002) erbringen.³³ Die Gelegenheitsstrukturen des Wissens- und Innovationstransfers für Wissenschaftler werden in diesem Zusammenhang teils erheblich erweitert, und eine Vielzahl von Publikationen weist einen deutlichen quantitativen Anstieg von Verwertungsaktivitäten von Hochschulen gerade auch in Richtung industrieller Nutzungen aus (vgl. Schmoch 2003).

In besonderer Weise sind in Deutschland die „anwendungsnahen“ Natur- und Ingenieurwissenschaften, speziell auch die Biowissenschaften zur Zielgruppe avanciert. Sie werden durch veränderte institutionellen Vorgaben verstärkt dazu angereizt, mehr transferierbare, verwertungsfähige Ergebnisse zu liefern, um die Leistungsfähigkeit Deutschlands im internationalen Wettbewerb nachhaltig und in einer dem Gemeinwohl

29 Vgl. Braun/Merrien (1999); Kogan et al. (2000); Schimank (2002); Enders (2004).

30 Für eine Übersicht der unterschiedlichen nationalen Modelle sei verwiesen auf Clark (1983; 1995) sowie Clark/Neave (1992).

31 Vgl. bspw. Clark (1998; 2001); Daumard (2001); Davies (2001); Etkowitz (1983; 2003a; 2003b).

32 Für den US-amerikanischen Kontext prägte Etkowitz bereits in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1983 diesen Begriff, in europäischen Debatten findet er seit Erscheinen der „Creating Entrepreneurial Universities“ betitelten Vergleichsstudie von Clark (1998) als Referenzpunkt großen Anklang.

33 Bezogen auf die Entwicklungen in Deutschland formulierte etwa der Wissenschaftsrat als neues Leitbild der deutschen Hochschulen den institutionellen Typus des „Dienstleistungsbetriebs“ (vgl. Bultmann 1996).

zuträglichen Weise gewährleisten zu können. Für die Wissenschaftler heißt dies, dass sie dazu bewogen werden sollen, als „unternehmerische Wissenschaftler“ tätig zu sein, indem sie das von ihnen produzierte Wissen verstärkt zur Anwendungsreife bringen, industrienah forschen, ihre Forschungsaktivitäten noch intensiver als in der Vergangenheit über Drittmittel³⁴ finanzieren, Forschungsergebnisse als Dienstleistung bzw. als Ware (vgl. Buss/Wittke 2001) handeln und Forschungsergebnisse als Firmeninhaber vermarkten. Staatliche Initiativen, universitäre Reformen sowie ein verändertes Interesse der Industrie bilden die diesen Prozess wesentlich prägenden Einflussfaktoren.

2.2.1 Der Entrepreneurial Scientist als neues Leitbild an deutschen Universitäten

Eine Dynamisierung der Biotech-Szene erhoffte sich die Bundesregierung durch die *Etablierung von spezifischen Anreizen zur Ausgründung*. Mit dem 1997 erstmals aufgelegten Programm EXIST versucht sie, die dauerhafte Etablierung einer „Kultur der unternehmerischen Selbstständigkeit“ in Lehre, Forschung und Verwaltung an Hochschulen zu erreichen. Im Zentrum stehen zwei Schwerpunkte: Erstens soll die konsequente Übersetzung wissenschaftlicher Forschungsergebnisse in wirtschaftliche Wertschöpfung - auch im Sinne des im § 2 Abs. 7 des Hochschulrahmengesetzes (HRG) neu formulierten Auftrags der Hochschulen zum Technologietransfer - erfolgen. Zweitens geht es um die zielgerichtete Förderung des großen Potenzials an Geschäftsideen und Gründerpersönlichkeiten an Hochschulen und Forschungseinrichtungen. Das Programm zielt darauf, das Gründungsklima an den Hochschulen zu verbessern und die Anzahl der Unternehmensgründungen aus akademischen Einrichtungen zu steigern. In regionalen Netzwerken wurden dazu die Voraussetzungen für die Motivierung, Ausbildung und Unterstützung von unternehmerischen Persönlichkeiten geschaffen. Die Hochschulen arbeiten in diesen Netzwerken zusammen mit externen Partnern aus Wissenschaft, Wirtschaft und Politik, wie z. B. außeruniversitären Forschungseinrichtungen, Unternehmen, Kapitalgebern, Technologie- und Gründerzentren, Unternehmensberatungen, Kammern, Verbänden und Kommunen. Sie entwickeln gemeinsam ein abgestimmtes Angebot für

34 In den Jahren 1993-2000 hat sich das Verhältnis von Drittmitteln zu Grundmitteln an den Universitäten einschließlich medizinischer Einrichtungen jährlich um 4 %, an den Hochschulen insgesamt um 3,67 % in Richtung Drittmittel verschoben. Heute nehmen die Universitäten je 100 Euro Grundmittel 20,62 Euro Drittmittel ein; 1993 waren es noch 15,60. Anders ausgedrückt, standen 1993 einem Euro Drittmittel 6,41 Euro an Grundmitteln gegenüber, waren es im Jahr 2000 nur noch 4,85 Euro (vgl. Wissenschaftsrat 2003).

Studierende, Mitarbeiter und Absolventen. Im Rahmen der „Ausgründungsoffensive“ werden außerdem im BioFuture-Programm Nachwuchsforscher in Forschungseinrichtungen nicht nur finanziell unterstützt. Sie bekommen auch Gelegenheit, in sog. Gründerlabors zu forschen und sich über Netzwerke mit anderen Gründern oder Alumnis auszutauschen. Dieses Prinzip funktioniert recht gut, ist allerdings, dies zeigen unsere Erhebungen, noch mit einigen Anlaufschwierigkeiten verbunden, die den komplexen Anforderungen der Biotech-Neugründung nicht gerecht werden.

Das eine ist, an der Universität des Saarlandes gibt es das Prinzip, dass Firmen innerhalb der Universität von Absolventen der Uni gegründet werden dürfen. Es gibt das Starterzentrum, das heißt, Gebäude, in denen Büroräume angemietet werden können, also ein kleines Gründerzentrum mit einem zentralen Sekretariat, wie in anderen Technologiezentren auch. Es ist natürlich prima für IT-Firmen, wenn die einen Büroraum erhalten, wenn man im Bereich Biotechnologie oder Chemie gründen möchte, braucht man natürlich Laborräume. In diesem Gründerzentrum waren zu dieser Zeit derartige Einrichtungen nicht vorhanden, aber es gab die Möglichkeit, wenn Hochschullehrer Laborräume zur Verfügung gestellt haben, die Räume anzumieten, Geräte auf Kostenbasis mitzunutzen usw. Da war es natürlich gut, dass wir ein sehr gutes Verhältnis hatten und Prof. (Name) gesagt hat, mich interessiert das auch, ich habe Lust, da mitzumachen, wir gehen da zusammen ran. Er hat mir Räume in seinem Institut vermietet, letztendlich ist es auch zu einem Teil seine Firma. (BT/3)

Sieht man von gewissen Anlaufschwierigkeiten ab, so haben wir im Rahmen unserer Erhebungen im Bereich der Biotechnologie-Neugründungen deutliche Anhaltspunkte dafür bekommen, dass die Gründerförderung in Deutschland als positiv wahrgenommen wird - zumindest, und dies ist ein entscheidender Befund - von den Forschern, die bereits den Sprung in die Selbständigkeit gewagt haben. Diese Ergebnisse decken sich mit den branchenübergreifenden Daten des Global Entrepreneurship Monitors (GEM), der seit 1998 jährlich herausgegeben wird. Auch dort wird bestätigt, dass sich das Gründungsklima in Deutschland in den Jahren 1999 und 2000 verbessert hat, auch wenn es seit 2001 konjunkturbedingt zu einer leichten Eintrübung gekommen ist. Nach Angaben der GEM-Forscher dominiere aber in Deutschland nach wie vor eine Skepsis gegenüber Gründungen. Diese steht im Gegensatz zu den in Deutschland herrschenden recht positiven Rahmenbedingungen für Gründer. Wie mittels einer Umfrage bei rund 1.000 Ex-

perten aus der Gründerberatung ermittelt wurde, haben sich in Deutschland die Finanzierungsbedingungen deutlich verbessert, und in keinem anderen der untersuchten Länder ist die Qualität der Gründungsförderung vergleichbar gut. Schlecht schneidet die Bundesrepublik allerdings bei den Punkten Aus- und Weiterbildung von Unternehmern, bei der Vermittlung gründungsbezogener Kenntnisse durch Schulen und Hochschulen, bei der beruflichen Mobilität sowie bei Regulierungen und Steuern ab (Sternberg et al. 2003). Es bleibt abzuwarten, inwiefern die inzwischen 40 Entrepreneurship-Lehrstühle, unzählige Weiterbildungsangebote und ein unüberschaubares Beratungsangebot diese negative Grundhaltung gegenüber Firmengründungen in einer mittel- bis langfristigen Perspektive werden verändern können

2.2.2 Verwertung von Ergebnissen der Hochschulforschung

Die Universitäten professionalisieren zudem zunehmend die Vermarktung von Forschungsergebnissen und nutzen sie im Rahmen des New Public Management für ihre wettbewerbliche Profilbildung. Außerwissenschaftliche (hier verstanden als anwendungsorientierte) Vorgaben werden dabei immer stärker berücksichtigt und unternehmerische Aktivitäten von Wissenschaftlern belohnt. Die Vergabe hochschulinterner Forschungs-, Personal- und Sachmittel wird vermehrt nicht nur an die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen in reviewed journals gebunden, sondern auch an Patente, Lizenzen, Kooperationen und Ausgründungen (vgl. Schimank 2002).

Zur strukturellen Unterstützung dieser Aktivitäten haben die Universitäten mit Mitteln des BMBF sog. Technologietransfer- oder Patentverwertungsstellen (PVA) eingerichtet, die den Technologietransfer von der Universität zur Industrie erleichtern sollen. Mit einem Gesamtbetrag von über 20 Mio. EUR aus den UMTS-Geldern³⁵ hat sich bis zum Jahr 2004 pro Bundesland mindestens eine PVA etabliert und die Arbeit aufgenommen. 245 Hochschulen und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen nehmen an dieser Verwertungsoffensive teil. Ziel ist die konsequente Weiterentwicklung von Grundlagentechnologien und deren erfolgreiche Vermarktung. Die Lizenzeinnahmen werden den Erfindern, den angegliederten Universitätsinstituten und der Universität in gleichen Tei-

35 Gemeint sind die Zinsersparnisse des Bundes aus der Versteigerung der UMTS-Fernmeldelizenzen.

len rückvergütet. Vom Selbstverständnis her bezeichnen sich die Einrichtungen häufig in Anlehnung an US-amerikanischen Vorbilder als „Inkubator“, als Brutkasten für neue Ideen, der ambitionierten Erfindern den Weg zur Unternehmensgründung erleichtert. Dabei stellt das Büro keine Laborräume zur Verfügung, wie das zum Beispiel Technologieparks tun, sondern bietet Erfahrung von der Patentanmeldung bis hin zur Aufnahme von Kontakten mit zukünftigen Geldgebern an.

Ein folgenreicher Schritt ist in diesem Zusammenhang die im Jahr 2002 vollzogene Neufassung des § 42 ArbEG,³⁶ die einen entscheidenden Richtungswechsel von der Hochschullehrer- zur Hochschulerfindung vornimmt. Die rechtlichen Rahmenbedingungen für Erfindungen an Hochschulen werden in grundlegender Weise verändert: Das bisherige Hochschullehrerprivileg, das dienstlich gemachte Erfindungen der Hochschullehrer zu *freien* Erfindungen erklärt hatte, ist entfallen; auch Hochschulerfindungen sind nunmehr „Diensterverfindungen“, für die grundsätzlich die allgemeinen Bestimmungen des ArbEG gelten. Damit unterliegen künftig alle Beschäftigten der Hochschule nicht nur der Meldepflicht für Erfindungen. Sie haben auch bis zur Patentanmeldung oder Freigabe ihrer Erfindung durch die Hochschule eine Veröffentlichung ihrer Forschungsergebnisse zurückzustellen. Das Verwertungsmanagement, verstanden als Akquisitions-, Patent-, und Gründungsaktivität ist auf diesem Weg der alleinigen Zuständigkeit der Hochschullehrer entzogen.³⁷

36 § 42 ArbEG in der ab dem 7. Februar 2002 geltenden Fassung: Besondere Bestimmungen für Erfindungen an Hochschulen. Für Erfindungen der an einer Hochschule Beschäftigten gelten folgende besonderen Bestimmungen: 1. Der Erfinder ist berechtigt, die Diensterverfindung im Rahmen seiner Lehr- und Forschungstätigkeit zu offenbaren, wenn er dies dem Dienstherrn rechtzeitig, in der Regel zwei Monate zuvor, angezeigt hat. § 24 Abs. 2 findet insoweit keine Anwendung. 2. Lehnt ein Erfinder aufgrund seiner Lehr- und Forschungsfreiheit die Offenbarung seiner Diensterverfindung ab, so ist er nicht verpflichtet, die Erfindung dem Dienstherrn zu melden. Will der Erfinder seine Erfindung zu einem späteren Zeitpunkt offenbaren, so hat er dem Dienstherrn die Erfindung unverzüglich zu melden. 3. Dem Erfinder bleibt im Fall der Inanspruchnahme der Diensterverfindung ein nichtausschließliches Recht zur Benutzung der Diensterverfindung im Rahmen seiner Lehr- und Forschungstätigkeit. 4. Verwertet der Dienstherr die Erfindung, beträgt die Höhe der Vergütung 30 vom Hundert der durch die Verwertung erzielten Einnahmen. 5. § 40 Nr. 1 findet keine Anwendung.

37 Oftmals wird darauf verwiesen, dass die Verwertungsoffensive eine ähnliche Initialwirkung habe, wie der 1980 in den USA erlassene Bayh-Dole Act, in dessen Folge die Anzahl von Hochschulpatenten beachtlich anstieg. Die US-Regierung reagierte, insofern eine vergleichbare Beschreibung der Problemlage, auf Schwierigkeiten, aus staatlich geförderter FuE Kapital zu schlagen. Freilich war die institutionelle Struktur eine deutlich andere. Die etablierten Anwender der Industrie hatten wenig Interesse, Geld in die Weiterentwicklung und Vermarktung von Erfindungen zu investieren, über die sich *der Staat* einen Rechtsanspruch zurückbehält. Auf den Technologietransfer von Universitäten und nationalen For-

Im Forschungsbericht des Jahres 2004 wird diese „Verwertungsoffensive“ positiv beurteilt und bekundet, dass sie den „Trend zu mehr Patenten“ stärke: Nach Angaben des Ministeriums stieg die Zahl der so angemeldeten Patente im 2. Halbjahr 2003 im Vergleich mit dem 2. Halbjahr 2002 um 17 Prozent auf insgesamt 528 an (vgl. BMBF 2004). Gleichwohl ist die Bereitschaft der Hochschullehrer, ihre Erfindungen durch die Patentverwertungsagenturen an Hochschulen vermarkten zu lassen, derzeit noch unterschiedlich. Ob und in welchen Fachbereichen patentiert wird, konnten wir im Rahmen unserer Studie nicht eruieren. Für verlässliche quantitative Aussagen bedarf es eines längeren Beobachtungszeitraums.

Fragt man nach der Bedeutung von Patenten für die Wissenschaftler an den Hochschulen, so zeigte schon eine Studie aus dem Jahr 2001, dass die Bedeutung von Patenten von der Mehrzahl der Befragten als reputationsfördernd angesehen wird. Nichtsdestotrotz bleibt die Verwertung der eigenen Forschungsergebnisse qua Veröffentlichung der wichtigste Weg. Denn in der Regel erachten die Wissenschaftler selbst ihre Ergebnisse als nicht schutzrechtsfähig - und wollen aus diesem Grund die hohen Kosten sowie den Zeitaufwand der Patentierung nicht tragen (vgl. Hausberg et al. 2001). Ob und inwiefern sich der negative Einfluss der fehlenden Neuheitsschonfrist auch im deutschen Fall zeigt, bleibt bislang eher eine kontroverse Debatte denn empirisch zu belegen. Zwar gilt nach wie vor: Veröffentlicht der Erfinder seine Idee, ohne sie zuvor angemeldet zu haben, kann er kein exklusives Recht zur Nutzung mehr erlangen. Nach geltendem Patentrecht darf eine Erfindung vor Patentanmeldung in keiner Weise der Öffentlichkeit zugänglich gemacht worden sein; auch Beschreibungen der erfinderischen Idee in Fachzeitschriften oder Vorträgen sind neuheitsschädlich. Da eine Verwendung durch Dritte nicht verhindert werden kann, besteht bislang nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Ländern Europas kein genügend hoher Anreiz, in die Entwicklung der Erfindung zu einem neuen Produkt oder Verfahren zu investieren. Insbesondere gegenüber den USA, in denen eine erfinder- und patentfreundliche Neuheitsschonfrist, die sog. grace period, gilt, besteht in den Augen einiger Wissenschaftler wie auch

schungsinstituten in die Industrie schien sich dies zunehmend negativ auszuwirken. Mit dem Bayh-Dole-Act wurden also die Verwertungsrechte *aus der staatlichen Hand* an die Universität übertragen, und nicht von Einzelpersonen an die Hochschulen zurückgeführt.

Politiker ein erheblicher Standortnachteil.³⁸ Für Wissenschaftler bedeutet dies, so eine Meinung, dass sie sich im Fall einer relevanten Entdeckung oder eines bahnbrechenden Ergebnisses bis zur Beendigung des Patentverfahrens weder mündlich noch schriftlich am wissenschaftlichen Diskurs beteiligen können. Externe Erprobungen von Erfindungen, wie sie bei der Neuentwicklung von Maschinen häufig erforderlich sind, sowie Anstrengungen zur kommerziellen Verwertung können noch nicht oder nur mit aufwendigem Geheimhaltungsklauseln umgesetzt werden.

Mit welcher Tiefe und Reichweite die Patentierungspraxis der Hochschulforschung tatsächlich gehemmt oder gefördert wird, ist bislang nicht abzusehen. Zu kurz ist der Beobachtungszeitraum, zu komplex und mit erheblichen methodischen Problemen behaftet die Erhebung von Patentdaten (vgl. Schmoch 2003).

Extrapoliert man die Dynamik, die sich im US-amerikanischen Fall durch ein verändertes Anreizsystem ergab, das gekoppelt wurde an Erleichterungen der Patentierbarkeit von Sachen (vgl. Coriat/Orsi 2002; Gläser 2003), so ist wohl mit einer positiven Dynamik auch für den deutschen Fall zu rechnen. Der insgesamt seit Ende der 1990er Jahre sich durchsetzende Trend zu einem merklichen Anstieg der Patentanmeldungen könnte dafür sprechen. Bei den Patentanmeldungen konnte Deutschland gegenüber anderen Ländern erheblich zulegen. Eine Ausweitung der Aktivitäten fand gerade im Bereich der Spitzentechnologien statt (vgl. ISI 2003; Schmoch 2003). Insgesamt ist von daher Gläser (2003) zuzustimmen, der im Zusammenhang mit dem Anstieg von Patentanmeldungen insbesondere im Bereich der biomedizinischen Grundlagenforschung zu dem Schluss kommt, dass es „lediglich hinreichender Hoffnungen auf kommerziellen Erfolg eines Wissenschaftsgebiets“ (Gläser 2003:59) bedarf. Anders gesagt: Wird der kommerzielle Nutzen hoch bewertet, bestehen womöglich sogar bereits Kontakte in die Industrie und ist klar, dass das Patent nachgefragt wird, so erhöht sich die Bereitschaft zur Patentierung. Welchen Einfluss die Etablierung von zunehmend an kommerzialisierbaren Ergebnissen ausgerichteten Leistungsindikatoren an den Hochschulen auf die Patentierungspraxis hat, bleibt abzuwarten. Bislang ist ungeklärt, unter welchen institutionellen Bedingungen und subjektiven Wahrnehmungs- und Verarbeitungsweisen sich ein

38 Wir beziehen uns dabei nicht nur auf Positionspapiere des BMBF, sondern insbesondere auch auf die kontroverse Debatte auf dem Life Science Forum im Rahmen der DECHEMA-Jahrestagung 2003 in München.

neuer Wissenschaftlertypus herausbildet. Bislang werden in der öffentlichen Debatte zwei „Typen“ mit spezifischen Kompetenzen, institutionellen Umgangsformen und persönlichen Verhaltenseigenschaften etikettiert: Der unternehmerische Wissenschaftler zeichne sich durch ein hohes Maß an innovations-affiner Forschung, Risikobereitschaft, Erfolgswillen und Flexibilität hinsichtlich seiner Aufgabe wie auch hinsichtlich seiner Position aus (vgl. Wurzer 1999). Hingegen agiere der traditionelle Wissenschaftler innovations-avers, marktfern, risikoscheu und wenig effektiv im Sinne des Wissens- und Innovationstransfers (vgl. Isfan et al. 2003). Fraglich ist, ob die Biowissenschaftler sich zukünftig einem hohen Evaluations- und Wettbewerbsdruck ausgesetzt sehen, der vornehmlich an betriebswirtschaftlich begründeten Effizienz- und Rentabilitätskriterien ausgerichtet ist, zur verstärkten Ausrichtung an industrierelevanten Forschungsschwerpunkten zwingt und erhöhte Anforderungen an die Fähigkeit zur Selbstvermarktung begründet. Oder ob und wie weit die Biowissenschaftler die Auswirkungen der innovationsfördernden Governance auch als eine Erweiterung ihrer Forschungsmöglichkeiten, eine Erhöhung ihrer Autonomie, als Quelle zusätzlicher Reputation oder gar als eine Anhebung ihres bisherigen Status wahrnehmen.

2.2.3 Engere Verzahnung von Wissenschaft und Wirtschaft

Dass das deutsche Hochschulsystem und die darin eingebundenen Hochschulforscher insgesamt diesen veränderten Anforderungen an den Wissens- und Innovationstransfer derzeit noch nicht genügen, ist unumstritten. Bislang scheinen die institutionellen Formen und Strukturen der deutschen Hochschulforschung sowohl auf der intra- wie interorganisatorischen Ebene eher eine Abschottung der Forschenden von neuen Anwendungskontexten zu begünstigen: Intraorganisatorisch dominieren auf Basis des Selbstverwaltungsmodells professorale Macht- und Forschungsinteressen, leistungsunabhängige Vergütungs- und Allokationssysteme sowie starre institutionelle Abschottungen auf Fakultätsebene. Interorganisatorisch sind akademisches und wirtschaftliches System nur unzureichend vernetzt, und selbst die bestehenden Transfer- und Kooperationsmöglichkeiten werden kaum genutzt. Forschungsthemen und Forschungshandeln sind eher in Ausnahmen auf interdisziplinäre Fragestellungen und neue Technologiefelder bezogen (vgl. Enders/Fulton 2002; Schimank 2001; Stucke 1999). All dies, so die einhellige Diagnose, habe auf nationaler Ebene äußerst nachteilige Wirkungen für die wissen-

schaftlich-technologische Innovations- und wirtschaftliche Leistungsfähigkeit. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Tatsache, dass in einem Hochschulranking der Jiang Tong-Universität unter den ersten 50 Hochschulen nur eine einzige deutsche verzeichnet ist. „Unter den besten 100 finden sich insgesamt nur fünf deutsche Hochschulen“, stellt Ernst-Ludwig Winnacker (DFG) fest, und fragt „Sind sie wirklich schlechter, als die an 31. Stelle platzierte University of Colorado in Boulder? Sicher nicht, aber es stellt sich die Frage, ob unsere deutschen Forschungsstrukturen der Forderung nach internationaler Sichtbarkeit gerecht werden“ (Winnacker 2004:14).

Insbesondere für den Bereich der Biowissenschaften³⁹ muss allerdings differenziert werden. Hier liest sich der wissenschaftliche Output des deutschen Wissenschaftssystems im europäischen wie auch in US-amerikanischen Vergleich, betrachtet man den Zeitraum zwischen 1994-2001,⁴⁰ überaus positiv: Der Anteil wissenschaftlicher Publikationen aus deutschen Einrichtungen liegt hinter dem aus Großbritannien und den USA an dritter Stelle. Und auch die oft beklagte mangelnde Anwendungsorientierung deutscher Forschung kann den Zahlen nicht stand halten. Zwar unterstreichen die Daten einmal die prominente Stelle der Grundlagenforschung. Sie belegen aber außerdem, dass es zwischen 1994 und 2001 einen Trend zu einer verstärkten Anwendungsorientierung gibt. Insbesondere die Publikationen im Bereich experimenteller wie auch technologischer Entwicklung sind stark ausgeprägt. Damit kann das Ergebnis von Schmoch (2003), demzufolge „sicherlich die Hälfte der universitären Forschung in Deutschland einen mittelbaren oder unmittelbaren Bezug zur Technologie“ aufweist, auch für die Biotechnologie bestätigt werden. Die Forschungsinhalte sind entsprechend dominiert von biowissenschaftlicher Grundlagenforschung, gefolgt von Diagnostica/Therapeutica sowie der Zellforschung. Seit Mitte der 1990er Jahre hat es also, gemessen an den Daten, in Deutschland einen „science push“ in den Biowissenschaften gegeben (vgl. Reiß et al. 2003). Eine wichtige Rolle spielt dabei das vernetzte System aus Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen (vgl. Gruss 2004).

39 Wir werden im folgenden Biowissenschaften und Biotechnologie synonym verwenden.

40 Die folgenden Ausführungen legen die im Jahr 2003 veröffentlichten Daten des EPOHITE - Report der Europäischen Kommission, koordiniert vom Fraunhofer Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung (ISI) und bearbeitet von einem europäischen Forschungsteam aus vier Mitgliedstaaten (Deutschland, Frankreich, Niederlande und Großbritannien) zugrunde (vgl. Dominguez Lacasa/Reiß. 2003).

Für die Biowissenschaften können wir also belegen, dass sich auch einige der Kenndaten verändert haben, die auf eine qualitativ neue Verbindung zwischen Wissenschaft und Wirtschaft verweisen. Die Entwicklung institutioneller Anreizstrukturen zur Förderung des Wissens- und Innovationstransfers ist im Bereich der Biowissenschaften/Biotechnologie besonders weit fortgeschritten. Der steile Anstieg biowissenschaftlicher Hochschulpatente, die hohe Anzahl an universitären Biotech-Spin-offs wie auch vielfältige Industriekooperationen stehen beispielhaft dafür, dass der Wissens- und Innovationstransfer aus der Hochschule in die Industrie in neuer Qualität wie Quantität stattfindet. Von daher scheint dieses institutionelle Arrangement Impulse für die aktive Verwertung und kommerzielle Realisierung von Forschungsergebnissen durch die Biowissenschaftler zu geben. Allerdings verweisen die Ergebnisse der Studie durchaus auf Schattenseiten der deutschen Forschungslandschaft. Eine entscheidende Schwäche des deutschen Forschungsoutputs sind die Daten zur internationalen wissenschaftlichen Zusammenarbeit. Während die internationale Ausrichtung insgesamt zwar zunimmt (vgl. BMBF 2004), sinken sie bei der Biotechnologie. Hier liegt Deutschland im unteren Drittel auf einem Rang mit Spanien und Italien. Es wird abzuwarten bleiben, wie sich die Universitäten und mit ihnen die Biowissenschaften in den nächsten Jahren weiter entwickeln.

Eines können wir hingegen mit einiger Sicherheit bestätigen. Zwar hat es schon in der Vergangenheit gerade zwischen Pharmaindustrie und akademischer Forschung unterschiedliche Formen der formellen wie informellen Kooperation gegeben. Es dominierten indes lose, vielfach personenbezogene Verbindungen. Die gegenwärtig zu beobachtenden Ausprägungen des Wissens- und Innovationstransfers unterscheiden sich davon deutlich in Qualität wie Quantität. Sie können als Formen der engen Kopplung definiert werden, die darauf abzielen, mittels Kooperations- oder Nutzungsverträgen die Grenzen der Firma in die Universität zu verschieben. Der Wissenstransfer bezieht sich nicht mehr allein auf Personen und Patente, sondern auf die Infrastruktur der Universität (vgl. Weingart 2001). In welcher Weise sich Formen und Bedingungen der akademischen Wissensproduktion unter dem Eindruck dieser zunehmenden Öffnung und engeren Verkopplung mit dem ökonomischen Subsystem verändern, bleibt abzuwarten. Die Einschätzungen oszillieren zwischen extremen Szenarien, die je nach Standpunkt mit sehr

optimistischen oder pessimistischen Erwartungen in bezug auf Inhalte, Ausrichtung und Attraktivität der Forschungspraxis belegt sind. So wird einerseits eine vor allem durch die marktlichen Bedürfnisse der industriellen Akteure bestimmte Konzentration auf „lohnende“ Forschungsziele und Forschungslinien, eine starke Ökonomisierung der universitären Forschung, die Bedrohung von Eigentumsrechten sowie nicht zuletzt ein personeller Aderlass des inneren Kreises der Wissensproduzenten zugunsten der industriellen Forschung befürchtet (Cho et al. 2000). Andererseits wird die Öffnung der Universitäten als Chance für eine Stärkung und Beschleunigung der Innovationsaktivitäten, der „Incentivierung“ wissenschaftlichen Arbeitens und generell neuer Chancen eines iterativen, an realen gesellschaftlichen Problemlagen und Anforderungen orientierten Wissenszuwachses interpretiert (MPG 2002). Bei allen Unterschieden in den Positionen deuten diese Annahmen zwar die Reichweite der Veränderungen in der Erzeugung und Verwertung wissenschaftlichen Wissens in ihren Effekten für Akademia an. In welcher Weise eine Industriepartnerschaft auf den wissenschaftlichen Erklärungsanspruch, die Definitionsmacht und Eigenständigkeit wissenschaftlicher Forschung einwirkt, und wie umgekehrt die akademische Forschung den Verlauf der gemeinsamen Wissensentwicklung beeinflusst, können auch wir im Detail nicht beantworten. Bernhard Dobberstein, seit 1996 Direktor des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH), koordinierte in der Vorbereitung des BioRegio-Wettbewerbs die Seite der Grundlagenforscher aus der Universität und den anderen wissenschaftlichen Zentren. Für ihn stellte sich die Situation folgendermaßen dar:

Es gab viel Skepsis und auch Misstrauen. Ich erinnere mich noch lebhaft daran, wie den Wissenschaftlern aus der Grundlagenforschung vorgeworfen wurde, sie seien eigentlich nicht an der Verwertung ihrer wissenschaftlichen Ergebnisse interessiert, sondern hätten „nur“ die Veröffentlichung im Auge. Sie würden sich zudem nicht genügend um den patentrechtlichen Schutz ihrer Entdeckungen kümmern. Die wissenschaftliche Seite beklagte im Gegenzug, dass die biotechnologische Industrie in Deutschland nur an fertigen, marktreifen Produkten interessiert sei, nicht aber - oder genauer gesagt: nicht genügend - zur Entwicklung von Projekten in einem frühen Stadium beitrage.

Aus Sicht der Pharmaunternehmen stellt sich die Sache bislang auch nicht allzu einfach dar. Zu unterschiedlich sind in der Regel bis heute die Forschungskontexte, zu divergent

die Ziele und Perspektiven. Dazu ein Forschungsleiter eines führenden deutschen Pharmaunternehmens:

Welcher akademische Forscher sitzt da und hat nichts zu tun? Wenn er das sowieso macht und ich noch ein paar 1.000 Mark drauflege, wird er zufrieden sein, wird mir die Ergebnisse vielleicht auch zwei Wochen bevor er sie dann publiziert zukommen lassen. Die zwei Wochen kann ich aber auch noch warten. Das wäre wieder so eine Forschungskooperation, die man nicht steuern kann. Dass man eine akademische Forschung gezielt auf eine Idee ansetzt, ich glaube, dazu fehlen die Verbindungen. Daran ist die akademische Forschung nicht interessiert, die will sich nicht steuern lassen, und wir wollen etwas, was wir planen können. (N/5)

Wir können basierend auf unseren Befunden begründet davon ausgehen, dass zumindest die wissenschaftlichen Akteure *in* den Biotechunternehmen den Dissens zwischen Forschung und Kommerzialisierung zugunsten einer Anwendungsorientierung für sich aufgelöst haben. Wir werden auf die daraus resultierenden Spannungsmomente noch zu sprechen kommen.

Bezogen auf die Universitäten gehen wir von einer konvergenten Entwicklung aus. Für die US-amerikanischen wie einige europäische Universitäten konnte anhand empirischer Studien bereits nachgewiesen werden, dass die akademische Identität zunehmend durch Wissenschaftler neuen Typs als „Entrepreneurial Scientist“ gekennzeichnet ist (Etzkowitz 2002; vgl. auch Henkel 2000; Kogan et al. 2000). Insbesondere Naturwissenschaftler bringen sich zunehmend aktiv in den Wissens- und Innovationstransfer ein und nutzen die neuen institutionellen opportunity structures /Möglichkeitsstrukturen dafür. In diesem Prozess werde die Balance zwischen Markterfordernissen und Wissenschaftskriterien zunehmend professioneller bewältigt: „The universities, and an increasing number of their faculty members, are learning how to pursue basic research in tandem with the capitalization of knowledge.“ (Etzkowitz 2002:133) Auch in Deutschland wird sich, so unsere begründete Vermutung, der „unternehmerische Wissenschaftler“ als Wissensproduzent neuen Typs durchsetzen und in Anbetracht immer stärker wirtschaftlich orientierter Zielvorgaben an den Universitäten auch durchsetzen müssen.

Fest steht, dass wir mit diesen Entwicklungen für die Beantwortung der unserem Forschungsantrag zugrunde liegende Frage nach der Organisation der Input-Seite einige relevante Trends erfassen konnten. So zeigt sich etwa, dass die mit der Debatte um Mode 2 verbundene Annahme einer Diffusion der Wissensproduktion in unterschiedliche gesellschaftliche Subsysteme derzeit durch einen von staatlichen wie akademischen Akteuren vorangetriebenen intendierten institutionellen Wandel forciert wird. In unserem Forschungsantrag sind wir davon ausgegangen, dass es gerade die wachsende Anwendungsrelevanz der akademischen Wissensproduktion den Universitäten und geförderten Forschungseinrichtungen *nahe legt*, ihre Wissensbestände - ähnlich wie Unternehmen - als schutzwürdiges und -bedürftiges intellektuelles Eigentum anzusehen, dessen Transfer es stärker als in der Vergangenheit formal zu regeln und zu kontrollieren gilt, *um sich gegen Free Rider zu schützen*. Von den etablierten Anwendern werden die neuen Patent- und Ausgründungsoffensiven allerdings durchaus nicht nur als „Erleichterung“ des Wissens- und Innovationstransfers angesehen. Im Gegensatz zu früher bilden Patente eine neue Hürde, die vor allem neue Kosten beinhaltet und Zugänge schlicht und ergreifend verteuert.

Das wird natürlich immer schwieriger, weil auch die akademische Forschung ihre Ideen nicht mehr so preisgibt, sondern sie will es verkaufen oder gründet eine Firma, die es als Idee einbringen und hinterher Royalties haben will. Wir werden wöchentlich kontaktiert von kleinen Biotech-Firmen, die irgendeine Idee, ein potenzielles Target, irgendeine Substanz haben, die sie auslizenzieren wollen. Sie wollen aber nicht nur die Idee für 100.000 Mark verkaufen, sondern eine Null mehr und Verträge über mehrere Jahre haben, dass man sie weiterfördert und sie an dem Erfolg, wenn die Substanz weiterläuft, beteiligt werden. Das ist heutzutage der Standard. Dass man neue Ideen einfach aus der Literatur heraus picken kann, ist eher selten. Wenn einer eine neue Idee hat, kann er zu einer Firma gehen und sie verkaufen. (M/3)

2.3 Etablierung eines Wagniskapitalmarkts

Egal ob die Unternehmensgeschichte 1976 in einer alten Fabrikhalle im Silicon Valley oder 1994 im ländlichen Einzugsgebiet einer süddeutschen Großstadt begonnen hat, so hat sie doch in beiden Fällen dieselbe Vorgeschichte: Biotechwelt trifft Venture Capital, Venture Capital gibt Geld (100.000 USD waren es in dem einen Fall, im anderen wissen

wir es nicht wirklich). In diesem Sachverhalt spiegelt sich wider, dass Gründer, welche die Biotechnologie als Geschäft betreiben wollen, in den meisten Fällen nicht bzw. nicht allein auf eine klassische Kreditaufnahme zurückgreifen können. Denn die Kreditgeber können die Chancen und Risiken eines solchen Vorhabens nicht einschätzen, und Sicherheiten können die allerwenigsten vorweisen. Die Möglichkeiten zur Selbstfinanzierung sichern allenfalls den Einstieg, nicht die weitere Finanzierung des stark steigenden Investitionsvolumens. Gefragt sind also Finanzierungsformen, die bis vor wenigen Jahren in Deutschland kaum bekannt waren: Risiko- oder Wagniskapitalgesellschaften. Das für die Biotech-Unternehmen benötigte Risikokapital kann aus verschiedenen Quellen stammen, und es zeigt sich, dass auch in diesem Bereich in Deutschland seit den 1990er Jahren einiges in Bewegung geraten ist.

2.3.1 Modelle und Strategien der Biotech-Finanziers

Erstens etablieren sich Geldgeber als sogenannte Business Angels (BA). BA sind Privatinvestoren, die ihr Kapital risikotragend ohne die Vermittlung einer Finanzgesellschaft in innovative Unternehmen, deren Wachstumspotentiale noch nicht abzuschätzen sind, in Form einer stillen oder offenen Beteiligung investieren. Die Motivation der Angels liegt, so eine Befragung des Business Angel Netzwerk Deutschland e.V. (BAND) zufolge, nicht nur in einer Renditeaussicht begründet, viel mehr ist es auch der „Spaß am Risiko“, der zu einer Beteiligung führt. Das Gros der Investments liegt denn auch bei unter 50.000 Euro, nur selten werden Beteiligungen in Millionenhöhe getätigt. In Deutschland galt die fehlende Tradition dieser BAs bis vor einigen Jahren als eine Blockade für die Gründungsdynamik. Verstärkt steigen aber auch in Deutschland Privatpersonen in das Geschäft ein. Eine Quantifizierung ist derzeit nicht möglich, einzig die sich ausweitende Internetpräsenz diverser Netzwerke lässt darauf schließen, dass die Zahl zunimmt, doch „der wahre Business Angel, der wahre Wagnisfinanzierer stöbert am liebsten im Verborgenen.“⁴¹ Diese Form der Finanzierung wird daher auch als informelles Beteiligungskapital bezeichnet.

41 In: Financial Times Deutschland vom 17.01.2002, S. 12.

In besonderer Weise profitieren, so ergeben Befragungen im Rahmen des Business Angel Panel, auch die Biotechnologieunternehmen von diesem privaten Engagement. Gut die Hälfte der Befragten bestätigte, in Biotechnologie zu investieren. Doch die finanzielle Beteiligung ist nur die eine Seite, von der die jungen Unternehmen profitieren. Sie engagieren sich außerdem aktiv in Managementbetreuung und -beratung. Mit ihrem Know-how, welches sich meist auf eine eigene Gründer-Biographie stützt, bringen sie den Mehrwert (Added Value), der neben der persönlichen Reputation nicht selten auch als Gütesiegel für Co-Investoren, die in späteren Entwicklungsphasen als Finanziere hinzukommen, eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für eine Investition in das Unternehmen spielt. Folgerichtig heißt es dazu in der Selbstdarstellung des BAND:

Die Motivation der Business Angels beschränkt sich nicht nur auf die Chance, finanziell am Erfolg eines viel versprechenden Unternehmens beteiligt zu sein. Für Business Angels zählt auch die Möglichkeit, die eigene unternehmerische Kompetenz weiterzugeben, aussichtsreiche Gründer zum Erfolg zu führen und schlicht Spaß zu haben. (www.business-angels.de)

Der Einfluss der BA auf die laufenden Geschäfte ist aber, so ergaben unsere Untersuchungen, von Person zu Person unterschiedlich und nicht immer nur positiv für die Unternehmen. In der Branche wird deswegen zwischen „smart money“ und „stupid money“ unterschieden. Im ersten Fall ist der BA nicht nur ein erfahrener Unternehmer, sondern kennt sich mit fachspezifischen, also biotechnologischen Fragen und Problemstellungen aus. Sein Interesse am Unternehmen ist stark an die Idee gekoppelt, die er selbst für vielversprechend hält. Im Gegensatz dazu bezeichnet „stupid money“ die Risikokapitalgeber, die in einem Biotech-Unternehmen nicht mehr als ein Prestigeobjekt sehen, für das sie sich zwar persönlich einsetzen - freilich mit zweifelhafter Expertise.

Das Problem ist vor allem, dass die Business Angels sehr häufig in fremden Geschäftsfeldern investieren. (...) Das ist wie Boris Becker, der eine zeitlang immer von der Grundlinie gespielt hat, obwohl er das nicht kann. Aber er musste seinem Gegner immer beweisen, dass er das doch kann. Dadurch hat er zwar wichtige Spiele verloren, aber das war diese Dickköpfigkeit, die solche Leute auszeichnet. (V 11)

Insgesamt spielen die Business Angels insbesondere in den Frühphasen der Unternehmensgründung eine wichtige Rolle. Sie sichern nicht nur Zwischenfinanzierungen, sondern sind in der Regel auch für den Aufbau eines Netzwerkes von hoher Relevanz.

Daneben wurden *zweitens* die privaten öffentlich geförderten mittelständischen Beteiligungsgesellschaften gegründet, die nicht erwerbswirtschaftlich orientiert sind. Gesellschafter sind Kammern, Verbände und Banken, die keinen Einfluss auf die laufenden Geschäfte nehmen. Die Beteiligung erfolgt bereits zu relativ geringen Beträgen und zwar in Form einer „Stillen Beteiligung“, deren Laufzeit meist zehn Jahre umfasst und die zum Nominalwert zurückgezahlt werden kann. Sie fokussieren zwar traditionell auf etablierte, mittelständische Unternehmen. Seit Ende der 1990er Jahren haben sie allerdings ihre Aktivitäten im Bereich der jungen Wachstumsunternehmen ausgeweitet und gelten derzeit auch für die Biotechnologie als interessanter Investor.

Seit Juni 2001 existiert *drittens* zudem ein neues vom BMWi in Zusammenarbeit mit der Technologie-Beteiligungs-Gesellschaft mbH der Deutschen Ausgleichsbank (tbG) begründetes Programm „Beteiligungskapital für die Phase der Unternehmensgründung“ (Biotech-Unternehmen-Frühphase). Die tbG geht dabei Beteiligungen bis zu 150.000 Euro pro Unternehmen ein, dazu kommt eine umfassende, auf sechs Monate angelegte begleitende Beratung. Ein sogenannter Betreuungsinvestor unterstützt als Mentor den Gründer bzw. das Gründungsteam bei der Ausarbeitung des Geschäftsplans, berät den Unternehmensnachwuchs in Fragen des Betriebsaufbaus und hilft bei der Suche nach geeigneten Investoren. Von der ersten Idee über die Forschung und Produktentwicklung, den Produktionsaufbau und die Markteinführung bis hin zum Börsengang unterstützt die tbG darüber hinaus in ihren allgemeinen Programmen High-Tech-Gründer bei ihren innovativen Unternehmungen. 25 Prozent der Mittel der tbG werden dabei für Biotechnologie aufgewendet, insbesondere die Frühphasenfinanzierung steht auf der Agenda. Etwa drei Viertel der bewilligten Finanzierungsanträge werden für die ersten drei Jahre bewilligt. Das Investitions-Portfolio besteht neben Privatinvestoren, Banken und anderen Kleinanlegern zu ca. der Hälfte aus VC-Gesellschaften.

Diese renditeorientierten Kapitalbeteiligungsgesellschaften sind ein weiterer Pfeiler, auf den sich die Biotechunternehmen hinsichtlich ihrer Finanzierung stützen können. Ihre Anzahl ist in der letzten Dekade deutlich angewachsen, was sich unter anderem an ihrer immer stärkeren organisatorischen Vernetzung zeigt. Der Bundesverband deutscher Kapitalbeteiligungsgesellschaften (BVK) ist die umfassende Organisation der deutschen und der in Deutschland tätigen Repräsentanten ausländischer Kapitalbeteiligungsgesellschaften. Er wird am 29. Januar 1988 in Berlin gegründet. Am 8. Dezember 1989 schließt er sich mit dem Deutschen Venture Capital Verband DVCA zusammen. Im BVK sind im Jahr 2004 201 ordentliche und 61 assoziierte Mitglieder organisiert. Risikokapital, Venture Capital (VC), Wagnis- oder Beteiligungskapital bezeichnet die Eigenfinanzierung von Innovationen, die Erfinder oder kleinere Unternehmen nicht aus eigener Kraft vornehmen können. Kapitalgeber dieser Gesellschaften sind in der Regel Banken und Industrieunternehmen, zum Teil auch private Finanziere aus dem Ausland. Sie verstehen sich als neutrale Partner für kleine und mittelständische Unternehmen. Mit ihrem Kapital erwerben sie eine Minderheitsbeteiligung. Ihr Einfluss wirkt sich nicht so sehr auf das Tagesgeschäft aus, sondern manifestiert sich in regelmäßiger Kommunikation mit dem Unternehmen sowie der Mitwirkung im Aufsichtsrat.

Die privaten Beteiligungsgesellschaften zielen auf eine hohe Bruttorendite, das hohe Risiko der Investition soll durch eine maximale Rendite belohnt werden. Sie schließen durch ihr Investment die Eigenkapitallücke zwischen Geburts- und Reifephase eines Unternehmens, stellen also eine Art finanzielles Bindeglied im Technologietransferprozess zwischen akademischer Forschung und industrieller Umsetzung durch kleine Hochtechnologie-Unternehmen dar. Das Eigenkapital wird für gewisse Zeit zur Verfügung gestellt. Der Clou ist, dass im Gegensatz zum herkömmlichen Kredit keine Kreditsicherheiten vorliegen müssen.

Festzustellen ist, dass die Ausweitung der staatlichen Fördermaßnahmen sowie das wachsende Geschäft mit dem Risikokapital die Innovationsfinanzierung der deutschen Biotechnologieunternehmen mittlerweile auch hierzulande recht gut absichert. Zumal, wenn man sich die teilweise abenteuerlichen Eigenfinanzierungsversuche der ersten deutschen Gründergeneration in den frühen neunziger Jahren vor Augen führt. Für die

Interpretation der Entwicklung der deutschen Biotechnologie ist, so unsere Befunde, nicht allein ausschlaggebend, *ob* potentielle Geldgeber vorhanden sind. Zu fragen ist vielmehr, welche Kriterien die Kapitalgeber einer Finanzierung zugrunde legen. Eine besondere Dynamik bringen, so unsere Befunde, die Risikokapitalgesellschaften ins Spiel. Sie stellen zwar einerseits hohe Volumina zur Verfügung, sind aber andererseits mehr an der Sicherung ihrer Rendite interessiert denn an dem Erfolg von Einzelunternehmen.

2.3.2 Kriterien der Mittelvergabe

Die Visitenkarte für den Eintritt in das Risikokapitalgeschäft ist der Business-Plan, den die Gründerteams den potentiellen Investoren vorlegen. Technologie, Produkt- oder Dienstleistungsidee, sowie die Patentsituation, der Gesamtmarkt, Ziele und Wege der Markteinführung werden darin vorgestellt, denn für die Finanzseite steht fest

..., dass es ohne eine gute Technologiebasis mit einem innovativen Konzept nicht geht. Der entsprechend andauernde Wettbewerbsvorteil, Patentierung, Know-how usw., muss abgearbeitet sein. (...) (VC/4)

Finanz- und Ertragsplanung und auch der Kapitalbedarf des Unternehmens sind mindestens für ein, maximal für die nächsten fünf Jahre vorzustellen. Der Business Plan hat allerdings an Aussagekraft verloren, seit Ratgeberliteratur, Musterpläne und Consultings den Markt überfluten. Es ist ein Punkt erreicht, an dem „Businesspläne in der Regel fast gleich aussehen, dass die Bewerber in den Unternehmen sagen, damit kann ich das Zimmer tapezieren“ (VC/1).

Etwa 10% der eingereichten Pläne führen zu einem Kontakt, d.h. der Finanzier ist an einem Investment interessiert und schreibt einen Letter of Intent (LoI), der den Status einer ersten Absichtserklärung hat. Danach erfolgt mit der „sorgfältigen Untersuchung“ aller rechtlichen, technologischen und finanziellen Belange des Start ups die „due diligence“. In ca. 2-3% der Fälle kommt die due diligence zu einem positiven Ergebnis und der Weg zur gewünschten Beteiligung an der Unternehmensidee ist frei. Verhandlungen über Kaufpreis, Beteiligungshöhe, Mitspracherechte und den geplanten Zeitraum bis zum

Exit⁴² - in der Regel der Börsengang - werden im Beteiligungsvertrag genauso festgehalten wie sogenannte Milestones.⁴³ Außerdem sind die meisten Verträge so abgefasst, dass die Geldgeber Minderheitengeschafter bleiben, ihnen aber Sonderrechte im Hinblick auf die Berichtspflicht sowie den Austausch einzelner Personen vor allem im kaufmännischen Bereich eingeräumt werden. Gerade für Expansionsfinanzierungen sind außerdem Kooperationen mit Big Pharma für die Entscheidung für oder gegen eine Beteiligung von Bedeutung, da die Portfolio-Manager oder Analysten unterstellen, dass das Pharmaunternehmen seinerseits vor Abschluss eines Kooperationsvertrags eine due diligence durchgeführt hat.

Patente erschweren in diesen Fällen nicht den Innovationsprozess durch neue, „härtere“, d.h. formalisierte Strukturen. Im Gegenteil: Der Frage nach einer soliden Patentstruktur ist für eine positive Entscheidung ein Knockout-Kriterium, dessen sich insbesondere Gründerteams aus dem wissenschaftlichen Umfeld oftmals nicht bewusst sind. Wir haben einige Hinweise darauf, dass dies an der mangelnden Praxiserfahrung nicht allein der Einzelpersonen liegt, sondern sich hierin auch ein grundlegendes Problem der neugegründeten Technologietransferstellen manifestiert. Oftmals fehlt für eine kompetente Beratung der Gründer die notwendige Basis. Nicht selten werden deshalb Teams auf den Weg geschickt, die eine herausragende Idee haben, diese aber mangelhaft abgesichert haben. Ihre Chancen auf dem Markt sind damit gleich null.

Das ist eines der Probleme bei Neugründungen, die Leute kommen mit Patenten aus dem akademischen Umfeld, aber da wird normalerweise irgendetwas patentiert, es geht um *das* Patent. Das Patent ist seltenst ausreichend, ein Basispatent ist unumgänglich, aber sie brauchen eine Patentposition, die sie vernünftig aufbauen können. Ich habe mehr als ein Projekt in der Gründungsphase scheitern sehen, weil man sich im Zuge einer Due-diligence-Prüfung immer tiefer mit der Patentproblematik auseinander gesetzt

42 Folgende Exit-Kanäle können unterschieden werden: Buy back (die Anteile des VC werden durch die Altgeschafter zurückgekauft); Trade sale (Veräußerung der Unternehmensanteile an einen industriellen Investor); Divestment bei IPO (Verkauf von Anteilen bei der ersten Einführung des Unternehmens an die Börse); Divestment nach IPO (Verkauf von Anteilen bei einer zweiten oder späteren Emission von Aktien an der Börse); Divestment durch Abschreibung (Identisch mit Totalverlust) (BVK 2004).

43 Ein Milestone ist eine bestimmte Wertsteigerungshürde, die sich beispielsweise auf die Identifizierung und Validierung von Targets beziehen kann, die zu einem bestimmten Zeitpunkt erfolgt sein muss. Üblicherweise wird das dem Biotech-Unternehmen bewilligte Kapital nicht auf einmal ausbezahlt, sondern zeitlich gestaffelt (staged financing). Die VCs versuchen auf diesem Weg, die Unsicherheit zu reduzieren.

und gemerkt hat, die Sache ist nicht wirklich gut geschützt und nicht leicht, sie besser zu schützen. Damit sind sie für VC's sofort tot. (VC/3)

Signalisieren Standardisierung der Business Pläne und ebenso standardisierte Anforderungskataloge an besonders herauszustellende Management- und Technologiequalitäten einerseits eine Professionalisierung in Sachen Geldvergabe, bleibt das Geschäft andererseits in hohem Maße People Business. Neben der Geschäftsidee ist, hier belegen unsere Befragungen die Ergebnisse vorliegender empirischer Studien (Brettel u.a. 2001) auch für die Biotechnologie, vor allem die Qualität des Gründungsteams das Kriterium mit der höchsten Bedeutung bei der Beurteilung der Beteiligungswürdigkeit.

Die Qualität des Managements steht bei mir und meinen Kollegen an aller erster Stelle. Davon können sie nur wenige Dinge formal abgreifen. Sie haben Zeugnisse, wissen, was er bisher gemacht hat, hat er schon publiziert oder ein Patent geschrieben, war er gar in einer Firma, das sind Dinge, die man abfragen kann. Aber das Entscheidende, wie gut wird er sein, seine Idee Wirklichkeit werden zu lassen, wenn es hart und schwierig ist - das ist eine schwierige Sache, dafür gibt es kein Patentrezept. Aber die Frage stellen wir uns bei jedem Team, bevor wir investieren. Wobei ich nicht sagen will, dass wir immer zu hundert Prozent überzeugt sind, das wäre ja einfach.

Mit anderen Worten: Die konkrete Vergabep Praxis ist vielfach an weiche Faktoren, an Einschätzungen und Auftreten von Personen gebunden. Dies gilt im Besonderen für die Seed-Phase, aber auch die Later-Stage-Investitionen sind von den Persönlichkeitscharakteristika der Unternehmer abhängig.

Ich bin sehr menschenorientiert, es bestätigt sich immer wieder, es muss das richtige Team sein. Das können sie nicht standardisieren. Es müssen Leute sein, die nicht nur Ideen haben, sondern sie auch umsetzen können. Die Leute müssen ein hohes Maß an Frustrationstoleranz und Stressresistenz haben. Noch schwieriger ist, das adäquat zu testen bevor man sich finanziell engagiert.

Empirische Studien aus dem angelsächsischen Raum bestätigen, dass das Managementteam noch vor den Markt- und Produktkriterien rangiert.⁴⁴ Die Akteure selbst benennen die Schwierigkeiten dieser Bewertung durchaus offen:

Ein gewisser Test ist, wie sie sich in der due diligence verhalten. Oder wenn es ein ganz junges Team ist, wo sie mithelfen, den Businessplan zu schreiben, wie sie sich bei den zwangsläufig auftretenden Konflikten verhalten. Wie gehen die mit Kritik um, wie gehen die in einer kritischen Situation miteinander um, dafür muss man Rezeptoren haben. (VC/1)

Bei aller Betonung der soft facts sind sich die VC-Geber durchaus im klaren darüber, dass dies kein valider Beurteilungsmassstab ist und die Unsicherheit bleibt:

Wir werden uns auch vergreifen, sie können nicht sagen, sie sind sicher. Sie haben manchmal das Gefühl, sie können es nicht genau benennen, aber irgendetwas gefällt ihnen an der Sache nicht. Es ist dann ganz schwer zu sagen, deswegen mache ich es nicht. Als rational gesteuerter Mensch widerstrebt es einem ja, wenn man so einem unqualifizierten Gefühl nachgibt, aber man sollte so ein Gefühl verdammt ernst nehmen und die Sache noch einmal hinterfragen. Habe ich Leute vor mir, die mit einem gesunden Bezug zur Realität - da fallen schon viele aus - halbwegs vorbereitet auf das, was auf sie zukommt, eine Idee zur Wirklichkeit werden lassen. Traue ich denen das zu, können die das, ist die wichtigste Frage. Wir haben in etliche Sachen nicht investiert, die von der Idee her vielleicht ganz interessant wären, wir es den Leuten aber, aus welchen Gründen auch immer, nicht zutrauen. (VC/2)

People business ist das Finanzierungsgeschäft aber auch, dies belegen die Aussagen der von uns befragten Experten, unter der Netzwerk-Perspektive. Es hat sich in unseren Gesprächen immer wieder bestätigt, dass die unterlegten Personal- und Austauschgeflechte der „Biotech-Szene“ einen wichtigen Stellenwert bei der Einschätzung ökonomischen Potentials haben.

44 Die schriftliche Befragung von Mitgliedern des BVK zum Thema „Entscheidungskriterien“ im Rahmen einer deutschen Studie bestätigt ebenfalls den hohen Stellenwert der Figur des Unternehmers. Die Fähigkeit, mit Risiken umzugehen und Durchhaltevermögen gelten ebenso wie Kommunikationsfähigkeit als wichtige Merkmale (vgl. Brettel 2001).

„Wirklich gute Unternehmen kommen nicht von allein auf einen zu, die besten Deals erreichen sie über das Netzwerk. Man trifft sich hier auf einer Party, dort bei einem Vortrag. Was hältst du von X? Was weißt du von Y? Woran forscht Z?“⁴⁵

2.3.3 Geschäftsbanken und Biotechnologie

Auch die Geschäftsbanken haben in den 1990er Jahren begonnen, die Biotechnologie als Bereich für sich zu definieren, in dem mit einiger Bewegung und langfristig positivem Wachstum zu rechnen ist. Die Banken fokussieren einmal auf die Frühphasen der Unternehmensgründung, wenn die Start ups noch zu klein sind für die VC-Gesellschaften.

Für die klassischen Bankinstrumente wie Kredite - man kann den Kredit noch nicht bedienen, weil man noch keine Umsätze generiert hat - braucht man Eigenkapital, deswegen ist eine unserer ganz wesentlichen Dienstleistungen, die Leute in den verschiedensten Formen dabei zu unterstützen, an Eigenkapital zu kommen, damit man überhaupt starten kann.

Die Geschäftsbanken springen hier als Vermittlungsinstanz ein und unterstützen die Gründer beim Professionalisieren ihres Geschäfts. Je nach Bedarf kann dies ganz unterschiedlich sein

An erster Stelle steht die Verbesserung der Businesspläne usw., aufzeigen von bestimmten Problempunkten, wo wir meinen, dass sie sich andere Lösungen überlegen müssen. Dann kommt der Kontakt mit der VC-Szene, von denen nicht nur das Geld kommt, sondern von denen wir glauben, dass sie passen. Passen, weil sie ein technologisches Verständnis für diese Art von Sachen haben und weil die Leute passen könnten. Das geht von einmal telefonieren über eine formelle Kapitalvermittlung, die natürlich entsprechend gebührenpflichtig ist, bis hin zu den großen Lösungen ab 25 Mio. Euro Finanzierungssummen. (VC/2)

Daneben bieten die Geschäftsbanken aber auch Expertise, Beratung und schließlich Kredite für gewachsene Unternehmen an. Bei diesen muss notwendigerweise aus ökonomischer Vernunft heraus ein Anteil der Finanzierung Fremdkapital sein, also klassi-

45 T. Geimer, VC, zitiert nach Die Zeit, 11.08.1999

sche Kredite und verschiedene Förderinstanzen, die günstiger in der Verzinsung und Tilgung sind. Für diesen Kreditprozess sind die Banken involviert: Sie schreiben formelle Stellungnahmen, in denen der Markt, die Technologie, die Konkurrenz, die Patentsituation usw. definiert werden und die Risiken aufgezeigt sind. Schließlich geht es darum zu erläutern, warum die Seite der Geschäftsbank glaubt, dass die Pläne zu erreichen sind. Der Kontakt zu den Unternehmen ist dabei eng und basiert auf einer vertrauensvollen Zusammenarbeit

Man spricht mit den Unternehmern viel und offen über die Struktur ihres Unternehmens, weil gerade bei der Biotech-Szene das Problem das Wachstumsmanagement ist. Sie müssen viele Funktionen integrieren, vielleicht ist das ein Grund, warum wir auch aus Banksicht doch recht erfolgreich sind, es ist ja ein langer Weg, bevor Kredit überhaupt ein Thema ist, und trotzdem haben wir ein paar Umstrukturierungen ohne größere Beanstandungen überlebt. (VC/2)

Das Engagement erfolgt nicht in Konkurrenz zu den VC-Gebern, sondern immer als Ko-Investition in späten Phasen. Interessenkonflikte oder Streitigkeiten scheinen nach Auskunft unserer Gesprächspartner eher die Ausnahme. Man kennt das Terrain des anderen recht gut und kommt sich nicht wirklich in die Quere.

Wir waren immer sehr willkommen, wir haben keinen Ärger mit den Leuten gehabt, sondern ganz im Gegenteil, wir haben irgendwelche Lücken geschlossen. (VC/3)

Ein wichtiger Aspekt für die Banken ist in diesem Prozess der Aufbau von interner Expertise. So erfolgte etwa der Aufbau in einem unserer Untersuchungsunternehmen durch klassisches Headhunting, allerdings in diesem Fall durch einen „renommierten Biotechnologen „aus der Szene“. Dieser sucht nach erfahrenen Wissenschaftlern, die neben der Wissenschafts- auch die Wirtschaftspraxis im Blick haben. Dies ist wichtig nicht nur für die Bewertung von Business-Plänen und Technologien auf dem Papier. Im Gegenteil, Betriebsbesuche spielen bei der Prüfung eine große Rolle und geben konkrete Hinweise darauf, ob das Gründerteam mittelfristig in der Lage sein wird, Industriestandards einzuhalten.

Für die Prüfung gehen wir wirklich in die Labors, ich reise viel und gucke mir immer alle Labors an, sonst wissen sie nicht, was dahinter steckt. Außerdem gibt es von der

Aufstellung her einen großen Unterschied zwischen einem akademischen und einem Industrielabor. Ich erwarte von einem gerade gegründeten Start-up natürlich nicht, dass er einen absoluten Industriestandard hat, aber man sieht schon, ob die Richtung stimmt, das ist ganz wesentlich. (VC/2)

Zusammengestellt wird in der Regel also eine Analysten- und Beratungsgruppe, die neben einer starken wissenschaftlichen auch die ökonomische Beurteilungskompetenz mit berücksichtigt. Der Wissenschaftsseite kommt dabei die Rolle der Vermittlung zwischen Finanz- und Gründungsteam zu.

Das sind gemischte Teams, wo externe Experten wie ich und Banker unterwegs sind, damit man das irgendwie unter einen Hut bringt. Wir sind einmal die Dolmetscher, denn was macht ein Banker, wenn jemand sagt, ich möchte (Produkt) herstellen? Das ist einmal das Dolmetschen nach innen, außerdem hat die Bank bestimmte Anforderungen, die nicht bürokratischer Natur, sondern in der Sache sind, die muss man aber auch rüber bringen, und zwar was die Auswirkungen auf diese Entwicklungen betrifft, also sind wir auch Dolmetscher nach außen. (VC/3)

Unsere Befunde belegen aber, dass im Zeitverlauf auch die Finanzanalysten wirtschaftswissenschaftlicher Provenienz an Know How gewinnen. Während nach Aussagen unserer Gesprächspartner sich noch vor einigen Jahren der biotechnologische Kenntnisstand zudem mit einem gerüttelt Maß an Ignoranz paarte, lernt auch die „andere „ Seite dazu.

Das funktioniert wunderbar inzwischen, weil ein Firmenkundenbetreuer mehrere von diesen Unternehmen hat und natürlich ein Verständnis dafür entwickelt. Der hätte vor ein paar Jahren gar nicht gewusst, wie Biotechnologie buchstabiert wird, es hätte ihm auch keine Sorge gemacht, das nicht zu wissen. Das sind Leute, die mittlerweile sehr viel Ahnung davon haben, was läuft, was geht oder nicht geht. (VC/3)

Alles in allem hat sich, dies belegen unsere Gespräche wie auch umfassende Internetrecherchen, das Gros der deutschen Geschäftsbanken den Deal mit den Biotechunternehmen nicht entgehen lassen und eigenständige Expertise auf diesem Terrain aufgebaut. Die Banken sind dabei in hohem Maß auf Experten aus der Scientific Community angewiesen, was zugleich bedeutet, dass sich hier ein neues Betätigungsfeld für Biowissenschaftler konstituiert.

2.3.4 Strategien der VC-Gesellschaften

Risikokapital galt bis in die 1990er Jahre als ein „amerikanisches Phänomen“ (vgl. Senker 1998). Seit den 1990er Jahren haben sich in Deutschland auch die VC-Investitionen etabliert, und die Biotechnologie zählt neben den IuK-Technologien sowie der Software-Branche zu den Nutznießern dieses Trends. Die Wagniskapitalfinanzierung ist zu einer festen Größe auf dem deutschen Finanzmarkt geworden. 1996 markiert das Jahr, in dem sich der deutsche Markt in einer neuen Aufschwungsphase befindet, die durch einen deutlich erhöhten Nettozuwachs im Gesamtportfolio gekennzeichnet ist. Während das Gesamtportfolio der BVK-Mitglieder unter Berücksichtigung einer steigenden Anzahl erfasster Gesellschaften in den Jahren 1991-1996 um durchschnittlich 11,2 Prozent stieg, betrug der Anstieg zwischen 1997 und 2000 im Durchschnitt 36,1 Prozent. Mit dem Übergang in die Konsolidierung beträgt der Zuwachs 2001 insgesamt 48,1 Prozent und die Biotechnologieunternehmen haben in besonderem Maße von den aktuellen Entwicklungen profitiert.

Langfristige Entwicklung der Bruttoinvestitionen

Jahr	Gesamtsumme		Anteil Biotechnologie	
	Vol. in Mio Euro		Vol. in Mio. Euro	in %
1992	527,7		9,7	1,8
1993	516,9		9,2	1,8
1994	536,8		25,1	4,7
1995	541,5		13,3	2,5
1996	611,0		52,2	8,5
1997	1.211,3		58,3	4,8
1998	1.700,6		136,0	8,0
1999	2.816,2		214,7	7,6
2000	4.450,8		493,6	11,1
2001	4.434,9		497,5	11,2
2002	2.506,19		215,73	8,6
2003	2.415,4		106,19	4,4

Quelle: BVK 2004

Nimmt sich die Statistik insgesamt nicht allzu schlecht aus - immerhin liegt das Bruttoinvestitionsvolumen selbst im schwächsten Jahr (2003) seit 1996 deutlich über den Volumina Mitte der 1990er - so zeigt eine genauere Analyse: Während sich die Risikokapital-Gesellschaften den Gründern Ende der neunziger Jahre geradezu aufdrängten, sind in den letzten Jahren die Finanzierungsfenster sehr schnell wieder zugegangen. Der Einbruch der Börsen 2001, dem die Biotechnologie-Werte vergleichsweise wacker standgehalten haben, hat neue Spielregeln für (profitable) Geschäftsmodelle und Finanzierungskonzepte eingeleitet. Der Tagesspiegel vermerkt hierzu im November 2001 in einer Meldung über den 2. Berliner Venture Capital Kongress: „Qualität ist gefragter denn je. (...) Beteiligungen werden sich vor allem auf die Later Stage konzentrieren.“

Dahinter steht ein ebenso einfacher wie komplexer Sachverhalt: Solange VCs ein Unternehmen relativ schnell an die Börse bringen und dort über einen Exit mit einer Gewinnmarge von bis zu 100 % rechnen konnten, war es betriebswirtschaftlich betrachtet sinnvoll, das Geld möglichst schnell wieder zu investieren. Schon seit einiger Zeit allerdings gelten die Exit-Kanäle als „geschlossen“, d.h. Börsengänge werden verschoben, weil die Kapitalisierung als zu gering eingestuft wird. Und niemand vermag aktuell zu sagen, ob die Börsenfenster derzeit wirklich wieder geöffnet werden. Der Fall des im Juli 2004 an die Börse gegangenen Biotechunternehmens Epigenomics jedenfalls steht nicht für eine Entspannung der Situation: Mit guten Hoffnung gestartet, musste der Ausgabewert der Aktien, je näher der Tag des Börsengangs rückte, nach unten korrigiert werden. Nach Aussagen vieler Kommentatoren aus der Wirtschaft ein bedenkliches Signal. Wann sich diese Situation wieder ändern wird, steht derweil in den Sternen. Für die VCs bedeutet dies: Deinvestments und damit die Grundlage für neue Investments sind gegenwärtig nur mit großen Abstrichen zu realisieren, sprich es sind geringe oder gar keine Gewinne zu erwarten. Bezogen auf das Portfolio-Management der VC-Gesellschaften bedeutet dies, dass der Geldkreislauf an einer empfindlichen Stelle gestört ist und in jedem Fall genügend Kapital in der Hinterhand gehalten werden muss, um die Weiterfinanzierung attraktiver Biotech-Unternehmen, die bereits im eigenen Portfolio sind, zu sichern. Es dürfte deutlich geworden sein: Die VCs agieren nicht als Wohltäter, sondern als Unternehmer in eigener Sache.

Sie haben ein Ziel: Ihren Investoren eine ganz enorm überdurchschnittliche Rendite zu geben. Das ist auch ihr Überleben, denn der nächste Fonds muss auch mit Geld gefüllt werden, und das läuft sonst nicht. Man muss klar sehen, die VC's, die in der Biotech-Branche arbeiten, sind nicht dort, weil sie irgendwelche Leben retten oder Krebsmedikamente auf dem Markt haben wollen, sie möchten Geld verdienen, sonst gar nichts.

Im Gegensatz zu aktiven Business Angels und Beteiligungsgesellschaften, kalkulieren VC-Gesellschaften hart am Markt, d.h. mit Blick auf die Börse und die Entwicklung ihres Gesamtportfolios. Dies hat einmal Konsequenzen für die Inhalte der finanzierten Projekte. Gefragt ist nicht allein wissenschaftliche Exzellenz, sondern die Aussicht auf schnellen ökonomischen Erfolg:

Wir wollen keine Grundlagenforschung mit Venture Capital finanzieren, sondern jungen Start ups zu einem schnellen Marktdurchbruch verhelfen. Die ökonomischen Rahmenbedingungen müssen also im Vorfeld stimmen, dazu zählt auch, dass der „proof of principle“ erbracht ist und ein klares Geschäftskonzept vorliegt. Das heißt, wir wollen in gute wissenschaftliche Ideen investieren und sie zum Markterfolg führen. Zwei bis drei Jahre sollten reichen, um Produkte, Dienstleistungen oder IP (intellectual property) verkaufsfähig zu machen. (VC4)

Dies bedeutet aber auch, dass die VC-Investoren ihr Kapital in der Regel zyklisch streuen: In einer „Dürreperiode verhalten sich viele so, als würde es nie wieder regnen“ (Hackl in Ernst & Young 2003:82). Folgenreich ist dies sowohl für die Planung von Neugründungen wie auch für die Unternehmen, die erste Finanzierungsrunden bereits hinter sich haben. Die VC-Gesellschaften horten nicht nur ihre Wasservorräte, sondern stellen teils „die Bewässerung fruchtbarer Felder ein“ (ebd.). Unsere Recherchen zeigen, dass sich im Zeichen dieser Entwicklung Kriterien und Investitionsstrategien im Segment Biotech begonnen haben zu wandeln. Es lassen sich drei für die Biotechunternehmen folgenreiche Entwicklungen beobachten:⁴⁶

- Die VCs werden sich weiter aus dem Geschäft der Seed-Finanzierung zurückziehen. Der in den Vorjahren erkennbare Trend einer Verschiebung des Investitionsschwerpunktes vom Early stage- in den Later stage-Bereich hat sich bis ins Jahr 2003 fortgesetzt. Der Bereich Early stage verzeichnet ein deutliches Wachstum im Zuge der High tech-Euphorie bis zum Jahr 2000, um danach ebenso starke Verluste zu verzeichnen. Den Schwerpunkt ihrer Aktivitäten legen die VC-Gesellschaften auf die Start up- und Expansionsphase, auf sie entfallen etwa zwei Drittel der Bruttoinvestitionen. Ihr Engagement im Seed-Bereich haben die VC-Gesellschaften hingegen drastisch zurückgefahren. Wurde im Jahr 2000 und 2001 noch knapp im zweistelligen Zehnerbereich investiert, sinkt die Quote auf derzeit 1,1 Prozent. Vergleicht man die Finanzierungsrunden der vergangenen drei Jahre, so bestätigt sich dies eindrucksvoll. Die deutlichsten Verluste sind in der Anschubphase zu verzeichnen, für die Phase 1 ist ein Einbruch von im Schnitt 30 Prozent auf nur noch zwei Prozent des Gesamtinvestitions-

46 Vgl. zu den folgenden Ausführungen Ernst&Young 2002;2003;2004 sowie BVK 2004.

volumens zu verzeichnen. Gute Chancen haben derzeit Biotechunternehmen, die bereits zwei erfolgreiche Runden überstanden haben. Mit 96 Prozent gehen die Löwenanteile des Investitionsvolumens, das in die Biotechnologie fließt, in die Zweitrunden bzw. werden für das Later Stage zur Verfügung gestellt. Die Gesellschaften bereiten sich auf diesem Weg auf die nächste Hausse vor. Sie ziehen „reife“ Unternehmen ins Portfolio, um diese zur erwarteten Hausse im Jahr 2005/6 an die Börse zu bringen. Daraus ergeben sich für die Gründungsdynamik zunächst (noch) keine unmittelbaren negativen Auswirkungen, da hier - wie gezeigt - seitens des Bundes für die nächsten Jahre Geld zur Verfügung gestellt wird. Im Zeichen knapper werdender Gelder und zugleich vieler laufender Investments mit ungewissen Zukunftsaussichten gewinnt für die Branche die Konsolidierung des eigenen Portfolios an Bedeutung.⁴⁷

- Parallel dazu trennen sich die VC-Geber von Kandidaten, die ihnen nicht aussichtsreich scheinen. Buy out-Finanzierungen, d.h. die Übernahme eines Unternehmens durch entweder internes oder externes Management bzw. Eigenkapitalinvestoren, dominieren seit dem Jahr 2001 mit weiter zunehmendem Anteil die Investitionen. Und auch die Trade Sales, d.h. der Verkauf von Beteiligungen an andere Unternehmen, gewinnt wegen der geschlossenen Börsenfenster und der eingeschränkten Rentabilität eines Börsengangs an Attraktivität.
- Die Anforderungen an Finanzierungspläne und Portfoliomanagement (Gewinnbringer identifizieren) werden härter und enger definiert, d.h. unternehmensinterne Projekte werden verschärft an ihren selbstgesteckten Zielen gemessen und gegebenenfalls nicht mehr weiter finanziert. Diese Entwicklung wird in der Branche zugleich als eine wichtige Etappe ihrer eignen Reifung diskutiert, in der sich „die Spreu vom Weizen“ bzw. von „dünnen“ Geschäftsmodellen trennt. Einige Unternehmen sind bereits vom Markt verschwunden und Meldungen von Firmen-Zusammenschlüssen gehen mittlerweile wöchentlich durch die Presse. Reifung bedeutet zugleich aber auch Normalisierung des Business. Denn hinter der in den letzten Jahren relativ konstant bleibenden Zahl von Biotechunternehmen in den USA verbirgt sich der Sachverhalt, dass dort sehr viele Unternehmen

47 Es kursieren hier die unterschiedlichsten Zahlen. Nur jedes fünfte Unternehmen wird zu einem sog. High Flyer, andere sprechen davon - was uns realistischer erscheint-, dass dies nur jedes zehnte Unternehmen schafft wird.

in den Konkurs gehen, und zugleich neue Gründungen an ihre Stelle treten: „Anstatt dass wir wirklich akzeptieren, dass das eine neue Unternehmenskultur ist, die sich etablieren muss, die dazu führt, dass viele Neugründungen wieder verschwinden.“ (R/1)

Die Wirkungen dieses Umschwungs erfassen den strategischen Orientierungsrahmen und damit auch die Realität der Biotechunternehmen. Die VCs präferieren Produkte, sprich Arzneimittel und setzen so neue strategische Maßstäbe für die Ausrichtung und Aufstellung der Biotechunternehmen. Unsere Befunde unterstreichen, dass dies Wirkung zeigt: Die Biotechunternehmen reagieren auf die angespannte Situation und versuchen, sowohl bei der Formulierung ihrer Business-Pläne als auch in späteren Entwicklungsphasen, ihr Geschäftsmodell in Richtung Produktunternehmen zu (re-)formulieren. Selbst Plattformunternehmen mit Bilderbuchstruktur betonen ihre hohe Produktkompetenz und positionieren sich entsprechend der aktuellen Kapitalmarktmode. Wir werden im folgenden auf diesen Sachverhalt einzugehen haben.

2.4 Entwicklung der Biotechnologie und institutioneller Wandel

Mit Blick auf die Ausrichtung der staatlichen Technologie- und Innovationspolitik in Deutschland ist festzustellen, dass sie weit über die reine Förderung der Grundlagenforschung hinausreicht. Vielmehr ist sie gekennzeichnet durch proaktive, außerstaatliche Akteure einbeziehende industriepolitische Initiativen, die Programme zur Etablierung und Sicherung des biotechnologischen Innovations- und Wissenstransfer, zur Unterstützung von Neugründungen sowie zur Stimulierung und Koordinierung von Vernetzungsaktivitäten zwischen Industrie, Akademie und Region beinhalten (vgl. Dolata 2003). Diese Form der institutionellen Intervention setzt, wie wir zeigen konnten, selektive und fokussierende ökonomische wie nicht-ökonomische Kräfte frei, die für die Entwicklung der Biotechnologie in Deutschland einen veränderten und in vielfacher Hinsicht erweiterten Möglichkeitsraum darstellen. Die Entwicklungen führen zu einem in Teilen neuen, insgesamt stark veränderten nationalen institutional design. Die Leitbildfunktion des biotechnologischen First Movers USA ist dabei unverkennbar. Neben diesen staatlich initiierten neuen bzw. veränderten Regeln und Normen sowie der Etablierung intermediärer Institutionen ist für den deutschen Fall darüber hinaus eine gezielte Stärkung des „unternehmerischen Leitbilds“ für die Biowissenschaftler festzustellen. Ge-

stützt durch vielfältige mediale Kampagnen, wie etwa das „Jahr der Chemie“ oder das „Jahr der Technik“, wurde die Biotechnologie in der industriellen Anwendung „hoffähig“ gemacht. Mit unzähligen Verweisen auf das US-amerikanische System und sein dominierendes entrepreneurial climate sollten auch in Deutschland die gesellschaftlich vorherrschenden Einstellungen und Haltungen zu den Aufgaben und der Funktion von Wissenschaft, zu sozialem wie ökonomischem Wandel, gegenüber privaten Firmen wie auch gegenüber Risiken im Sinn eines effizienteren Wissens- und Innovationstransfers gestärkt werden. Dieser Wandel ist im Hinblick auf seine mittel- bis langfristigen Veränderungsmomente bislang noch nicht eindeutig zu beschreiben. Eines können wir aber auf Basis unserer Befunde mit Sicherheit heute schon feststellen: Der biowissenschaftliche/biotechnologische Wissens- und Innovationstransfer findet in neuen Technologiefeldern und Akteurskonstellationen auf Basis einer verstärkten Einbindung der Hochschulforschung und nicht mehr exklusiv unter dem Dach einiger forschender Großunternehmen der Pharmaindustrie statt (vgl. Zeller 2001; Dolata 2000/2003; Wittke et al. 2003; Socher 2004). Auf welche Unwägbarkeiten und Risiken des biotechnologischen Innovationsprozesses die Akteure stoßen, und welche Möglichkeiten und Grenzen dieses veränderte institutionelle Setting für die Akteure auf der Mikroebene beinhaltet, bleibt in dieser Analyse der Makrostrukturen indes ausgeblendet.

Diese signifikanten Veränderungen im institutionellen Gefüge deutscher Technologie- und Innovationspolitik konfliktieren deutlich mit Erwartungen zur Entwicklung institutioneller Ordnungen, wie sie von den Protagonisten der „Varieties of Capitalism“-Ansatzes geweckt werden (Hall/Soskice 2001; Hall/Gingerich 2004). Aus unserer Sicht wird hieran zum einen deutlich, wie problematisch die Annahmen der kohärenten institutionellen Ordnungen ist (vgl. etwa Crouch/Farrel 2002). Zum anderen mangelt es offenbar gerade jenen Ansätzen, die Unterschiede zwischen nationalen Modellen am stärksten systematisieren, an der erforderlichen Sensibilität für Veränderungen unterhalb des kompletten Pfadwechsels.⁴⁸ Deutlich wird, dass eine Theorie, die institutionellen Wandel bei anhaltenden nationalen Differenzen zu erklären vermag, nach wie vor eine Leerstelle darstellt.

48 Mit ähnlicher Stoßrichtung Höpner 2003, Streeck/Höpner 2003.

3 Spezialisierungsmuster und Leistungsprofile in der Biotechnologie

Ein Blick auf die ökonomische Entwicklung der deutschen Biotechnologie zeigt, dass allen Wandel zum Trotz von einem stabilen Aufwärtstrend der deutschen Biotechnologie nicht die Rede sein kann.⁴⁹ In der ersten Phase der *Aufbruchstimmung* wächst die Branche innerhalb kurzer Zeit.⁵⁰ Lag die Zahl der in 173 Biotechunternehmen Beschäftigten noch 1997 bei 4.013, und erzielten diese einen Umsatz von 289 Mill. Euro, so erlebte die Branche in den folgenden fünf Jahren einen veritablen Aufschwung, der im Jahr 2001 seinen vorläufigen Höhepunkt erreicht: 14.408 Beschäftigten arbeiteten in 365 Unternehmen. Die Ausgaben für Forschung und Entwicklung der Unternehmen stiegen von 141 Mill. auf nahezu 1 Mrd. Euro.. Doch schon das Jahr 2002 markiert den Beginn der zweiten Phase, die von Branchenexperten in der Regel als *Konsolidierungsphase* bezeichnet wird (vgl. Mietzsch 2002). Die Anzahl der Insolvenzen übersteigt erstmals die der Neugründungen, und die Gesamtzahl der Unternehmen sinkt von 365 in 2001 auf 360 in 2002 und 350 in 2003. Die Beschäftigtenzahlen haben sich deutlich verringert und liegen bei 11.535. Alles in allem gilt: Die Mehrzahl der deutschen Biotechunternehmen hat bislang große Probleme, marktfähige Produkte und Verfahren zu entwickeln und diese mit wirtschaftlichem Erfolg zu verkaufen. Der Konsolidierungsprozess (in Form von Firmenübernahmen und Insolvenzen) begann zwar verstärkt einzusetzen,⁵¹ für die Zukunft dürften hier aber noch stärkere Verschiebungen in Richtung größerer Unternehmenseinheiten stattfinden. Die qualitative Analyse der neuen Organisationsformen von Innovationen (der organisatorischen Umstände, in denen Innovation gemacht und realisiert werden) ist deshalb für die empirischen Erhebungen und kon-

49 Die Ermittlung von Daten, die über Strukturen der Biotechnologieunternehmen Auskunft geben, ist ein schwieriges Geschäft, da die drei wesentlichen Quellen (Ernst & Young Life Sciences Reports, Jahr- und Adressbuch des BIOCOM Verlags sowie Firmenatlas des Informationssekretariats Biotechnologie, ISB) mit unterschiedlichen Definitionen hantieren (vgl. Übersicht 1 im Anhang). Wir stützen uns im folgenden wesentlich auf die Daten von Ernst & Young, weil sie den direkten Vergleich der deutschen Entwicklung mit der der europäischen/us-amerikanischen Biotechnologieunternehmen erlauben.

50 Da die übergroße Mehrheit dieser Firmen im Bereich der „roten Biotechnologie“ agiert und die vorhandene Datenlage keine wirklich genauen Differenzierungen erlaubt, können wir den sehr kleinen Anteil von Firmen, die in der „grünen Biotechnologie“ bzw. in der „grauen Biotechnologie“ (Umwelttechnologien) kommerziell tätig sind, nicht genau ausweisen. Er dürfte nach unseren Berechnungen bei etwa 10 Firmen liegen.

51 Die Gene Scan Europe AG hat drei bislang eigenständige Tochtergesellschaften zur Gene Scan Analytics verschmolzen. Die id Pharma in Jena, Connex in Martinsried, TissUse sowie Cellular Products in Leipzig sind in Insolvenz, die Rostocker Firmen Teraklin und CellTect fusionierten, die Firmen Innova und Bilatec sind zur neuen Bilatec AG zusammengefasst worden.

zeptionellen Überlegungen konstitutiv gewesen. Ein Blick hinter die Biotech-Kulissen, um gleich ein erstes Ergebnis vorwegzunehmen, zeigt: Der holprige Start der deutschen Biotechnologie lässt sich ausgehend von unseren Recherchen nicht durch den Verweis auf zweifelsohne nach wie vor existierende hemmende institutionelle Faktoren hinreichend erklären. Unzureichend ist aber auch eine Sichtweise, in der als Hemmnis für Firmengründungen wie auch für die Etablierung konkurrenzfähiger Biotechnologieunternehmen nicht ausreichende Managementenerfahrung, fehlendes wirtschaftliches Know-how, mangelnde Spezialkenntnisse in der Markt- und Kundenanalyse sowie in der Entwicklung und Steuerung von Personal und Organisation verantwortlich gemacht werden. Das Zugangs- und Vermittlungsproblem der für die Kommerzialisierung biowissenschaftlicher Erkenntnisse notwendigen Kompetenzen ist wesentlich diffiziler. Die Entwicklungsdynamik wird in hohem Maß durch die spezifischen Produkt- und Marktanforderungen wie auch die Finanzierungsbedingungen im Bereich der Biotechnologie bestimmt. Sie ist außerdem durch große Unsicherheiten in der Produktentwicklung, lange Entwicklungszeiten, hohe Kosten und einen intensiven Wettbewerbs- und Ökonomisierungsdruck gekennzeichnet. Die Biotechunternehmen verstanden als Organisation stehen vor dem strukturellen Problem, Konsistenzerwartungen seitens ihrer Umwelt mit den Unwägbarkeiten des Forschungs- und Entwicklungsprozesses abzustimmen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine dreifache Risikokonstellation zu bewältigen ist:

- Die Biotechunternehmen sehen sich erstens mit den Risiken konfrontiert, die sich - branchenunabhängig - mit einer Neugründung verbinden (Rekrutierung; Aufbau von Netzwerken; Ressourcensicherung).
- Der extrem hohe Kapitalaufwand, der über einen recht langen Zeitraum gesichert werden muss, macht die Biotechunternehmen in besonderer Weise abhängig von Finanzierungsmöglichkeiten. Wir haben zeigen können, dass beachtliche staatliche Fördersummen im Spiel sind. Die Cash-burn-rate der Unternehmen ist indes so hoch, dass sie sich auf diesen Finanzspritzen nicht ausruhen können, sondern beständig nach neuen Mitteln suchen müssen. Bricht der Finanzmarkt ein, wie es der Börsencrash 2001 markierte, verschieben sich auch die Bedingungen für die Biotechs.

- Schließlich ist die Biotechnologie ein Wirtschaftszweig, der durch eine hohe Dynamik des Marktes, vielfältige, sich wandelnde Regularien und eine rasante wissenschaftlich-technologische Entwicklung gekennzeichnet ist.

Mit Blick auf die Biotechunternehmen stellt sich nun die Frage, ob und wenn ja welche Strategien zu identifizieren sind, die zur Risikominimierung eingesetzt werden - und welche Chancen die Akteure allen Unsicherheiten zum Trotz dennoch mit der Gründung eines Biotech-Unternehmens realisieren wollen. Einen ersten Hinweis auf unterschiedliche Gewichtungen wird über eine Analyse der möglichen Spezialisierungsmuster und Leistungsprofile der Unternehmen möglich.

3.1 Produkte I: Medikamente

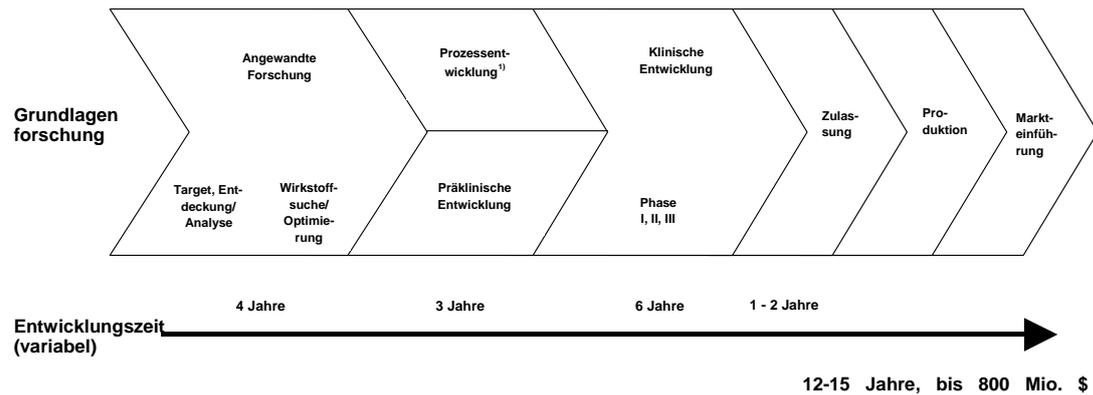
Ein Teil der Biotechunternehmen in Deutschland zielt darauf, Medikamente zu erforschen, zu entwickeln und zu vermarkten. Sie verfolgen die Strategie einer vertikalen Integration über die gesamte Wertschöpfungskette hinweg. Mit anderen Worten: Alles notwendige Know-how von der Identifizierung eines Targets⁵² bis zur Vermarktung befindet sich im Unternehmen oder erfolgt zumindest in dessen Regie. Insbesondere die biopharmazeutischen Unternehmen, die in den siebziger und achtziger Jahren in den USA gegründet worden sind (Amgen, Genentech), haben das Konzept des Produktunternehmens verfolgt. Galt die Wirkstoff-Entwicklungspipeline bislang als „Sorgenkind“ der deutschen Biotechnologie, so hat sich insbesondere in der präklinischen Phase seit 1999 die Anzahl der Kandidaten beinahe verdoppelt und liegt nun bei 133. In der klinischen Pipeline befinden sich 69 Wirkstoffe, davon fünf in Phase III. Betrachtet man die Hauptindikationen, in denen die deutschen Biotechunternehmen tätig sind, so führt nach wie vor der Bereich Onkologie mit einigem Abstand (fast 50 Prozent der Wirkstoffentwickler sind hier tätig) vor Infektionskrankheiten (12 Prozent) und Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS). Eine Blick auf diese Portfolios, sortiert nach der Art des Wirkstoffs, zeigt, dass mit 34 Prozent noch immer ein gutes Drittel der avisierten Präparate im Bereich der klassischen „small molecules“ wirkt. Es folgen rekombinante Pro-

52 Targets sind krankheitsverursachende Gene oder Proteine, die den Angriffspunkt für einen Wirkstoff darstellen, der dann zu einem Medikament weiter entwickelt wird.

teine sowie Antikörper, nur ein Prozent der Unternehmen sind im Bereich der Gentherapie aktiv (vgl. Kapitel 5).

Abbildung 1:

Wertschöpfungsprozess eines Medikaments



Werfen wir zunächst einen Blick auf die Anforderungen, die die Medikamententwicklung stellt (vgl. Abbildung 1), so verrät die Detailbetrachtung der einzelnen Glieder der Wertschöpfungskette einiges über die Komplexität, die die Biotechunternehmen in diesem Geschäftsmodell zu bewältigen haben.

- In der *Forschungsphase* werden zunächst Verbindungen für eine therapeutische Zielsetzung gesucht und zur potentiellen Entwicklungssubstanz optimiert. In der ersten Stufe werden Targets (Zielmoleküle) identifiziert, analysiert und validiert. In der zweiten Stufe werden Substanzen, die an dem Zielmolekül andocken können, auf Basis von Hochdurchsatzauslese (HTS-High-Throughput Screening) gesucht, validiert und zur Leitsubstanz modelliert.⁵³ Die Dauer der Forschungsphase beträgt durchschnittlich 4 Jahre und macht ca. 25 Prozent der Kosten für Forschung und Entwicklung insgesamt aus.
- Ziel der *präklinischen Entwicklung* ist es, die Eigenschaften eines Wirkstoffs (Wirksamkeit und Verträglichkeit) in Tierexperimenten (Maus, Kaninchen,

53 Die einzelnen Schritte lauten: Targetentdeckung, Targetanalyse, Targetvalidierung, Wirkstoffsuche, Wirkstoffevaluierung (HIT Leitstrukturevaluierung), Optimierung zur Entwicklungssubstanz (kombinatorische Chemie, Molekül Design)

Schwein) und Zellkulturmodellen festzustellen (Dauer zwischen 2 und 4 Jahren, ca. 14 Prozent der Gesamtkosten FuE). Zudem wird in dieser Phase die pharmazeutische Darreichungsform bis zur Produktionsreife entwickelt (die Prozessentwicklung für die Produktion und Qualitätskontrolle schlägt mit einem Kostenanteil von ca. 10 Prozent zu Buche).

- Die *klinische Prüfung (Phase I-III)* einer Substanz am Menschen ist mit 6 Jahren die zeitaufwendigste und mit einem Kostenanteil von ca. 35 Prozent die teuerste Phase bei der Arzneimittelentwicklung. Untersucht werden erwünschte und unerwünschte Wirkungen eines Medikaments. In *Phase I* der klinischen Prüfung wird das Versuchspräparat an gesunden Freiwilligen getestet. Geprüft werden die pharmakologischen Wirkungen eines neuen Stoffs, eine wirksame Dosis sowie die endgültige Darreichungsform werden festgelegt (Anzahl 12-36 Personen, Dauer ca. 1 Jahr).⁵⁴ In der *Phase II* erfolgt die Anwendung an ausgewählten Patienten (Anzahl: 100-500 Patienten, Dauer ca. 2 Jahre). In der *Phase III* geht es um den Wirksamkeitsnachweis an einer großen Patientenzahl, um den Nachweis der Unbedenklichkeit, und es müssen bei längerer Anwendung die Vorteile gegenüber bisherigen Behandlungsmöglichkeiten belegt werden. In dieser Phase sind die Selektionsraten für die Produkte sehr hoch, da sie diese Wirksamkeitsnachweise oft nicht oder nicht ausreichend erbringen können. Die Anwendung erfolgt an einer Patientenzahl, die mindestens bei 2000 Patienten liegt, aber bis zu 20.000 Personen reichen kann.⁵⁵ (Dauer ca. 3 Jahre, Kosten pro Patient zwischen 6000 und 10.000 Euro, Rekrutierungsdauer der Patienten zwischen 1-2 Jahren)
- Die *Zulassung* ist zeitintensiv (1-2 ½ Jahre) und determinierend für die endgültige Zulassung als Wirkstoff im jeweiligen Markt. Sie gestaltet sich durch die unterschiedlichen Zulassungsbestimmungen der Behörden in Deutschland (BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), Europa (EMA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) und den

54 Die Studien der Phase II sind meist placebokontrolliert und doppelblind. Placebokontrolliert bedeutet, dass das Aussehen der wirkstoffhaltigen Arzneiform und der Placebo-Arzneiform gleich ist, letztere enthält jedoch keinen Wirkstoff, sondern nur nicht wirksame Hilfsstoffe. Doppelblind bedeutet, dass weder der Arzt noch der Patient wissen, ob eine verabreichte Tablette ein Placebo ist oder den Wirkstoff enthält.

55 Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA verlangt mindestens 10.000 Patienten.

USA (FDA, Food and Drug Administration) als auch durch steigende Anforderungen an neue Präparate immer komplexer und aufwendiger (Kostenanteil ca. 4 Prozent).⁵⁶

- *Vermarktung* bedeutet schließlich, in der Wertschöpfung in einem Bereich aktiv zu werden, wo nicht nur der meiste Wert generiert, sondern zugleich die mächtige Phalanx der großen Pharmafirmen (Big Pharma) bis heute unangetastet auf Basis mächtiger Verkaufs- und Vertriebsorganisationen das Geschehen beherrscht. Aber auch Big Pharma - insbesondere wenn ein Produkt schnell in den Markt gebracht werden muss - bedient sich zunehmend externer Dienstleister (Contract Sales Organizations; CROs) bzw. sogenannter „Reps“ (Representatives), die Produkte mehrerer Firmen anbieten.⁵⁷

Der Forschungs- und Innovationsprozess ist damit zeitaufwendig (zwischen 12 und 15 Jahren), verursacht hohe Kosten (bis zu 800 Mio. Euro) und ist extrem risikoreich. Kurzum: Den Unternehmen muss es nicht nur gelingen, eine vertikal integrierte Wertschöpfungskette aufzubauen, die bis in den Vertrieb eines eigenen Produkts reicht. Es besteht eine hohe Abhängigkeit von den Erfolgsraten weniger Produktkandidaten. Diesem Risiko steht im Erfolgsfall auf der anderen Seite allerdings ein hoher Gewinn gegenüber, denn dieses Modell zielt in der Regel auf Neuentwicklungen, die die hohen Kosten entweder durch das Erreichen einer großen Zielgruppe oder durch staatliche Vergütungsregelungen wieder einspielen. Die Aussicht auf diesen erfolgreichen „Griff nach den Sternen“ ist, so zumindest unser Eindruck, für viele Protagonisten in den Biotech-Unternehmen bei allem Risiko maßgeblicher Treiber. Und nicht zu unterschätzen ist schließlich die intrinsische Motivation der Beteiligten, letztlich doch kranken Menschen zu helfen (vgl. 4.1).

Kein Biotechunternehmen kann freilich den Prozess der Medikamententwicklung über die gesamte Wertschöpfungskette aus eigener Kraft bewerkstelligen - auch die US-amerikanischen Erfolgsunternehmen Genentech und Amgen haben dies nur durch strategi-

56 Für die Zulassung eines neuen Arzneimittels müssen alle Ergebnisse zum Präparat in einem Antrag zusammengefasst werden, der oft mehr als 100.000 Seiten umfasst (dreifache Kopie=360 Ordner oder 6 CD-ROMs).

57 Der Anteil der Marketingkosten ist mittlerweile auf 25 % des Umsatzes angestiegen (vgl. Zeller 2001).

sche Allianzen mit etablierten Anwendern (Eli Lilly und Pfizer) erreicht. Denn Geld ist *der* kritische Faktor dieses Geschäftsmodells. Der Kapitalbedarf ist selbst mit nur wenigen Substanzen in der Pipeline enorm (Kosten in der Spitze bei 500 Mio. Euro, 300 Mio. Euro Schnitt, 200 Mio. Euro Minimum) und über Jahre hinweg wird von den Neugründungen kein positiver Cash Flow erzielt.⁵⁸ Aber: Produktunternehmen können mit einem sehr hohen Umsatzpotential und Gewinnmargen rechnen, die denen der Pharmaindustrie gleichen. Eine Voraussetzung dafür, dass diese Rechnung aufgeht, ist die *Etablierung eines robusten Portfolios*. Dieses besteht in Anbetracht der hohen Ausfallquoten in der Regel aus mehreren Produktkandidaten, die unterschiedlich weit in der Wertschöpfungskette gelagert sind und die möglichst vielversprechende Zielmärkte erreichen. Es gilt, Produkte für einen hohen Bedarf zu entwickeln. So ist es wenig erstaunlich, dass gut die Hälfte aller deutschen Biotechunternehmen im Bereich Onkologie forscht. In diesem Feld sind wenig wirksame Medikamente auf dem Markt, und Nischen, in denen die großen Pharmafirmen forschen, in Anbetracht der Vielfalt der Indikation⁵⁹ recht groß. Die Gewinnerwartungen sind dementsprechend hoch, die Entwicklung sog. Blockbuster also durchaus denkbar. Wichtig erscheint uns in diesem Zusammenhang noch ein anderer Sachverhalt: Die Biotechunternehmen sind sowohl in der chemischen wie in der biologischen Wirkstoffentwicklung aktiv. Dies entspricht nicht dem gängigen Bild von biopharmazeutischen Produktunternehmen, deren Kernkompetenz in der Generierung neuer biologischer Therapeutika (Proteine, Antikörper) verortet wird. Dies ist ein wichtiger Anhaltspunkt dafür, dass der neue molekularbiologische Zugriff in der Medikamentenentwicklung nicht gleichbedeutend mit der Ablösung der chemischen durch die biologische Wirkstoffentwicklung ist (vgl. dazu Kapitel 5.2).

Die Unternehmen sind bestrebt, einen intelligenten Mix aus internen Kernkompetenzen (Forschung und Entwicklung) mit externen Spezialisten zu erreichen. Um mit meist zwischen 50 und 90 Beschäftigten die Wertschöpfungskette - gewissermaßen im Kleinformat - inhouse abbilden zu können, müssen Unternehmen in hohem Maße auf Leis-

58 Der Cash Flow bezeichnet den Saldo der Ein- und Auszahlungen einer Periode. Nach der sogenannten Praktikerformel wird der Cash Flow aus dem Jahresüberschuss, unter Einbezug der Abschreibungen, plus der Veränderungen der langfristigen Rückstellungen ermittelt. Ein positiver Cash Flow dient als Maß der Liquidität/Finanzkraft, der Entschuldungskraft und als Indikator für den Unternehmenserfolg (Gewinnausschüttung).

59 Gemeint ist die Vielzahl unterschiedlichster Krebsarten.

tungen Dritter, äußerst unterschiedlicher Akteure zurückgreifen. Dies sind einmal Verbindungen mit *etablierten Anwendern*. Wirkstoffentwicklungen sind oft mit Pharmafirmen verpartnert, da es sich bei ihnen um hoch-innovative, aber eben auch extrem risikante Produktentwicklungen handelt. Das eigene Entwicklungsrisiko wird so reduziert, allerdings werden dafür Nutzungs- und Vermarktungsrechte abgegeben. Im Gegenzug erhalten die Unternehmen Meilensteinzahlungen, wenn die verabredeten Entwicklungsziele erreicht werden sowie Umsatzbeteiligungen auf den Verkaufserlös. Die klinischen Phasen werden über sogenannte CRO (*Clinical Research Organizations*) abgewickelt, welche die Durchführung von klinischen Studien als Dienstleistung zur Verfügung stellen. Auch im experimentellen wie im Bereich der Prozessentwicklung und Produktion kann auf etablierte Dienstleister (Contract Manufacturing) zurückgegriffen werden. Schließlich wird im Bereich der Zulassungsverfahren externe Beratung zur Verstärkung und Unterstützung hinzugezogen. Meist wird inhouse ein Kernteam mit Marketingspezialisten aufgebaut, welche die Vermarktung gemeinsam mit den Kontraktfirmen durchführen. Auf eine Reihe dieser Dienstleistungen werden die Biotechunternehmen auch in Zukunft nicht verzichten können. Alles in allem handelt es sich damit um eine hochrisikante Spezialisierung, deren Nachhaltigkeit auch von den Brancheninsidern als durchaus problematisch angesehen wird.

Von 5000 Produkten, die in der Entwicklung sind, erreicht nur ein Produkt den Markt.
(...) Kann man das Risiko ausschließen? Man kann es nicht...(N/1)

3.2 Produkte II: Plattformtechnologien

Plattformunternehmen erforschen, entwickeln und vermarkten neue technologische Verfahren und Produkte auf vorgelagerten Stufen der Wertschöpfungskette. Diese Komplementärprodukte werden in der Pharmaforschung insbesondere in den Wertschöpfungsstufen bis zur Präklinik eingesetzt. Die Plattformunternehmen sind damit auf die Bereitstellung von Leistungen für sehr frühe Stufen der Wertschöpfungskette spezialisiert. Ziel dieses Geschäftsmodells ist nicht die unmittelbare Entwicklung eines therapeutischen Produkts, sondern Leistungen anzubieten, die den Forschungsprozess in der Pharma- und der großen Biotechindustrie produktiver und effektiver machen.

und beruht auf der Analyse von DNA oder RNA des Organismus. Die Einsatzfelder erstrecken sich von den klassischen krankheitsdiagnostischen Testverfahren über virale Genotypisierung und Prädispositionsdiagnostik bis zu forensischen und pharmakogenetischen Tests und der pränatalen Diagnostik. Wenig erstaunlich ist in Anbetracht dieses Spektrums die positive Umsatzprognose des Cambridge Institute of Health, deren Angaben zufolge der klinische Markt für diese Produkte weltweit in nur zehn Jahren von weniger als 50 Mio. US Dollar auf eine Mrd. angewachsen ist und bis zum Jahr 2008 auf drei Mrd. US Dollar ansteigen wird. Welche gesellschaftlichen Konsequenzen diese Entwicklungen zeitigen werden, bleibt bislang aus der öffentlichen Debatte bis auf wenige Ausnahmen (etwa die *Präimplantationsdiagnostik*) ausgeschlossen.

Klar ist, dass Plattformunternehmen gegenüber ihren risikoreichen Geschwistern aus der Wirkstoffwelt zwei gewichtige Vorteile haben: Sie benötigen weitaus weniger Kapital und können ihre Produkte wesentlich schneller in den Markt umsetzen. Sie generieren einen originären Cash Flow durch Auftragsforschung und/oder den Verkauf und/oder die Auslizenzierung von Technologiekomponenten. Dieser Sachverhalt ist aber nicht gleichbedeutend damit, dass sie ein sicheres Geschäft betreiben: Mit zunehmender Markt- und Kundennähe stellen sich für die Plattformunternehmen zahlreiche neue Herausforderungen in bezug auf die Konfiguration ihrer internen Wertschöpfung. Auch wenn am Gründungsbeginn zunächst die Erfindungsarbeit dominiert, müssen die Unternehmen diese sobald wie möglich in angewandte Forschungs- und Entwicklungsarbeit (Technikapplikation, Spezifizierung des Produkts) transformieren (sonst gibt's kein Geld mehr). Parallel dazu müssen Produktion und Logistik aufgestellt, kundenorientierte Lösungen, gegebenenfalls mit Support („Bioinformatik überfordert die meisten Nutzer“, S/1), entwickelt, müssen Marketing und Vertriebskonzepte erstellt und schließlich realisiert werden. Der Effekt ist im Prinzip derselbe wie bei Produktunternehmen: Es ergeben sich beträchtliche Veränderungsanforderungen im Bereich Personal, Steuerung und Koordinierung, Arbeitsteilung und Funktionsdifferenzierung.

Die ökonomischen Schwierigkeiten dieses Geschäftsmodells liegen in der Intensität des Wettbewerbs nationaler und internationaler Konkurrenten, vereinzelt mit sehr hohen Marktanteilen (der US-amerikanische Chiphersteller Affymetrix hat etwa einen Markt-

anteil von 75 Prozent). Hinzu kommen hohe Absatzbarrieren, die sich daraus ergeben, dass die Kunden aus der Pharmaindustrie nur die Innovationen akzeptieren, die mit ihren Strukturen kompatibel sind. Als weiteres Problem ist die geringe Halbwertszeit von Technologien zu nennen. Ein Technologievorsprung schwindet in diesem Marktsegment außerordentlich schnell dahin, ein Technologielebenszyklus dauert nach Experten Auskunft selten länger als drei Jahre. Entscheidend für den Markterfolg dieses Geschäftsmodells ist es deshalb, einen Technologievorsprung zu erreichen, der nicht ohne weiteres durch andere Ansätze verdrängbar ist. Aber: Die langfristige Sicherung von Innovationsstärke oder gar Führerschaft ist in Plattformunternehmen in der Realität außerordentlich schwierig. Denn einerseits müssen die Unternehmen das Potential der bestehenden Technologie ausreizen (individuelle Lösungen für den Kunden *und* Standardprodukte entwickeln) und dabei eine gewisse Effizienz erreichen. Andererseits müssen sie innovativ und flexibel bleiben, um neue technologische Strömungen auszuloten und gegebenenfalls auszunutzen.

Angesichts dieses Dilemmas versuchen zunehmend mehr Plattformunternehmen ihr Wissen zu nutzen, um ein therapeutisches Produkt-Know-how aufzubauen, also von einem Plattformunternehmen zu einem Produktunternehmen zu konvertieren. Dies haben bislang nur sehr wenige, US-amerikanische Firmen geschafft (Millenium Pharmaceuticals, HumanGenomeSciences). Es gibt auch in Deutschland ambitionierte Plattformunternehmen, die ihre biotechnologische Verfahrenskompetenz dazu nutzen, Wirkstoffkandidaten, die vielfach auf neuen Technologieplattformen beruhen, zu entwickeln und - teilweise im Alleingang, teilweise in Partnerschaften mit Big Pharma - zumindest bis in die Phasen I/II der klinischen Entwicklung zu bringen (z.B. Axxima Pharmaceuticals AG/Martinsried, Evotec Biosystems AG/Hamburg, GPC Biotech AG/Martinsried, Jerini AG/Berlin, Lion bioscience AG/Heidelberg; Micromet AG/Martinsried). Für das Gros der deutschen Unternehmen dürfte die Konvertierung gegenwärtig noch weniger als ein strategischer Orientierungsrahmen, sondern vielmehr reine Zukunftsmusik sein. Denn nicht wenige dieser Firmen kämpfen sowohl mit den Applikationsmöglichkeiten ihrer Technologie als auch mit einer klaren Positionierung. Kurz gesagt: Es wurden in Deutschland Ende der neunziger Jahre sehr viele Unternehmen gegründet, die nur eine sehr dünne Personal-, Technologie- und damit auch Geschäftsbasis haben. Bei diesen Firmen ist vielfach fraglich, inwiefern sie überhaupt als echte Plattformunternehmen

gelten können, und nicht vielmehr dem Geschäftsmodell *Dienstleistung* zuzuordnen sind.

3.3 Produkte III: Biomedizinische Dienstleistungen

Im Rahmen dieses Geschäftsmodells werden Tools („technologische Segmentprodukte“) und Dienstleistungen im Rahmen klar umrissener Auftragsforschung bzw. Zulieferkontrakte generiert (vgl. Ollig 2001). Dazu zählen Firmen, die Reagenzien und Geräte für die akademische Forschung, für die Biotech- und Pharmaindustrie zuliefern. Hinzu kommen Firmen, die reine Sequenzierarbeiten im Bereich Genomics durchführen (Incyte Pharmaceuticals, Celera ohne Craig Venter), aber auch Contract Manufacturer, die Prozessentwicklung und Produktion übernehmen. Das bekannteste in Deutschland gegründete Dienstleistungsunternehmen dürfte die Qiagen AG (Aufreinigungsverfahren für Nukleinsäuren) sein. Nebenbei bemerkt, eines der wenigen Biotech-Unternehmen, das profitabel arbeitet.

Gerade dieses Modell enthält große Unschärfen schon in der Grundbestimmung: Eine Einschätzung, die nach Segment und/oder Plattform differenziert, ist als Laie ausgesprochen schwer zu treffen. Hinzu kommt die Vielgestaltigkeit der Kategorie *Dienstleistung*. Denn nach allem, was wir in Erfahrung bringen konnten, leben Plattformunternehmen davon, dass sie für Kunden Dienstleistungen erbringen bzw. in deren Auftrag forschen. Damit ist nicht bestritten, dass es Dienstleister gibt. Die Schwierigkeit liegt aber darin, dass die Art des Leistungsbezugs in vielen Fällen keinen Rückschluss auf die Komplexität des Produkts sowie die Tiefe und Breite der Forschungs- und Entwicklungsleistungen zulässt.

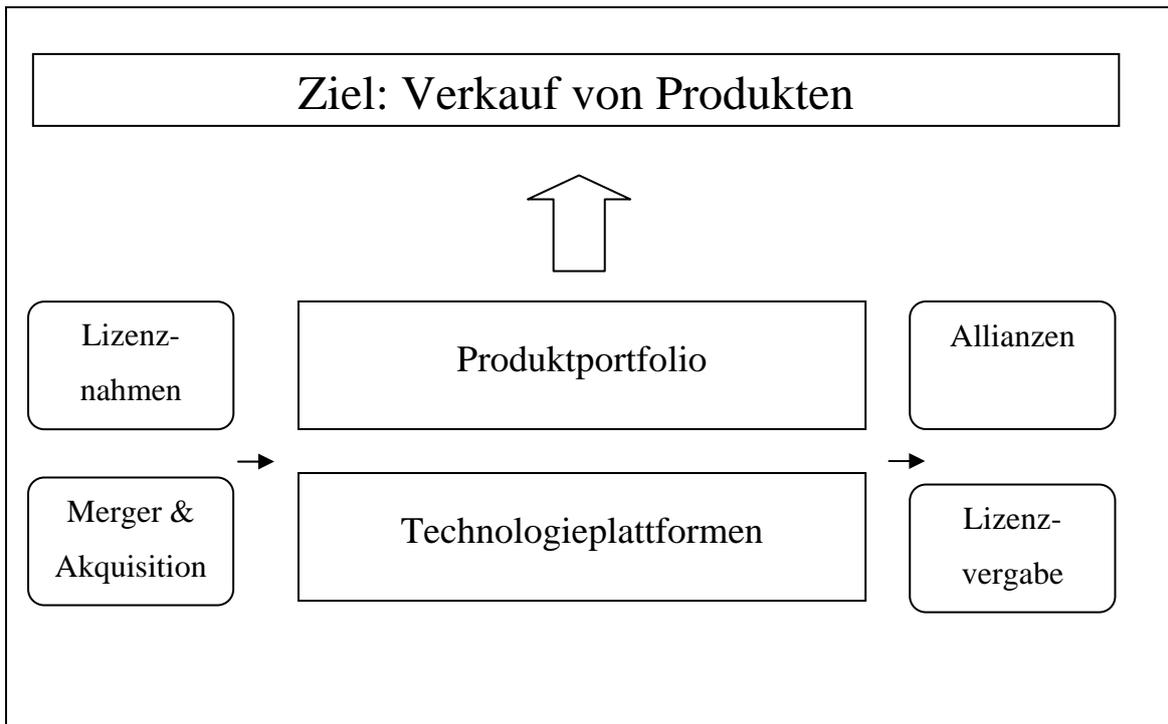
3.4 Biotechfirmen als hybride Unternehmen

Die Darstellung der Spezialisierungsmuster und Leistungsprofile der Biotechnologieunternehmen hat uns einen ersten Einblick in die Problemlagen der jungen Unternehmen gegeben, die sich insbesondere auf das jeweilige Geschäftsmodell beziehen. Diese bezeichnen aber nicht nur tatsächliche, sondern in hohem Maße auch mögliche, fiktive

Sachverhalte. Gerade Geschäftsmodelle folgen dabei nicht immer den skizzierten Profilen. Biotech-Unternehmen sind häufig hybride Gebilde. So ist nicht auszuschließen, dass Unternehmen Dienstleistungen ebenso im Portfolio haben wie Technologieplattformen. Umgekehrt ist es keine reine Schaumschlägerei, wenn viele Unternehmen sich im Sog unterschiedlich profitabler Geschäftsmodelle letztlich dazu gezwungen sehen, die Produktorientierung ihrer Aktivitäten und ihre Konvertierungsfähigkeit herauszustellen. Und auch ein Teil der Plattformunternehmen arbeitet in der - nennen wir es - Grundlagenentwicklung von Substanzen. Dies gilt vor allem für Firmen, die sich mit genetischer Ursachenanalyse (Genomics, Proteomics), der Entdeckung und Erforschung neuer Wirkstoffe, der Charakterisierung von Interaktionen zwischen biologischen Zielen und chemischen oder biologischen Verbindungen beschäftigen. Verfahren und Techniken auf der einen und Substanzentwicklung auf der anderen Seite sind vielfach miteinander verschmolzen. Dieser Sachverhalt macht es nicht immer einfach, etwa nach technologie- und produktorientierten Plattformunternehmen zu differenzieren.⁶⁰ Das Geschäftsmodell selbst bleibt in der technologischen Dimension sehr vage, die reale Betrachtung fördert Variationen und Kombinationen an den Tag. Spezialisierungsmuster und Leistungsprofile von Biotechneugründungen müssen von daher als fluide Konstellationen analysiert werden. In Folge der Strategien zur Minimierung des in der Produktentwicklung inhärenten Risikos entsteht so ein hybrider Unternehmenstyp. Die Start ups, so ergeben unsere Recherchen, legen eine hohe Flexibilität und Kreativität an den Tag, was die Ausrichtung und Zusammensetzung ihres Produktportfolios anbelangt (vgl. Abbildung 3). Vom Produktunternehmen zum Dienstleister ist der Weg ebenso kurz wie vom Plattformanbieter zum Medikamententwickler. Festzuhalten ist, dass Biotechunternehmen nicht nur Produzenten, sondern zugleich auch Zulieferer und Abnehmer biotechnologischer Innovationen sind.

⁶⁰ Diese Unterscheidung schlägt zum Beispiel Zeller (2001) vor. Eine andere Differenzierung ist die zwischen Drug Discovery Tools und Drug Delivery, die das Problem der Verschmelzung aber auch nicht löst.

Abbildung 3:



Ein prominentes Beispiel für diesen Wandel ist etwa die Entwicklung des Unternehmens Lion Bioscience, das im September 2002 die Wirkstoffforschung aufgibt. Der damalige Vorstandsvorsitzende Friedrich von Bohlen erklärt diesen Schritt strategisch geschickt:

Wir haben gewaltig von unserer eigenen Wirkstoffforschung profitiert. Was unsere Integrationslösungen von anderen Anbietern unterscheidet, ist die Erfahrung aus unserer eigenen Wirkstoffforschung. Denn anders als reine IT-Unternehmen verstehen wir bei LION die Zusammenhänge bei der praktischen Wirkstoffforschung aus eigener Erfahrung. Jetzt ist für uns die Zeit gekommen, dieses Wissen kommerziell zu nutzen und uns auf unser einzigartiges Angebot von skalierbaren Lösungen für die Wirkstoffforschung zu konzentrieren. Diese benötigt die Life-Science-Industrie dringend, um ihre Wirkstoffforschung zu beschleunigen und die Produktivität zu steigern. Genauso wichtig ist aber, dass diese Konsolidierung LION hilft, die Kosten signifikant zu senken, und uns bei unserem Ziel unterstützt, im vierten Quartal des kommenden Geschäftsjahres den Break-Even zu erreichen. (Pressemitteilung Lion Bioscience vom 06.09.2002)

Deutlich wird, dass die Finanzmittel nicht ausreichten, um das Unternehmen mit der breiten Aufstellung weiter zu finanzieren. Die Umstellung und „Verschlankung“ hat er-

hebliche Konsequenzen auch für die Beschäftigtenstruktur. Mit 190 Mitarbeitern hat das Unternehmen im Herbst 2003 eine minimale Größe erreicht, im Jahr 2000 waren es noch 440 Beschäftigte. Und auch das Unternehmen Morphosys, als Produktunternehmen angetreten, hat inzwischen seine Geschäftsstrategie ändern müssen. Statt sich auf Forschung und Entwicklung zu konzentrieren, vermarktet das Unternehmen nun seine Dienstleistungen stärker als bisher an Kunden aus der Pharma-Industrie. Im September belohnte auch die Börse diesen Wechsel: Morphosys wurde in den deutschen Technologie-Index TecDax aufgenommen. Belohnt wurde damit einmal die Sicherung von Kapitalzuflüssen durch den Dienstleistungsverkauf. Die Kehrseite der Medaille fasst der Finanzvorstand Dave Lemus wie folgt zusammen: „Die Entwicklung eigener Medikamente haben wir zurückgestellt“.

Während dieses Beispiel für eine strategische Umorientierung steht, die eine Konsolidierung des Unternehmens sichert, müssen andere Unternehmen noch härtere Einschnitte hinnehmen, die bis zur Insolvenz gehen. Interessant ist freilich, dass dies nicht unbedingt das Ende der Unternehmensidee bedeutet. So zeigt etwa das Beispiel der Nascacell, dass eine gute Idee auch die Börsen-Baisse überstehen kann: Nach der Insolvenz im Sommer 2003 hatten die Gründer ein Minimum an „Geschäft“ weiter betreiben können - und vor allem ihre Patentbasis erhalten. Ein halbes Jahr später konnte ein Investor aus den USA überzeugt werden, und auch Fördermittel des BMBF wurden erfolgreich eingeworben. Die letzten Meldungen belegen, dass nun auch ein EU-Projekt für finanzielle Sicherung sorgt. Die uns interessierende Frage ist nun, wie und ob sich diese komplexe Konstellation auch in der unternehmensspezifischen internen Ablauf- und Organisationsstrukturen des Innovationsprozesses sowie den Charakteristika der Betriebs- und Arbeitsorganisation (hierarchisch-funktionale Strukturen, Formen der internen Steuerung und Koordinierung, Projektorganisation) der Biotechnologieunternehmen wiederfinden lässt. Oder, anders gefragt, wie sich die Biotechneu grindungen diesen Problemen stellen. Mit welcher Reichweite und Konsequenz kann ein Unternehmen vor dem Hintergrund der analysierten Bedingungen gesteuert werden, welche personellen, organisatorischen, technologischen, finanziellen Bedingungen stehen dem entgegen bzw. fördern eine solche Steuerung. Insgesamt ist damit ein Analyserahmen skizziert, der über eine kritische Modellinterpretation hinausreicht. In dieser Perspektive

geht es vielmehr darum, die spezifischen Wege, die Biotechnologieunternehmen gehen (müssen), und die sich daraus ergebenden Problemstellungen für den Innovationsprozess zu verstehen. Sie ermöglicht uns eine Annäherung an Hindernisse und Widersprüche, soziale Voraussetzungen und Wirkungen von Unternehmensneugründungen in der Biotechnologie und ist damit von Relevanz für die Frage nach der Tiefe und Reichweite der Ausdifferenzierung des Innovationsprozesses. Wir werden anhand unserer Befunde zeigen, dass Innovationsmanagement bezogen auf Biotechunternehmen zwei an sich schwerlich miteinander vereinbarende Erfordernisse, die aus der spezifischen Qualität des biotechnologischen Innovationsprozess resultieren, genügen muss: Einmal muss ein organisatorischer Rahmen geschaffen werden, der auf stabilen Strukturzusammenhängen in so unterschiedlichen Feldern wie Personal, Unternehmens- und Sozialorganisation, Produkt, Technologie, Zulieferbeziehungen und Finanzierung basiert. Parallel dazu gilt es, die Definition von Spezialisierungsmustern und Leistungsprofilen möglichst flexibel zu halten, um auf die genannten multifaktoriellen Unwägbarkeiten reagieren zu können.

4 Interne Organisationsentwicklung zwischen Wissenschafts- und Wirtschaftlichkeitsanforderungen

Die Entwicklung der Biotechnologiefirmen von in der Wissenschaft verwurzelten, forschenden Start ups zu Anbietern von wissensbasierten Produkten zwingt sie dazu, eine Betriebs- und Arbeitsorganisation zu etablieren, in der die ursprüngliche wissenschaftliche Kernkompetenz zu einer unter mehreren Variablen für die Generierung von Innovationen wird. Dabei steht die hohe Bedeutung der Forschung für den Innovationsprozess und die Sicherung von Innovationsvorsprüngen nicht zur Debatte. Das Problem ist vielmehr, wie die Forschung auf den Geschäftszweck ausgerichtet werden kann, ohne neue Anwendungsideen abzuschneiden. Damit ist einmal die Frage angedeutet, welche Probleme sich bei der Personal- und Organisationsentwicklung ergeben (4.1). Zentral für unsere Untersuchung ist aber auch, wie die spannungsreiche Balance zwischen Forschung, Entwicklung und Business Development gehalten wird (4.2).

4.1 Unternehmensgründungen in der Biotechnologie

In der Gründungsphase sind, wie sollte es anders sein, die Gründerinnen und Gründer die wichtigsten Personen im Etablierungsprozess des Unternehmens und die Anforderungen an sie sind besonders hoch. Ihr Aufgabenspektrum ist umfassend, denn neben der Weiterentwicklung der Idee müssen die Finanzierung gesichert, erste Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen gesucht, erste Aufträge akquiriert und Projekte auf den Weg gebracht werden. Bereits zu diesem Zeitpunkt wird dem Unternehmen ein ganz persönlicher Stempel aufgesetzt: Wissen und Kontakte des Teams prägen und begründen Vision und Geschäftsmodell, die eine unabdingbare Voraussetzung für das Engagement Dritter sind.⁶¹ Das „Quäntchen Glück“, auf das die fest im Biotech-Sattel sitzenden CEOs heute auf öffentlichen Podiumsveranstaltungen als unplanbare Erfolgsvoraussetzung verweisen, ist für Branchenkenner sicher keine neue Information. Offen darüber sprechen darf aber erst, wer in den Genuss desselben kam.

61 Dies kann das Team in eine Situation bringen, die von Dees/Starr (zitiert nach Freier 2000) als „ethisches Promotorendilemma“ bezeichnet wird. Als Forschende kennen sie die Grenzen der Planbarkeit ihrer Forschung nur zu genau, als Unternehmer müssen sie Planbarkeit und Rationalität suggerieren.

Ein Blick auf die Biographien der Biotech-Gründer zeigt, dass die Promotion oder der Post-Doc Schlüssel zum wie auch Hürde vorm Erfolg ist. Die Wissensbasierung der Branche wirkt auf die Gründungspotentiale insofern ein, als die Geschäftsidee in hohem Maße kompatibel mit dem State of the art in der Forschung sein muss. Die Ideengenerierung ist ohne die Anbindung an die *wissenschaftliche* Community undenkbar. Die Gründerteams der Biotechunternehmen lassen sich grob in zwei Kategorien unterteilen. Auf der einen Seite stehen die ambitionierten, jungen, meist Post-Docs, die aus ihrer Arbeit heraus oft in Verbindung mit einem idealistischen Bild der „helfenden und heilenden Wissenschaft“ ohne etablierte „Szene“-Kontakte zur Entwicklung eines innovativen Medikaments ihren Beitrag leisten wollen.

In unserer Arbeitsgruppe ist das der running joke, wenn man gefragt wird, was willst du machen: Den Krebs heilen ist unser Superziel. Am Biertisch lachen wir darüber, aber im Endeffekt ist es gar nicht zum Lachen, es ist unser Ziel. (W2))

Allerdings gilt neben dieser altruistischen Grundhaltung auch für die deutsche akademische Gründerszene, was Audretsch et al. (2002) im Rahmen einer US-amerikanischen Untersuchung feststellen konnten. Die Anreize für Forscher aus dem akademischen Umfeld bestehen zu einem hohen Anteil aus der Motivation, die Option „of having their cake and eating it too“ zu haben.

Wenn ich eine gute Idee habe, warum sollen dann nur andere davon profitieren? (W3)

Dem stehen auf der anderen Seite die Industrie-erfahrenen Forscherinnen und Forscher gegenüber, die nach 10-20 Jahren „Boxenchemie“ in der Big Pharma den Ehrgeiz entwickeln, noch einmal etwas Neues, Eigenes aufzubauen.

Schauen Sie sich Peter Stadler an, der zu Bayer gesagt hat, es macht mir keinen Spaß mehr bei euch, ich mache einen eigenen Laden auf. Oder der Engelhorn mit seiner Skill, da kann man nur sagen, der braucht einfach ein Spielzeug. Der hat genügend Geld, eigentlich hat er es nicht nötig, aber er hat den Biss zu sagen, ich probiere es mal selber. Mit einer eigenen Geschäftsidee, die er womöglich bei Boehringer Mannheim nicht hätte umsetzen können. Solche Leute haben natürlich ganz andere Geldmittel im Hintergrund und können dadurch womöglich erfolgreicher als die Konkurrenz solche neuen Ideen umsetzen. Das Risiko, ob die Produkte erfolgreich werden, bleibt das gleiche, aber

man hat ein bisschen weniger Ärger mit Venture Capital oder ähnlichen Modellen. Wenn man die Bioinformatik-Soße von Lion anguckt - wenn man ein von Bohlen-Halbach ist, hat man eben einen ganz anderen Background, um ein Unternehmen an den Neuen Markt zu führen, und macht dann aus viel Geld noch viel mehr Geld. (V3)

Dies geschieht meist in Allianz mit renommierten Forschenden, wie etwa das Beispiel Artemis⁶² zeigt. Vor allem für die Akquisition von Startkapital macht diese unterschiedliche Ausgangsposition einen erheblichen Unterschied, der durchaus unabhängig von der Überzeugungskraft der präsentierten Idee ist:

Wenn ein Herr (X) zum Banker sagt, ich brauch einen Kredit von Euch, schauen die einfach nur auf seine Bonität und damit hat er ein ganz anderes Auftreten. Und er kann mit seinen Kontakten in der Szene, die er bei (Unternehmen X) schon geknüpft hat, ganz anders auftreten, als wenn ich als junger Post-Doc zum Herrn Professor sage, kannst du mir 10.000 DM leihen, ich möchte gern die und die Geschäftsidee auf den Weg bringen. (V/2)

Die Frau (Name der Befragten) ist ein „Noname“, zumindest zum Zeitpunkt der Gründung. Es ist schon wichtig, dass man Leute als Partner und Förderer dabei hat, die einen Ruf haben, der ein bisschen weiter reicht. Irgendwann muss eine vernünftige Finanzierung erfolgen, sie brauchen Kunden, sie müssen Vertrauen schaffen, all diese Dinge, da ist es natürlich hilfreich, wenn sie Partnerschaften haben, die das bieten.

Für beide Fälle gilt, dass es sich um einen personenvermittelten Wissenstransfer aus dem Ursprungskontext heraus in andere Kontexte handelt. „Chaotische Kreative“, die in einer „hemdsärmeligen Pioniersstimmung“ mit „hektischem Trendsurfen“ beschäftigt sind, sind dabei eher in Ausnahmefällen anzutreffen. Die Gründerinnen und Gründer wissen sehr wohl um den hohen persönlichen Preis, den sie zahlen. Sie sind aus der Lebensphase heraus, in dem Geschäftsreisen als „hip“ und Präsentationen als „cool“ gelten, in den meisten unserer Gespräche wurden die hohen Belastungen in einer auch für uns unerwartet offenen Form thematisiert. Sie werden jedoch in Kauf genommen, sei es aus Idealismus oder aus dem „Biss“ heraus, noch einmal etwas Neues zu beginnen, weil an anderer Stelle die Karriereleiter zu kurz bzw. der Gestaltungsspielraum ausgereizt ist.

62 Das Gründungsteam von Artemis setzt sich zusammen aus Ex-Bayer Manager Peter Stadler (55), der Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard (57) und dem als „Mäusegenetiker“ durch die Medien bekannt gemachten Wissenschaftler Klaus Rajewsky (64).

Die Arbeitsteilung und Spezialisierung innerhalb des Managements setzt zu einem recht frühen Zeitpunkt ein und scheint insbesondere bei auf Hochtechnologien basierenden Firmen eine geradezu notwendige Erfolgsvoraussetzung. Anders ausgedrückt: Spielen Forschung und wirtschaftliche Umsetzung nicht organisiert und professionell zusammen, steht die Weiterfinanzierung auf unsicheren Füßen. In einem zweiten Stadium der Unternehmensetablierung werden deswegen sogenannte Schlüsselpersonen (Forscher mit Spezialistenwissen, Personen mit betriebswirtschaftlichem Know-how) rekrutiert, die die Generierung der Innovationsleistung übernehmen und sich um das Gründungsteam herum aufbauen. „Man kann eine Vision haben, doch die Ziele werden durch Menschen erreicht, wenn sie richtig eingesetzt werden.“⁶³

Die Schlüsselpersonen bilden eine besondere Ressource für junge Unternehmen. Sie sind nicht nur schwer ersetzbar, sondern in hohem Maße für den genauen Zuschnitt von Produkt und Geschäft, für erste Erfolge bei Produktgenerierung und Akquise zuständig. Während die *key scientists* die Entwicklung der unternehmerischen Idee fundieren (die ja im Biotech-Bereich eher einer optimistischen Vision denn einem handfesten Produkt entspricht), spielen die *key executives* eine andere Rolle. Sie liefern das oftmals fehlende wirtschaftliche Know how, unterstützen die Entwicklung von Business Plänen und unterstützen die Fokussierung der Firma auf den Markt. Betrachtet man die Unternehmensorganisation, die sich zu diesem Zeitpunkt herausgebildet hat, ist festzustellen, dass alle Unternehmensfunktionen noch von sehr wenigen Personen abgedeckt werden können, es sind kaum formale Strukturen auszumachen (vgl. Freier 2000:71). Die Arbeitsteilung hat zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu formalen Hierarchisierungen geführt. Die wirtschaftswissenschaftliche Theorie greift zur Erklärung dieses Vorgangs auf evolutionsbiologische Ansätze zurück und konstatiert, dass nun ein Zellkern vorhanden ist, aus dem heraus das Unternehmen wächst (vgl. Ollig 2001). Aus sozialwissenschaftlicher Perspektive fangen die spannenden Fragen jetzt erst dann, und unsere Recherchen ergaben, dass auch die Firmenvertreter keinen Masterplan präsentieren können. Kommen wir zu den Problemlagen.

63 F. von Bohlen, Lion Bioscience, zitiert nach Wurzer 1999

Wir haben es bereits angedeutet: Keimzelle der Biotechunternehmen ist die „Forschung“, doch der Fokus der Aktivitäten verschiebt sich mit der Umsetzung in ein Produkt in Richtung Entwicklung. Zwei allgemeine Merkmale der Biotech-Unternehmen zeichnen sich in diesem Prozess ab. Einerseits kommt es in den meisten Biotechunternehmen zu einer Verdoppelung der Belegschaften und zwar in verhältnismäßig kurzer Zeit. Andererseits gehört zur Entwicklung langlebiger Produkte die Planung über lange Entwicklungszyklen hinweg, die einen hohen Einsatz des Know-Hows verschiedener Fachrichtungen und Fakultäten voraussetzt und eine Funktionsdifferenzierung sowie Hierarchisierung nach sich zieht. Die eher unstrukturierte Gründungssituation verändert sich grundlegend, funktionale Abteilungen entstehen.

„Bisher waren etwa 80 Prozent FuE und 20 Prozent drum herum, diese 20 Prozent steigen dieses Jahr ganz klar auf dreißig bis 35 Prozent an. Man sieht ganz einfach, dass wir eine Größenordnung erreichen, wo es sich lohnt, einzelne Spezialisten einzustellen. Beispiel ist Frau (X) für die Personalentwicklung, das hat vor ein paar Jahren keinen Sinn gemacht. Wir werden jetzt auch einen Juristen einstellen, bislang haben wir alles an externe Kanzleien gegeben. Genauso ist es mit der Zulassung, wenn wir jetzt verstärkt mit weiterentwickelten Produkten auch mit internationalen Zulassungsbehörden kommunizieren wollen, werden wir die Zulassungsabteilung natürlich von einer Person auf vier Personen am Ende des Jahres aufbauen. Aus Einmannbetrieben werden also im Moment Abteilungen. Ein anderes Beispiel ist die Qualitätssicherung, früher hat das jemand mitgemacht, ganz früher gab es einen Biologen, der sich hobbymäßig damit beschäftigt hat, der war dann eben der Ansprechpartner. Mit der Zeit ist der aus dem Forschungsbereich raus, hat nur IT gemacht, hat dann Mitarbeiter gebraucht und ist jetzt Leiter der IT-Abteilung.“ (A/3)

Die Ausdifferenzierung von Abteilungen in einem zeitlichen Raster bzw. in einer linearen Abfolge darstellen zu wollen, verdeckt die Tatsache, dass Wachstum und Organisationsentwicklung sowohl beschleunigende als auch retardierende Momente zu eigen sind. Der Aufbau einer Abteilung muss nicht abgeschlossen sein, bevor die nächste etabliert wird. Ausdifferenzierung und Hierarchisierung von Zuständigkeiten und Funktionen gehen eher anlassbezogen und oftmals chaotisch vor sich. Nach unseren Erfahrungen ist das Gründungsteams vor allem darum bemüht, das Upscaling des Biotechnologieunternehmens mit der Planung und den operativen Anforderungen auf einer

Höhe zu halten. Konkret bedeutet dies, dass man alles daran setzt, möglichst keine Abteilungen zu schaffen, in denen teure Spezialisten darauf warten, dass „Arbeit“ bei ihnen landet (vgl. Freier 2000) - man aber eben auch nicht „zu spät“ mit der Rekrutierung beginnt. Alles in allem ein gewagtes Spiel, in dem vieles mit rationaler Planung wenig zu tun hat. Versuchen wir dennoch, eine Art inneres Organisationsprinzip nachzuzeichnen. Die Funktion *Finanzen*⁶⁴ wird zu einem recht frühen Zeitpunkt als Abteilung institutionalisiert. Dies liegt zum einen in der kostspieligen Natur der Biotech-Sache: Die Deckung des hohen finanziellen Bedarfs⁶⁵ ist nur durch eine kontinuierliche Akquisition von Geldern möglich. Zum anderen begründet sich die Notwendigkeit der Stärkung der „Business-Seite“ aber auch aus einem externen Druck heraus:

„Forscher - gerade wenn sie frisch in ein Biotech kommen - leben trotzdem immer stärker in ihrer Forschungswelt als in der kommerziellen Welt. Die meisten kleinen Firmen, die anfangen, haben auch nicht diesen starken Business-Fokus, sondern haben nach wie vor einen Forschungsansatz, den sie versuchen umzusetzen. Irgendwann kommt der Zeitpunkt, wo auch die Investoren drücken, dass das stärker kommerzialisiert werden muss. Dann kommen Firmen auch auf die Idee, Leute wie mich einzustellen, um auch die Strukturen intern ein bisschen neu zu orientieren und Priorität auf diese Sachen zu geben.“ (N/1)

Ähnlich gelagert ist die Situation des *Business Development*, das für den Ausbau von Geschäftsbeziehungen und die Akquisition von Kooperationen (z.B. die Auswahl von Lizenznehmern oder -gebern) verantwortlich zeichnet und eine Art frühes Marketing betreibt. Es stellt von Anfang an eine der Schlüsselfunktionen dar, denn „kein Biotech gründet sich mit dem Ziel, ohne irgendeinen Partner eine Technologie zu entwickeln, es zum Projekt zu erheben, klinische Entwicklung zu machen und irgendwann zu vermarkten.“ (A/4) Eher im Vorbeigehen wird die *Personalabteilung* als solche benannt, dabei zwar mit qualifizierten Personen besetzt, die sich irgendwie um die Personalfragen kümmern sollen, letztlich aber ohne strategischen Orientierungspunkte bleiben:

64 Controlling (Rechnungslegung, Finanzplanung und Finanzplanung) „Investors Relations“ sowie Treasury (Verwaltung der Finanzmittel bzw. nach dem Börsengang Marktpflege der Wertpapiere) fallen in den Kernkompetenzbereich dieser Abteilung.

65 Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass es bei der Gründung eines Biotech nicht damit getan ist, eine Garage anzumieten und drei Computer auf zwei Tapeziertischen zu platzieren. Der Preis, der für die Anmietung von labortauglichen Geschäftsräumen sowie die erste Ausstattung des Labors zu veranschlagen ist, liegt derzeit etwa bei 25.000 Euro.

„Ich glaube nicht, dass die Leute hier damals eine konkrete Vorstellung davon hatten, was eigentlich zur Personalarbeit gehört.“ (A/3).

Die Personalabteilung schafft die Grundlage für Formalisierungen vor allem im Bereich der Rekrutierung (Stellenausschreibungen, Stellenbewertungen, strukturierte Interviews für Bewerbungsgespräche; arbeitsrechtliche Belange) aber auch im Hinblick auf die interne Personalentwicklung und Weiterbildung:

„Einige Wissenschaftler sind Gruppenleiter geworden und hatten Mitarbeiter. Das heißt, sie sind zum ersten Mal in eine Führungsposition gekommen, hatten aber damit keine Erfahrung. Die hatten von sich aus das Bedürfnis, etwas dazu zu lernen.“ (A/3)

Produktion und/oder *Zulassung* sind für die Unternehmen die nächsten wichtigen Schritte, die zeitlich vielfach parallel schon zur Entwicklung zu organisieren sind. Vor allem die Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden und die Qualitätssicherung stellen für die kleinen Biotechunternehmen eine Herausforderung dar, die sie nach eigenen Angaben nicht ohne die Rekrutierung von Personal mit einschlägiger industrieller Erfahrung bewältigen können. Last not least wird, wenn ein Produkt in die Nähe der Marktreife gelangt, das *Marketing&Sales* aufgebaut. In den Biotechunternehmen findet mit der Etablierung der einzelnen Abteilungen eine Ausdifferenzierung im Sinne von Spezialisierung und Hierarchisierung statt. Welche Folgen ergeben sich hieraus für die Akteure?

Unsere Empirie zeigt: Einhellig herrscht die Ansicht vor, dass man nicht umhinkommt, gewisse formale Strukturen zur Steuerung und Koordination der internen Abläufe zu schaffen. Damit stehen die Biotechunternehmen vor einem klassischen Problem: Obgleich die funktionale Differenzierung und Spezialisierung auf die Verringerung von Komplexität ausgerichtet ist, zieht sie doch eine steigende Gesamtkomplexität nach sich, in der gilt, dass das System nicht mehr jede Operation mit allen Operationen des Systems verknüpfen kann (vgl. Luhmann 2000:306). Die Koordination und Integration der ausdifferenzierten Subeinheiten stellt eine besondere Herausforderung für das Management auch der Biotechunternehmen dar. Bei allen Strukturierungsnotwendigkeiten wird die eigene eher geringe Größe offensichtlich als positiv bewertet:

...,dass wir zum Glück immer noch so klein sind, dass wir zur Not auf dem Gang sagen, das ist jetzt eine Sitzung, wir entscheiden, das ist das Richtige, und ich schreibe es irgendwo hin. (N/2)

Diese informelle, zeitlich flexible Kommunikationsschiene erlaubt es, schnell und gezielt auf aktuelle, unerwartete Ereignisse und Entwicklungen zu reagieren. In diesem Zusammenhang wird allerdings zugleich eine klare Trennung zwischen Fach- und Personalfragen vorgenommen, d.h. in inhaltlichen Belangen ist es kein größeres Ding, die Hierarchiestufe zu umgehen, in Personalfragen hingegen gilt es, den „Dienstweg“ einzuhalten:

„Ich richte mich nach Hierarchien, wenn es um Personalentscheidungen geht. Wenn einer der Wissenschaftler nicht mit seinem Chef zufrieden ist, dann kann er nicht zu mir kommen und sagen: Der ist ein Knallkopf.“ (A/2)

Das oftmals innerhalb weniger Monate rapide Wachstum wirft Probleme auf, die sich auf vier Punkte konzentrieren: *Erstens*, wie wird die *interne Kommunikation* gesichert? In vielen Gesprächen ging es denn auch um die Frage, wie bei mehr Beschäftigten Kommunikation, verstanden als Informationsfluss zwischen Abteilungen und Projekten gesichert werden kann.

„Bei zehn Leuten weiß jeder alles. Bei 30 Leuten kriegt jeder alles mit, bei zwischen 30 und 50 Leuten weiß jeder, was er wissen muss. Bei über 50 Leuten wird es etwas schwieriger, wenn man keine Kommunikationsstrukturen implementiert, weiß man nicht immer, was man eigentlich wissen müsste.“ (N/1)

Strategien zur Lösung dieses Problems sind Projektmanagementsysteme, die interdisziplinär in einer klassischen Matrixstruktur auf Personen zugreifen, Reportingsysteme, schriftlich fixierte Entwicklungspläne und bürokratische Dokumentumläufe über einen Verteiler.

Aus diesen Strukturen erwächst allerdings *zweitens* das Problem der *Bewahrung von Kreativität*. Ein Problem, über das die Biotechs schwer ins Grübeln geraten, denn Patentrezepte haben sie keine, aber die Gewissheit, dass von diesem Punkt einiges abhängt. Die Gratwanderung, die ein wachsendes Unternehmen geht, ist die, auf der einen

Seite die Kreativität und Autonomie zu erhalten, die Umsetzung von Ideen (Innovationshandeln) zu ermöglichen, ohne durch Bürokratie und Bindungen zu ersticken. Und auf der anderen Seite genügend, aber nicht zuviel Organisation zu haben, um den Wissensaustausch und die organisationale Zusammenarbeit sicherzustellen. Die Unternehmen wollen vielfach nicht, dass die Firma in „Entscheidungsfäller und Entscheidungsausführer“ auseinander fällt (N/2). Gleichzeitig brauchen sie ein gewisses Maß an Steuerung und damit einen systematischeren Zugriff auf Subjektivität, dem sie vielfach durch Projektorganisationen Rechnung tragen. Projektifizierung hin oder her, sie ändert nichts daran, dass es zugleich auch um die verstärkte betriebliche Nutzung und Zurichtung von Wissen geht. Dieser Sachverhalt wird mit dem Verweis auf eine gewisse Lässigkeit, die zur Biotech-Kultur wie zum Erhalt von Kreativität einfach dazu gehöre, allerdings eher überspielt.

Zudem wird Kreativität als Chiffre dafür, das Arbeitshandeln selbst zu bestimmen, keineswegs von allen Beschäftigten gleichermaßen verlangt und eingefordert. Vor allem in der Gründungsphase und von Schlüsselpersonen in der Forschung ist Einsatz und autonomes Arbeitshandeln gefragt, in den späteren Phasen und „je weiter es in diese normalen Raster der Entwicklung und Standardisierung reinkommt“, gewinnen Routinen und eingegrenzte Aufgabenzuschnitte an Gewicht, was in der Personalrekrutierung zu berücksichtigen ist.

„Ob der Post-Doc mit drei Jahren Erfahrung, der gerne noch Professor werden möchte, in dieser Entwicklung der richtige Mann ist, um irgendwas zwanzig Mal hintereinander genau gleich zu machen, ist eine andere Frage. Das heißt, ich bin gefordert, von der administrativen Seite zu schauen, dass es passt. Irgendwann ist es keine Firma, wo von zweiundzwanzig Leuten zwanzig promoviert sind, sondern wo gewerbliche Mitarbeiter da sind, Laboranten, Bio-Ingenieure usw. Wo eine Struktur aufgebaut werden muss, die den Anforderungen des augenblicklichen Arbeitsplatzes gerecht werden muss.“ (N/1)

Ein *drittes* Problemfeld zeichnet sich im Hinblick auf die *persönliche Bindung* der Beschäftigten an das Unternehmen.

„Dass die Leute sich dem Unternehmen verbunden fühlen, obwohl sie den CEO nicht mehr jeden Tag sehen. Obwohl es jetzt auch anfängt, dass nicht mehr jeder sofort jeden

Namen kennt, und sich trotzdem weiterhin mit dem Unternehmen identifiziert. Das ist ein sehr komplexes Geschehen.“ (A/2)

Ansätze dafür, Motivation auf einer formellen organisationalen Ebene zu sichern, zeichnen sich ansatzweise in auf Zielvereinbarungen basierenden Bonussystemen ab.

Schließlich wird *viertens* die Übernahme von Personal- und Führungsverantwortung, sei es als Abteilungs-, Projekt- oder Gruppenleiter zum Thema. Die neuen „Chefs“ kommen offenbar mit den neuen Aufgaben, die sich aus ihrer frisch gewonnenen Personalverantwortung ergeben, nicht so ohne Weiteres klar.

„Anderthalb Jahre später, nachdem Leute plötzlich Personalverantwortung für drei oder vier Leute haben übernehmen müssen, die das vorher nicht kannten, haben sie gesagt, du hast ja Recht gehabt, diese Mitarbeiter haben mein Leben so verändert. Ich muss ja erst mal lernen, die Personalverantwortung zu übernehmen. Das ist eine Gratwanderung, natürlich müssen wir wachsen, wir haben irre viel zu tun, aber einfach fünfzig neue Mitarbeiter reinzunehmen, löst nicht das Problem. Die Neuen müssen eingearbeitet werden, die Leute müssen die Erfahrung machen, wie man plötzlich mit einer Personalverantwortung umgeht.“ (A/2)

Der Nutzen von Maßnahmen zur Organisationsentwicklung beschränkt sich, dies lassen unsere Ergebnisse vermuten, auf formale Aspekte: Die Abgrenzung von Tätigkeitsfeldern, Regelung von Verantwortlichkeiten/Befugnissen, Bündelung und Systematisierung von Funktionen.

4.2 Schnittstelle: Wissenschaft und Business Development

Dass eine Vergeschäftlichung der Forschung im Reifeprozess des Biotech-Unternehmen unvermeidbar ist, liegt in der Natur des Unternehmens. Entscheidend ist aber, wer die Definitionsmacht darüber behält, was das „richtige“ Geschäft ist. Die VC-Gesellschaften beanspruchen das „Prä“, was die Entwicklung erfolgversprechender Geschäftsmodelle anbetrifft. Verstehen sie sich doch nicht nur als Finanziere, sondern werten gerade

ihre inhaltliche Beratungskompetenz als Gütekriterium.⁶⁶ Die nicht hinterfragte Prämisse ist, dass die WissenschaftlerInnen bzw. das Gründungsteam das nötige Management-Know-How erst noch erlernen müssten. Die betriebswirtschaftliche und technische Beratung durch die VCs bedeutet aber auch eine verschärfte Orientierung auf die Kommerzialisierungsmöglichkeiten. Und hier lautet die Devise der VCs: Maximale Sicherheit im Unsicheren, was durch eher „konservative“ Planungs- und Finanzierungstools zu gewährleisten ist. Zwei ganz unterschiedliche Wissensdomänen sind damit im Unternehmen etabliert, die zugleich funktionell aufeinander angewiesen sind. Dieser Sachverhalt impliziert neue Formen der Arbeitsteilung und gegenseitige Bezugnahme bei der Innovationsgenerierung. Er impliziert zugleich erhebliche Neustrukturierungen im Bereich Personal und Steuerung. Das Geschäftsmodell zwingt der Forschungsseite Konzessionen ab, besonders wenn es um die Frage der Umsetzung des wissenschaftlich Machbaren gegenüber den Anforderungen von Investoren und Marktzugängen geht. Die innovativen Ansätze werden, weil sehr risikoreich, nicht hoch bewertet, sind aber längerfristig die wissenschaftlich interessantesten. Wo Innovativität und hohe Realisierungschancen sich aufeinander zu entwickeln, stellt sich die Frage, ob nicht dieser oder jener Teil der Technologie auslizenzieren sollte, um Umsatz zu generieren. Dass sich dieser Ansatz im internen Projektmanagement niederschlägt, belegt die Äußerung einer Leiterin der Finanzabteilung eines Biotech-Unternehmens:

„Was wir hier machen, ist ein Projektgeschäft, d. h. es werden Medikamente entwickelt. Es geht um Laborarbeit, um empirische Arbeit, um Ergebnisse im Labor. (...) Man versucht etwas im Labor, das kann gut oder negativ ausgehen. Wenn es gut ausgeht, kann man die nächsten Schritte anführen, wenn es negativ ausgeht, muss man sich überlegen, ob man Maßnahmen ergreifen kann oder das Ganze stoppt. (...) Von daher ist die Herausforderung, eine ganz konservative Planung hinzubekommen. Ein Wissenschaftler glaubt ja doch immer an sein Projekt und sagt, das klappt schon, aber wir bleiben trotzdem ganz konservativ und machen Abschlüsse.“ (A/4)

66 Es lassen sich drei Gruppen von VCs im Hinblick auf den Grad der Beratungs- und Beteiligungsintensität unterscheiden: 1) Laissez faire involvement, der VC hat nur sehr begrenzte Kontakte mit dem Unternehmen (ca. 11 Stunden Kontaktzeit pro Jahr); 2) Moderate involvement steht für mittelmäßig intensiv (ca. 40 Stunden), 3) Close tracker involvement, der VC engagiert sich in einigen Bereichen sogar mehr als der Unternehmer (ca. 115 Stunden); (Brettel u.a. 2001).

Was die Börse und die VCs interessiert, sind die sicheren Gewinnbringer, die den Ritterschlag „kausal wirkend“, „neu“ usw. erhalten haben. Und so sind es denn auch die wissenschaftlich gesehen „braven“ Wirkstoffe, die vornehmlich der Konsolidierung des Geschäftsmodells dienen:

„Die kleinen Innovationen, das ist das Deckmäntelchen, um ein Geschäft zu machen. Das muss man machen, um die hoch innovativen Sachen zu finanzieren.“ (N/3)

Sich tatsächlich auf inkrementelle Produktinnovationen zu konzentrieren, heißt aber auch, die Forschung sukzessive auszudünnen. Das Unternehmen hat dann eine Produktpipeline, die sie aus eigener Kraft nicht mehr auffüllen kann. Einer offensiven Innovationsstrategie, wie sie Produktunternehmen verfolgen, läuft eine Aufstellung als Einlizensierungs- und Verwertungsfirma fundamental entgegen. Dass es einzelne Anhaltspunkte in dieser Richtung gibt, dürfte vor allem auf die Anforderungen und Vorlieben des Kapitalmarktes zurückzuführen sein. Entsprechend resignierend/resigniert formuliert denn auch die CFO:

„Wir haben gesehen, dass wir noch so gut arbeiten können - die Börse interessiert das nicht.“ (A/1)

Für die Forschung entstehen also mit dem Unternehmenswachstum neue Abhängigkeiten und Anforderungen, auf die sie reagieren und sich einlassen muss: Controller, die Budgets prüfen, Entwickler, die sicher geglaubte Erkenntnisse in Frage stellen, CEOs, die einen Strategiewechsel ins Auge fassen, Kapitalgeber, die wissenschaftlich vielversprechende Projekte killen wollen. Alles in allem: Schwierige Balanceakte zwischen Forschungs- und Kundenlogik, die erste Anhaltspunkte liefern, dass die „Verhaltensvorteile“ (vgl. Buse 2001) von Biotechnologieunternehmen von Friktionen, aber stärker vielleicht noch durch die Einkehr von Marktförmigkeit gefährdet sind. Das „Killen“ und „Pushen“ von Projekten verbleibt damit nicht in der alleinigen Definitionsmacht der Wissenschaftler, sondern wird zu einem großen Teil an die Business-Seite übertragen. Das damit ein Spannungsfeld aufgezeigt ist, dass weder in die eine, noch in die andere Richtung eindeutig aufzulösen ist, belegen die durchaus unterschiedlichen Einschätzungen der von uns befragten Akteure der Forschungsseite. So meint etwa ein Forschungsleiter:

Es ist erstaunlich wie gut unsere Planung, jetzt auch mit ein paar Jahren Erfahrung, funktioniert. (...) Unsere internen Aktivitäten können wir sehr gut planen und kontrollieren. Sowie sich irgendwo Sackgassen auftun, wird Schluss gemacht. Oder wir sagen, das führt zu weit, das vergeben wir vielleicht an ein Forschungsinstitut. Die Frage ist so interessant von der Forschung, aber das bringt uns jetzt nicht weiter, das können wir nicht bearbeiten. Dann können wir eines unserer Uni-Institute fragen, ob die das interessiert. Wenn sie das interessiert, machen die das, wenn sie es bedingt interessiert, müssen wir es halt bezahlen. So kann man eigentlich eine gute Planung und eine gutes Controlling machen.

Deutlich pessimistischer äußert sich ein Laborleiter eines kleinen Biotechunternehmens.

Dieses System, was im Moment aufgezogen wird, das ist nicht erfolgsorientiert im wissenschaftlichen Sinn, sondern businessorientiert, kommerzorientiert. Es geht darum: Wie kann ich die Ergebnisse, die die Firma im Moment produziert, so vermarkten, dass ich mehr Geld in die Firma rein bekomme. Egal wie. Das ist wieder mein Beispiel mit dieser Substanz. Die wird ausgerollt wie ein Stück Teigfladen, aber die Ergebnisse, die Erkenntnisse, die wir gewinnen bei der Produktion, die werden wir nie in einem Therapeutikum anwenden können. Wir generieren Ergebnisse für das Upper Management, für die Kapitalgeber, und der einzige, der davon ein Benefit hat, ist das Upper Management, die im Moment Aktionäre oder Mitbesitzer der Firma sind. (B/5)

Die unterschiedlichen und sich teilweise widersprechenden Rationalitätsmaßstäbe, auf der einen Seite die eher erkenntnisgeleitete Forschung im „vinyl land“, auf der anderen die Marktorientierung im „carpet land“, führen allerdings in Zeiten knapper Finanzmittel, so unsere Befunde, ohne Zweifel eher dazu, dass zulasten der Forschung entschieden wird. Damit verbindet sich eine Limitierung von therapeutischen und diagnostischen Zielsetzungen, die auch darauf hinauslaufen kann, genau das, was tatsächlich hoch-innovativ ist, als zu risikoreich zu killen - oder zu verkaufen.

Ein weiterer gewichtiger Grund für Konflikte zwischen Forschung und Controlling liegt in der Wissenschaftsentwicklung selbst und ihren eigenen „Moden“ begründet. So basierte beispielsweise die US-amerikanische Biotech-Szene vor allem auf der als besonders aussichtsreich geltenden Antisense-Technologie. Richtig ist, dass die Technologie als eine Kerntechnologie für die Entwicklung biotechnologischer Medikamente gilt. Es handelt sich um eine Methode, die gezielt und sehr spezifisch die Bildung krankma-

chender Eiweiße verhindert, indem sie den Bauplan eines Proteins blockiert. Das pathogene Protein, welches für das Tumorwachstum zuständig ist, kann dann nicht mehr gebildet werden. Viele Biotechs konzentrierten sich auf diese Technologie, weil dafür aufgrund des großen potentiellen Marktes genügend VC zur Verfügung stand. Die Brisanz dieser Entwicklungen ist nicht allein auf Unternehmensebene zu suchen. Vielmehr ist hier das grundlegende Problem des Verhältnisses zwischen der Wahrnehmung therapeutischer Kenntnisse und Möglichkeiten auf der einen und dem, was als wirtschaftlich und marktfähig gilt, auf der anderen Seite angesprochen. Wie letztlich „Innovationsfähigkeit“ und „Kreativität“ im Rahmen einer vergleichsweise hierarchischen Unternehmensorganisation gesichert werden können und für welche Positionen und Personen dieser Anspruch überhaupt noch gilt, ist eine Frage, die im Zeichen der Kapitalmarkt-orientierung der neuen Akteure an Schärfe gewinnt.

Damit ist zugleich ein wichtiger Befund für die Frage nach förderlichen und hemmenden Faktoren institutioneller nationaler Ordnungen angezeigt. Fehlendes Venture Capital galt, wir haben dies in Kapitel 2 belegt, bislang als ein Missing Link im System des deutschen Wissens- und Innovationstransfer. Betrachtet man allein die Makrostrukturen, so hat nun die Existenz von Risikokapital auch in Deutschland neben anderen Faktoren den Boom der Biotechneuergründungen Ende der 1990er Jahre forcieren können. Der Blick auf die Mikrostrukturen zeigt aber auch, dass die Abhängigkeit von den Finanziers zugleich durchaus innovative Ansätze bremsen kann. Ob und in welcher Form sich dieses Phänomen auch für die US-amerikanische Biotechszene nachzeichnen lässt, können wir ausgehend von unseren Befunden und der vorliegenden Literatur nicht sagen. Fest steht allerdings, dass die deutschen Biotech-Unternehmen im Unterschied zu den US-amerikanischen Konkurrenten zu einem Zeitpunkt in den Markt eingestiegen sind, als sich sowohl die Wissenschafts- wie die Wirtschaftsentwicklung schon in einem wesentlich reiferen Stadium befand als noch in den frühen 1980er Jahren. Aus dieser Tatsache ergeben sich einerseits erweiterte technologische Andockpunkte für Innovationsaktivitäten, andererseits haben Komplexität und Unsicherheit des Innovationsgeschehens erheblich zugenommen. Wir werden dies im Folgenden am Beispiel der Erneuerung des Innovationsprozesses der etablierten Anwender, d.h. der forschenden Pharmaunternehmen genauer belegen.

5 Die forschenden Pharmaunternehmen: Die Erneuerung des Innovationsprozesses durch die Biotechnologie

Als der Vorstandsvorsitzende der MediGene AG Peter Heinrich anlässlich der Dechema Tagung 2001 die versammelte deutsche Biotech-Szene mit der Frage konfrontierte, ob Biotech- und Pharmaindustrie als Partner oder als Konkurrenten anzusehen seien, war er sich vollkommen im Klaren darüber, dass die deutsche Biotechindustrie meilenweit hinter den US-amerikanischen Vorbildern wie beispielsweise Amgen, Genentech, Genzyme oder Gilead & Co hinterherhinkte und weit davon entfernt war, als eigenständiger Konkurrent und Wettbewerber den großen Pharmafirmen den Rang abzulaufen. Aber: Für Peter Heinrich wie für viele andere Auguren der deutschen Biotechszene bestand und besteht bis heute kein Zweifel daran, dass die neue Heimstatt der innovativen Arzneimittelforschung die Biotech- und längst nicht mehr die klassischen Pharmafirmen sind. Deshalb, so die eindeutige Botschaft, könne sich die Rolle der Biotechunternehmen nicht darin erschöpfen, im Dienste der Großunternehmen als Zulieferer von Innovationen tätig zu sein. Weit darüber hinaus seien die Biotechunternehmen prädestiniert, in Eigenregie innovative therapeutische Produkte zu generieren und sich eine eigenständige Position im Arzneimittelmarkt zu erobern (vgl. Kapitel 3).

In dieser Perspektive übernehmen die neu gegründeten Biotechfirmen also nicht „nur“ die Funktion, die großen Pharmafirmen mit innovativen Konzepten, Ideen und Entwicklungssubstanzen zu versorgen und auf diesem Weg das Methoden- und Verfahrensspektrum der etablierten Industrieforschung zu erweitern. Weit darüber hinaus soll sich die „discovery industry“ - exemplifiziert am Fallbeispiel der großen US-amerikanischen Biotechfirmen - aus dem hegemonialen Kontext von Big Pharma herauslösen und das Monopol, das die Pharmafirmen während des ganzen 20. Jahrhunderts für die Entdeckung, Entwicklung, Herstellung und Verteilung von Arzneimitteln inne gehabt haben, unterminieren. So gesehen scheint durch die Formierung der Biotechfirmen tatsächlich eine Art Revolution in Gang gekommen zu sein, welche die Position der etablierten Unternehmen nachhaltig in Frage und das Geschäft mit der Arznei auf eine neue organisatorische Basis stellt. Dementsprechend lautet ein insbesondere von der Beraterbranche favorisiertes und in der Biotechszene recht populäres Entwicklungsszenario, dass die Industrieforschung nahezu in Gänze an die kleinen Biotechunternehmen über-

geht, während die großen Pharmafirmen an Bedeutung verlieren, d.h. schrumpfen und sich als reine Entwicklungs-, Herstellungs- und Marketingorganisationen positionieren werden (vgl. Ernst&Young 1998; Herstatt/Müller 2002; BMBF 2000).

Dass dem neuen Unternehmenstyp vielfach eine struktursprengende Veränderungskraft des bisherigen industriellen Akteurssystems sowie der ihm unterlegten Markt- und ökonomischen Machtstrukturen zugeschrieben wird, ist allerdings nicht gleichbedeutend damit, dass deutsche Biotechfirmen bereits in großem Stil neue, ertragsstarke Produkte in den Markt gebracht haben. Wie in Kapitel 3 gezeigt, sind vermarktungsfähige Produkte bislang Mangelware, die Substanzen bis auf wenige Ausnahmen noch in sehr frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung und stehen die Biotechunternehmen unter hohem Konsolidierungsdruck. Von daher nährt sich die Konnotation der Biotechindustrie als Innovationsmotor und hoch-innovative Organisationsform zur kommerziellen Aneignung und Nutzung der neuen wissensbasierten Hochtechnologie weniger aus konkreten Innovationserfolgen als aus hoch-riskanten Potentialabschätzungen. Vor allem aber wird die allzu euphemistische Bewertung der Innovationskraft der Biotechunternehmen durch eine allzu negative Sichtweise auf die Innovationspotentiale der etablierten Anwender der Old Economy gestützt und gefördert.

Die Negativfolie für die Innovationskraft der Biotechunternehmen ist der seit Jahren rückläufige Output der Pharmaforschung in den traditionellen Großunternehmen: Es sind zu wenig neue Wirkstoffe in der Pipeline (gegenwärtig 0,5 Produkte pro Jahr), zu wenig jedenfalls, um die Wachstumserwartungen von ca. 10 % im Jahr - was der Neueinführung von fünf Produkten im Jahr entspricht - erzielen zu können. Es sind aber nicht nur zu wenig neue Produkte in der Pipeline, sondern für ihre Suche und Entwicklung müssen die Pharmafirmen immer größere Summen und Zeit investieren. Lagen die Kosten für die Forschung und Entwicklung eines neuen Medikaments Mitte der siebziger Jahre noch bei 54 Mio. \$, waren sie Mitte der achtziger Jahre auf 230 Mio. \$ und Mitte der neunziger Jahre bereits auf 500 Mio. \$ gestiegen. Aktuell liegen die Forschungs- und Entwicklungskosten bei etwa 800 Mio. \$ mit weiterhin steigender Tendenz. Ein Grund für diese gewaltigen Kostensteigerungen ist in der beständigen Methodenerneuerung zu suchen, die erhebliche Technisierungsschritte, eine

Informatisierung von Verfahren und Abläufen sowie teure Geräte, aufwendige Apparaturen und immer komplexer werdende Softwareapplikationen einschließt. Ein anderer Grund liegt in der überproportionalen Steigerung der Aufwendungen für die klinische Forschung, die mit Abstand teuerste Phase des pharmazeutischen Forschungs- und Entwicklungsprozesses. Und schließlich hat sich die Entwicklungszeit für Medikamente, die in den sechziger Jahren noch bei acht Jahren lag, mittlerweile auf 12 bis 15 Jahre verlängert.

Die beständig steigenden Aufwände amortisieren sich nur dann, wenn das Produkt weltweit vermarktet wird. Diese Tatsache hat den Trend zu großen Firmenfusionen im Pharmasektor wesentlich verstärkt. Gegenwärtig wird der Pharmamarkt von den 10 größten Pharmaunternehmen dominiert, die auf sich rund 46 % des weltweiten Umsatzes verbuchen können. Ohne Zweifel bringen diese Firmenfusionen Vorteile mit sich. Hierdurch werden enorme Kosteneinsparungen erzielt und kann kritische Masse in Forschungsgebieten generiert werden, in denen man vorher keine kritische Masse hatte. Ob aber auf diesem Weg indes eine relevante Steigerung der Forschungsproduktivität gelingt, ist ein auch unter Brancheninsidern heftig umstrittenes Thema. Der Blick auf die Forschungs- und Entwicklungspipelines vor bzw. nach einem Merger verrät in diesem Punkt keinen nennenswerten Mehrwert. In jedem Fall hat die Akquisitions- und Fusionswelle der vergangenen Jahre die Marktmacht der führenden Konzerne in der bislang vergleichsweise gering konzentrierten Pharmaindustrie nachhaltig gestärkt (vgl. Dolata 2003:71), und ist zugleich mit einer beispiellosen Steigerung des Unternehmenswerts der Branche verbunden. Dies hat aber wenig daran zu ändern vermocht, dass die großen Pharmafirmen mehr denn je vom Markterfolg einiger weniger Medikamente mit hohem Umsatzpotential abhängig sind. Diese sogenannten Blockbuster, d.h. Medikamente mit einem Umsatzpotential von etwa 500 Mio. \$ im Jahr, dürften in den kommenden Jahren aufgrund des Auslaufens der Patentschutzzeiten zunehmend durch Generika Produkte verdrängt werden.

Angesichts dieser Konstellation wundert es nicht, dass 0,5 neue Produkte pro Jahr allenthalben als Ausdruck einer innovativen Schwäche der etablierten Pharmaindustrie angesehen werden. Die Ursachen für diesen Niedergang werden in erster Linie in der in-

novationsaversen Organisation des Forschungs- und Entwicklungsprozesses großbetrieblicher Prägung verortet: Zu groß, zu bürokratisch-träge, zu wenig flexibel, zu wenig produktiv, zu wenig Spirit, so oder ähnlich lautet die Diagnose (vgl. Drews 1998). Dies alles, mehr aber noch, dass die Pharmaindustrie sich schwer tue, den Paradigmenwechsel von der Chemie zur Molekularbiologie zu vollziehen, lasse die traditionellen Akteure vor allem immer stärker an Forschungs kompetenz und strategischer Bedeutung im pharmazeutischen Innovationsprozess zugunsten des neuen Unternehmenstyps einbüßen. Durch die Biotechunternehmen ist es nun zu einer beträchtlichen Ausdehnung und Zunahme biotechnologischer Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten gekommen. Relevant ist aber nicht allein die Tatsache, dass neue Akteure, Handlungskontexte und Verhandlungssysteme den Prozess der Generierung von pharmazeutischen Innovationen durchdringen. Folgenreich ist vor allem, dass die Aneignung und Nutzung der Biotechnologie im strategischen Kalkül der großen Pharmakonzerne mittlerweile eine zentrale Rolle einnimmt und sie verstärkt aktiv selbst an der wissenschaftlich-technologischen Entwicklung der Biotechnologie teilnehmen. Hiermit gewinnen neue Handlungsparameter an Bedeutung und verbindet sich ein erheblicher Um- und Aufbau der eigenen Innovationspotentiale, dem wir im Folgenden auf verschiedenen Ebenen des Innovationsprozesses genauer nachgehen wollen.

Zu beobachten ist in den etablierten Großunternehmen eine Erneuerung des Innovationsprozesses, der sowohl die Verfahrens- als auch die Produktebene betrifft und maßgeblich durch die Biotechnologie und Gentechnik inspiriert ist (5.2, 5.3). Diese technologische Umstellung korrespondiert mit neuen Organisationsformen des Innovationsprozesses innerhalb wie zwischen den Forschungs- und Entwicklungsfunktionen der großen Pharmafirmen. Durchgängig lässt sich hier ein Wandel sowohl in Ablauf und Steuerung als auch ein Trend zur umfassenden Restrukturierung von Aufbauorganisation und Arbeitsteilung identifizieren. Mehr noch: Die Pharmaunternehmen sind verstärkt auf dem Weg, nicht nur die technologischen, sondern in Teilen auch Elemente der Arbeits- und Forschungskultur von Biotech zu adaptieren. Die organisatorischen Formen der Wissensproduktion bzw. die Spezifika der Arbeits- und Betriebsorganisation der Biotechfirmen - vielfach als überschaubar, flexibel, kommunikativ, kooperativ und wissenschaftsnah gekennzeichnet - müssen sich deshalb bei

der Generierung von Innovationen nicht notwendigerweise als die überlegenen erweisen (vgl. Murray/Worren 2001). Anders formuliert: Die schematische Entgegensetzung von innovationsförderlicher kleinbetrieblich und innovationsaverser großbetrieblich organisierter Forschung ist unterkomplex. Stattdessen fördert die empirische Betrachtung zutage, dass gerade die großen Pharmaunternehmen ihre bisher bewährten Pfade der Organisationsentwicklung und Formen des internen Wissenstransfers verlassen haben (5.4).

Aufgrund dieser technisch wie organisatorisch gestützten Veränderungsdynamik, scheint es uns - so viel sei resümierend vorausgeschickt - überzogen, in den Biotechunternehmen die neue Leitinstanz für die Inhalte, Verfahren und Formen der Produktion von Innovationen sehen zu wollen. Denn die traditionelle Pharmaindustrie wird im Rahmen des Erneuerungsprozesses der pharmazeutischen Innovationsaktivitäten nicht primär delegitimiert oder ausgeschaltet. Unsere Befunde zeigen, dass es der traditionellen Pharmaindustrie gelungen ist, sich die Biotechnologie anzueignen und sich auf dieser Basis die Option zu sichern, auf mehr Wissen und damit auch auf neue profitable Formen seiner Anwendung zugreifen zu können. Vor dem Hintergrund dieser Entwicklung ist die in den letzten Jahren geäußerte Kritik an der Innovationsleistung der Pharmafirmen zurückhaltend zu beurteilen und vor allem differenziert zu betrachten.

Zum einen lässt die Biotechnologie etablierte Forschungsmethoden wie die chemische Synthese oder Screening-Verfahren nicht einfach verschwinden, sondern ergänzt und erweitert sie. Von daher ist der Wandel in der Pharmaforschung vor allem durch die Integration und Verknüpfung neuer biotechnologischer Methoden und Verfahren mit den konventionellen gekennzeichnet. Insofern bestätigen unsere Befunde die Untersuchungsergebnisse von Dolata (1996; 2000; 2003) oder auch Zeller (2001), die erheblich dazu beigetragen haben, das Bild der innovationsaversen Industrieforschung großbetrieblicher Prägung zu korrigieren. Allerdings bedarf dieses Bild im Hinblick auf stofflich-technologische, vor allem aber auch im Hinblick auf organisatorische Entwicklungen in den Großunternehmen wie zwischen Großunternehmen und Biotechfirmen der Präzisierung.

Zum anderen kann die Biotechnologie sowohl von den neuen wie von den traditionellen Akteuren nur unter Einsatz hoher Eigenleistungen als Innovationsgrundlage genutzt werden. Dies wird nicht zuletzt daran erkennbar, dass die biotechnologische Wissensgenerierung bislang noch zu keinen durchgreifenden Veränderungen der Produkt- und Marktstrukturen geführt hat. Zwar sind vielfach produktbezogene inkrementelle Verbesserungsinnovationen zu verzeichnen. Aber tatsächlich liegt der Marktanteil gentechnisch hergestellter Pharmazeutika noch immer auf einem relativ niedrigen Niveau und sind radikale Produktinnovationen im Sinne der Verbindung von grundlegend neuen Herstellungsverfahren, stofflichen Eigenheiten und vor allem Wirkmechanismen - wofür etwa die bislang noch in den Kinderschuhen steckende Gentherapie ein Beispiel wäre - noch nicht im Markt. Letztlich ist der bis dato beobachtbare Wandel des Marktgeschehens vor allem darauf zurückzuführen, dass die Pharmaunternehmen in den 1990er Jahren ihre Portfolios bereinigt und sich von wenig einträglichen Medikationen und Geschäftsfeldern verabschiedet haben.⁶⁷ Durch die Bank konzentrieren sich die großen Pharmaunternehmen auf hoch rentable Gesundheitsbedürfnisse einer zahlungskräftigen alternden Bevölkerung in den reichen OECD-Staaten. Hierdurch ist die Anzahl derjenigen Indikationen, an denen die Pharmaindustrie arbeitet, gesunken, und steigt die Konkurrenz der Pharmaunternehmen in den einzelnen als gewinnträchtig angesehenen Indikationen (Herz-, Kreislauf-, Krebs-, Demenzerkrankungen). Die Konjunktur von Lifestyle-Präparaten, seien sie gegen Fettleibigkeit, seien sie gegen Potenzprobleme, hat diese Tendenz noch verstärkt. Eine Konsequenz dieser Entwicklung ist, dass sich die Innovationsziele, bzw. die Märkte, welche die Branche als relevant ansieht, vermindert haben. Eine andere gesellschaftlich bedeutsame Konsequenz ist, dass dringlichen therapeutischen Bedürfnissen sowohl von der Pharma- als auch von der Biotechindustrie immer weniger in Gestalt von Produktinnovationen entsprochen wird.

⁶⁷ Besonders betroffen sind von diesem Trend einerseits Krankheiten wie Malaria. Zwar sind weite Teile der Weltbevölkerung davon betroffen (an Malaria sterben in Afrika jährlich in etwa ebenso viele Menschen wie an der Immunschwächekrankheit AIDS), doch sind diese als nicht zahlungskräftig genug eingestuft, um einen Zukunftsmarkt für die Pharmaunternehmen darzustellen. Andererseits hat dies Konsequenzen für Krankheiten, von denen nur infinitesimal kleine Teile der Gesellschaft betroffen sind. Damit an diesen seltenen Krankheiten überhaupt noch geforscht wird, sind für die Forschung und Entwicklung dieser sog. Orphan Drugs staatliche Anreize für Unternehmen entwickelt worden. In den USA etwa ist seit 1983 der „Orphan Drug Act“ in Kraft, in Japan gibt es äquivalente Regelungen seit 1993. In Europa, das dieser Entwicklung lange Zeit hinterher hinkte, gilt eine diesbezügliche Verordnung seit Anfang 2000.

Damit stellt sich das Problem, dass sich der Wandel, den wir für die bisherigen wissenschaftlich-technologischen und organisatorischen Strukturen der traditionellen Pharmaforschung behaupten, auf der Produktebene bislang (noch) nicht oder allenfalls punktuell in so genannten radikalen Produktinnovationen ausdrückt. Genau dies ist in der gängigen Betrachtungsweise der Innovationsforschung aber nicht nur ein ganz entscheidendes Kriterium für eine einigermaßen verlässliche Feststellung der Qualität von Innovationsfähigkeit und Innovationskraft der industriellen Akteure, sondern auch von den betriebs- und arbeitsorganisatorischen Erzeugungsbedingungen von Innovationen.⁶⁸ Nach wie vor dominiert in diesem Zusammenhang die Vorstellung, dass radikale (Produkt)Innovationen gleichzusetzen sind mit der Erschließung neuer Märkte und dass sie auf dem Einsatz gänzlich neuer Stoffe und Verfahren beruhen. Hingegen werden inkrementelle Innovationen als schrittweise Verbesserungen im Rahmen bestehender Technologien, Produkt- und Produktionsprogramme gefasst.

Indes entziehen sich sowohl die marktlichen wie die stofflichen Eigenheiten des Untersuchungsfeldes der Pharmazeutischen Industrie einer solchen Auffassung von Innovation sowie der damit verbundenen Analyseperspektive des Innovationsgeschehens. Wie bereits angedeutet, innoviert die Pharmaindustrie (wie im übrigen auch die Biotechunternehmen) im Schwerpunkt für bestehende Märkte/Indikationen. Sie stützt sich dabei auch weiterhin vorwiegend auf chemisch synthetisierte und nur in begrenztem Umfang auf „alternative“ gentechnisch erzeugte, biologische Substanzen. Gleichwohl können beide Produkt- bzw. (Wirk-)Stoffklassen sowohl grundlegend neue wie auch lediglich verbesserte Anwendungen erschließen. Von daher gibt der Neuheitsgrad des Stoffs (bzw. die Art und Weise seiner Gewinnung) im Fall der Pharmazeutischen Industrie keinen verlässlichen Bezugspunkt dafür ab, radikale und inkrementelle Produktinnovationen auseinander zu halten. Aber auch technologisch gestützte Prozess- und Verfahrensinnovation und damit der andere zentrale

68 Radikale Produktinnovationen gelten als ein Ereignis, bei dem ein neu entdeckter Stoff oder ein neu entwickeltes Verfahren erstmals in industrieller Produktion angewendet und für das neue Produkt ein neuer Markt geschaffen wurde. Sie schließen die Fähigkeit ein, Erzeugnisprogramme substantiell zu verändern oder völlig neue bzw. gravierend veränderte Produkte im Bereich der Hochtechnologien (Medizintechnik, Halbleiter, Telekommunikation) zu entwickeln. Inkrementelle Innovationen beruhen hingegen auf kleinschrittigen Verbesserungen innerhalb existierender Erzeugnisprogramme oder Prozesse, die vor allem im Maschinenbau, in der Elektro- und Automobilindustrie von Bedeutung sind.

Bezugspunkt der Innovationsforschung sind als Analysekategorie in der Pharmaindustrie mit Vorsicht zu benutzen. Denn hinter technologischen Neuerungen, die vielfach von Zulieferunternehmen aus der Biotechindustrie entwickelt und von der Pharmaindustrie „adoptiert“ werden, verbirgt sich weit mehr als eine im gängigen Sinne greifbare, vor allem aber durchgängig neuentwickelte Hardware. Im pharmazeutischen Innovationsprozess finden eine Fülle hochspezialisierter Instrumentenkits, Methoden, Verfahren sowie daran orientierter Denk- und Forschungsansätze Anwendung, deren Neuheitsgrad teils radikaler, teils gradueller Art ist. Und schließlich ist nicht zu vergessen, dass viele dieser Technologien auf der Verwendung von Zellen im Labor ebenso wie auf der Instrumentalisierung ganzer Organismen wie z.B. Mäusen beruhen (vgl. Knorr Cetina 2002: 211 ff.).

Wir gehen davon aus, dass sich in der Pharmaindustrie auf den verschiedenen Ebenen des Innovationsgeschehens nur eine lose Verbindung von inkrementellen oder radikalen Innovationsaktivitäten zeigt. Hieraus folgt, dass der gängige Referenzrahmen zur Bestimmung von Innovationen sowohl auf der Ebene des wissenschaftlich, methodischen und technologischen Erzeugungskontexts als auch auf der Ebene des Produkts mit einigen Modifikationen zu versehen ist. Gerade weil sich die Entwicklung wissenschaftlich-technischer Neuerungen in der Pharmaindustrie im Zusammenspiel gänzlich neuer, (beständig weiter entwickelter) traditioneller Methoden, Verfahren und Wirkstoffe sowie in äußerst langfristigen Zyklen von mehr als 12 bis 15 Jahren abspielt, gilt unser vorrangiges Interesse nicht der in aller Regel ohnehin erst ex post möglichen Identifikation von revolutionären Produktentwicklungen. Es geht viel mehr darum, die durch die Aneignung und Nutzung der Biotechnologie ausgelösten Veränderungen für das Innovationsgeschehen der großen Pharmaindustrie zu identifizieren.

Bevor wir zur Darstellung unserer Untersuchungsergebnisse übergehen, sollte nicht unerwähnt bleiben, dass der Prozess der Restrukturierung sich auf Pharmafirmen beschränkt, die eine offensive, primär auf die Findung von innovativen Produkten mit hohem Patientennutzen ausgerichtete Forschungsstrategie verfolgen.⁶⁹ Dies trifft in be-

⁶⁹ Vollkommen anders stellt sich die Situation hingegen für die mittelständische pharmazeutische Industrie dar, die in Deutschland etwa 1000 Arzneimittelhersteller umfasst. Diese Unternehmen entwickeln und

sonderer - durch ein vergleichsweise hohes Maß an Forschungskapazitäten wie außerordentliche Marktmacht bestimmter - Weise auf Mega Player wie etwa Pfizer, GlaxoSmithKline und Novartis zu. Aber ohne Zweifel sind zu den innovierenden Pharmafirmen auch die im Fokus unserer Untersuchung stehenden deutschen Großunternehmen zu zählen, die sich gegenwärtig auf Rang 17 bis 20 im weltweiten Pharma-Ranking finden.⁷⁰ Diese Unternehmen gehören zu den forschenden Arzneimittelherstellern, die in Deutschland insgesamt 85.100 Beschäftigte haben, davon allein 14.500 in der Forschung und Entwicklung. Bei 23,6 Mrd. Umsatz und 1,32 Mrd. Investitionen haben sie im Jahr 2003 17 neue Wirkstoffe auf den Markt gebracht. Dies entspricht neun Prozent des Umsatzanteils (vgl. VFA 2004). Um die Rolle der Biotechnologie im Innovationsprozess der großen Pharmaunternehmen angemessen in den Blick zu bekommen und zu erklärungskräftigen Antworten auf die Frage nach der Innovationskraft der traditionellen Akteure zu gelangen, wollen wir nach einem kurzen historischen Rückblick (5.1.) erläutern:

- Worin die Pharmaindustrie das Innovationspotential der Biotechnologie sieht, was sie an eigener biotechnologischer Kompetenz aufbaut und welche Implikationen sich hieraus für die Fähigkeiten und Möglichkeiten zur Produktinnovation ergeben. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf der Frage nach dem Verhältnis von Umbruch und Kontinuität und damit einhergehenden Veränderungen in Ansatz, Verfahrensweise, Methoden und Stofflichkeit der Pharmaforschung liegen (vgl. Kapitel 5.2, 5.3).
- Welche neuen Formen der internen Organisation und Steuerung des Innovationsprozesses sich mit dem Technologiewandel verbinden (vgl. Kapitel 5.4).

Im Fokus dieser empirischen Analyse stehen die Forschungs- und Entwicklungsabteilungen (ohne die klinische Prüfung) der Pharmafirmen und damit die Prozesse, die das wissenschaftlich-technologisch notwendige Know-how für die Realisierung von markt-

vertreiben Standardpräparate. In der Forschung, d.h. in der Ideenfindung und Formatierung von neuartigen Produkten sind sie kaum oder allenfalls punktuell aktiv. Bislang haben diese Firmen im Geschäft mit der Arznei vor allem durch den Verkauf sog. Nachahmerprodukte bestehen können. Angesichts ihres geringen Forschungspotentials drohen sie angesichts der biotechnologischen Wissens- und Innovationsdynamik allerdings hoffnungslos ins Hintertreffen zu geraten. Deswegen könnte gerade für diese Unternehmen eine vielversprechende Anpassungsperspektive darin liegen, verstärkt die Forschungsleistungen der Biotechunternehmen zu nutzen. Indes spricht bislang wenig dafür, dass die Unternehmen diese Option ins Auge fassen, geschweige denn bereits in nennenswertem Umfang nutzen.

⁷⁰ Zusätzlich hierzu haben wir den deutschen Forschungsstandort eines Unternehmens in unserem Sample, das zu den Top Ten im weltweiten Pharmaranking gehört.

relevanten Produktinnovationen erzeugen. Die Produktionsseite des pharmazeutischen Innovationsprozesses bleibt entsprechend der Untersuchungsfragestellung hingegen weitgehend ausgeblendet. Zu betonen ist: Unsere Darstellung der empirischen Erkenntnisse zielt nicht auf einen Vergleich der Unternehmen oder unternehmensspezifischer Besonderheiten. Diese sind im Hinblick auf Indikationen, Forschungsschwerpunkte, (finanzielle) Ressourcen und nicht zuletzt im Hinblick auf den Zeitpunkt des Einstieges in die Biotechnologie fraglos gegeben. Alles in allem indizieren unsere Befunde für die Technologie- wie die Organisationsentwicklung aber im wesentlichen ähnliche Problemlösungen und Veränderungsdynamiken. Von daher konzentrieren wir uns darauf, die allgemeinen bzw. gemeinsamen Tendenzen und Merkmalsausprägungen der Erneuerung des Innovationsprozesses zu identifizieren.

5.1 Rückblick

Die großen Pharmaunternehmen waren zu Beginn der achtziger Jahre nicht in der Lage, die Forschungsergebnisse der Biowissenschaften zur kommerziellen Reife und Nutzung zu führen. Entgegen einer weit verbreiteten Auffassung gilt dies gleichermaßen für die US-amerikanische wie die deutsche pharmazeutische Industrie. Zwar unternahmen die Forschungsabteilungen von Eli Lilly oder auch Kabi große Anstrengungen, technologische Alternativen zur Herstellung von Insulin oder Wachstumshormonen zu entwickeln. Dennoch erwies sich ihr herkömmliches Methodenset dafür als ungeeignet. Die gentechnische Herstellung von Proteinen, die bis dahin schwierig oder unmöglich war, war allein und insbesondere ein Innovationserfolg der US-amerikanischen Biotechnologiefirmen, die etwa Human Insulin (1982/Genentech), Menschliches Wachstumshormon (1985/Genentech), Alpha Interferon (1986/Biogen) und Hepatitis B Vaccine (1986/Chiron) zur Marktreife entwickelten.

Die Biotech hat sich, auch in den USA, nicht in den Pharmafirmen entwickelt, sondern hat sich völlig neu entwickelt. Das wird in diesen Studien völlig übersehen, ich bin darüber immer völlig platt. Als wäre die Biotechnologie ein Produkt der pharmazeutischen Industrie, das ist lächerlich. Eine Amgen oder Genentech hat sich doch nicht in einer Pfizer oder Merck entwickelt. Das sind Garagenfirmen mit völlig neuen Ideen und

einem ganz neuen Umfeld gewesen. Das ist in einer gesellschaftlichen Struktur geboren worden, die das zugelassen hat, die dem Neuen gegenüber offen war. (TB/4)

Für die biotechnologische Abstinenz der großen Pharmaunternehmen lassen sich vor allem zwei Gründe anführen: *Erstens* verfügten die Pharmaunternehmen nicht über die erforderliche Wissens- und Kompetenzbasis für die kommerzielle Ausreifung der Biotechnologie. Ihre Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten basierten auf den Erklärungs-, Methoden- und Wirkstoffansätzen der analytischen und synthetischen Chemie. In der chemischen Betrachtungsweise stellt Krankheit letztlich ein chemisches Ungleichgewicht im Körper dar, das mit chemischen Molekülvariationen ausgeglichen bzw. normalisiert werden soll. Hingegen verbindet sich mit der Biotechnologie ein auf Informationsstörungen (Verluste, Verstärkungen oder Verfälschungen) der Gene, ein auf den molekularen Ursachen beruhendes Verständnis von Krankheit und ein Behandlungsansatz, der idealer Weise darin besteht, fehlende Informationen zu ersetzen oder falsche Informationen zu korrigieren. (Dies kann etwa auf der Ebene der vom Genom spezifizierten Proteine stattfinden.). Anders als bei vorgängigen Technologieschüben mit großem Erfolg praktiziert (z.B. Screening Methoden), war die Biotechnologie kein neues Verfahren, das sich in den chemischen Entwicklungspfad der Arzneimittelforschung kurzfristig einfügen ließ (vgl. Wörter 2001). Zumal sie auf gänzlich anderen wissenschaftlichen Grundlagen aufbaute (Immunologie und Molekularbiologie), verlangte die Aneignung und Nutzung der Biotechnologie von den chemiegetriebenen Pharmaunternehmen einen tiefgehenden Bruch mit ihrer bisherigen Forschungs- und Arbeitstradition.

Zweitens und damit eng zusammenhängend sah die Pharmaindustrie für einen solchen Traditionsbruch anfänglich überhaupt keine Veranlassung. Im weichen Bett großer kommerzieller Erfolge gebettet und von der chemischen „Weltanschauung“ durchdrungen, fehlte es an Interesse und Akzeptanz des molekularen Ansatzes, dominierten Bedenken, Ignoranz und bauten die Auguren der Pharmaindustrie vorerst noch auf Kontinuitäten.

Big Pharma war zu borniert, neue Methoden einzuführen, vor allen Dingen in großem Umfang einzuführen. Ich kenne es bei Hoechst, die haben eine zentrale Forschung, die zehn Jahre nichts produziert hat, sondern nur Cashburn gemacht. Warum? Weil die

Leute etabliert waren, weil die Leute 50 bis 60 Jahre alt waren und sich einfach gegenseitig verwaltet haben. (V/2)

Dass sich mit der Biotechnologie Innovationspotentiale würden erschließen lassen können, schien den Akteuren in den Pharmaunternehmen zum damaligen Zeitpunkt nicht einmal bedenkenswert:

Wenn sie Anfang der 80er Jahre - nachdem Genentech, Chiron usw. gegründet waren - zu Bayer, Hoechst und BASF gesagt haben, das ist eine Zukunftsoption, sind sie nicht ernst genommen worden. (R/1)

Ich könnte jetzt den Forschungsvorstand von Hoechst zitieren, der noch Mitte der 80er Jahre ungefähr gesagt hat, das wird völlig bedeutungslos sein. Das sind absurde Fehleinschätzungen, die nicht nur in den Köpfen der Vorstände waren, sondern sich bis runter ins Mittlere Management bewegt haben. (TB/3)

Obwohl im Kontext der großbetrieblichen Industrieforschung kein Staat mit der Biotechnologie zu machen war, hatte sich die Hoechst AG Anfang der achtziger Jahre immerhin zur Errichtung einer Produktionsanlage für die Herstellung gentechnisch erzeugten Insulins entschließen können. Gegen dieses Vorhaben erhob sich allerdings umgehend ein heftiger öffentlicher Proteststurm, der von Teilen der rot-grünen Landesregierung gebilligt, teilweise sogar aktiv unterstützt wurde (allzu gern verweisen die Gesprächspartner in diesem Zusammenhang auf die vermeintliche oder tatsächliche Gegnerschaft des heutigen Außenministers Joschka Fischer). Die fehlende gesellschaftliche Akzeptanz erschwerte eine adäquate betriebliche Anpassung, zumal in einer Situation, in der eine Vielzahl von Akteuren innerhalb der Unternehmen eine auf Abwehr und Bestandswahrung ausgerichtete Haltung an den Tag legten (vgl. Barben/Abels 2000). Mit unterschiedlichen Akzentuierungen stützten sich die externen und internen Bedenkenträger wechselseitig und beeinflussten so maßgeblich den weiteren, retardierenden Verlauf des betrieblichen Modernisierungsprozesses. Am Ende blieb eine Investitionsruine übrig, die sowohl Ausdruck des gesellschaftlichen Widerstands gegen biotechnologische Forschungs- und Produktionsaktivitäten als auch des betrieblichen Festhaltens an den alten Strukturen war.

Ich habe die Diskussion bei Hoechst miterlebt, ich war damals schon ein bisschen in der Öffentlichkeitsarbeit, habe Vorträge an den Schulen gehalten usw. Ich habe mich damals mit meinen Freunden über die Straße angebrüllt, nachdem wir abends ein Bier trinken waren, weil die gesagt haben, was machst du da für schreckliche Sachen - Gentechnik? Das war einfach eine Gesellschaft, die das nicht wollte. Umso schwieriger war es auch, das in den großen Pharmaunternehmen durchzusetzen. Die Leute, die die Entscheidungen getroffen haben, haben selbstverständlich gesagt, wieso tue ich mir das hier an? Ich lasse mich in irgendwelchen Dorfschulen oder bei Veranstaltungen beschimpfen, dann gehe ich doch in die USA, wo die Leute hurra sagen. Deshalb muss man einfach sagen, es ist zu der Zeit in Deutschland von der Gesellschaft nicht gewollt worden. Deswegen können sie auch nicht erwarten, dass eine Pharmafirma dagegen angeht und umsetzt. Der Druck gegen das zarte Pflänzchen Biotechnologie war von innen und außen da, darum konnte das schlicht und ergreifend nichts werden.“ (V/1)

Zu Beginn der neunziger Jahre begann sich nicht nur die gesellschaftliche, sondern auch die Haltung der Pharmaunternehmen zur roten Biotechnologie im positiven Sinne zu wandeln. Die Pharmaunternehmen setzten - organisatorisch und mental - zur technologischen Aufholjagd an. Die wachsende kommerzielle Bedeutung der Biotechnologie, die verhältnismäßig schnelle Generierung ihrer ersten Produktgeneration mit offensichtlich hohem therapeutischen und marktlichen Wert, erhebliche wissenschaftliche Anstrengungen etwa in Gestalt des HGP (Human Genome Projekt), vor allem aber die Austrocknung der Pipelines (die Anzahl der weltweiten Neuzulassungen sank von 63 Medikamenten 1987 auf 38 Medikamente 1991) ließen biotechnologische Neuerungen zur Sicherung und Steigerung der Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit immer dringlicher erscheinen. Die Pharmaindustrie begann verstärkt und in ganz unterschiedlichen Formen (Kooperation, Kauf von Biotechfirmen, Know-how-Transfer mit den Universitäten, vgl. Kapitel 6.) biotechnologisches Wissen zu internalisieren, mit bemerkenswerten Implikationen für die Forschungs- und Innovationspraxis der traditionellen Pharma-Riesen.

5.2 Die Integration der Biotechnologie in die Forschung

Mit dem Gentechnikgesetz von 1993 änderte sich nicht nur der legislative Rahmen für biotechnologische Entwicklungen in Deutschland. Zugleich markiert das Gesetz den

Abschluss einer gesellschaftlichen Debatte, die vor allem die Risiken der neuen Technologie ins Auge gefasst hatte. Wie wir in Kapitel 2.1 zeigen konnten, wandelte sich die Rolle des Staats von der eines „hierarchisch-kontrollierenden“ zu einem „interaktiven“ Souverän (Simonis 1995). Nicht mehr unbeabsichtigte Nebenfolgen bestimmten die Diskurse, sondern wirtschaftliche Leistungsfähigkeit. Vor diesem Hintergrund erstaunt es wenig, dass die großen Pharmafirmen in den vergangenen 15 Jahren den Einstieg in die Gentechnologie, die kombinatorische Chemie, in neue Formen des Screening (mit hohen Durchsätzen) sowie die funktionelle Genomik und Proteomic vollzogen haben. Gerade in den letzten Jahren hat sich der Prozess der Etablierung und Nutzung der Biotechnologie noch weiter beschleunigt. Unter Einsatz erheblicher Investitionsmittel wird heute in allen Unternehmen und an vielen Fronten mit biotechnologischen Werkzeugen an essentiellen Produktinnovationen gearbeitet. Ziel der Pharmafirmen ist es, einen Forschungs- und Entwicklungsprozess zu etablieren, der effektiver, chancenreicher und schneller im Hinblick auf die Realisation von Produktinnovationen ist. Die Unternehmen sind dabei vor allem mit folgenden Anforderungen konfrontiert: Die Generierung von Produktinnovationen erfordert nicht nur einen hohen, sondern einen qualitativ immer anspruchsvoller werdenden Innovationsaufwand. Die Unternehmen müssen kontinuierlich den Zufluss von relevantem Wissen bzw. den erforderlichen Technologien sicherstellen und im Sinne der Optimierung ihrer eigenen Prozesse beherrschen. Angezeigt ist sowohl eine Stärkung der Eigenforschung wie Kooperationen mit unterschiedlichen Akteuren, seien es Biotechunternehmen, seien es Forschende aus dem Wissenschaftssystem. Aufgrund des derzeit zugänglichen Stands der Wissenschafts- und Technologieentwicklung agieren sie unter einem Maximum sowohl an Komplexität wie Unsicherheit. Die Reduktion dieser unkalkulierbaren Entwicklungen wird von den Unternehmen aktiv betrieben - ohne dass sie freilich, dies belegen unsere Ergebnisse, komplett aufgehoben werden können. Und vielfach werden sie zwar abgefangen, setzen aber zugleich der Verfolgung von Innovationen Grenzen.⁷¹

Besonderes Augenmerk kommt aus Sicht aller Beteiligten einer qualitativen Optimierung des Forschungs- und Entwicklungsprozesses auf Basis der neuen Verfahren zu, vor

⁷¹ Diese Situation wird von Rammert (1988; 1997) als Innovationsdilemma bezeichnet.

allem im Hinblick auf eine Verbesserung der Ausbeuteraten. Die Pharmaforschung ist in der Lage, eine Vielzahl von Substanzen zu generieren. Aber nur eine einzige von 5.000-10.000 anfänglich untersuchten Substanzen gelangt am Ende als Arzneimittel zum Patienten. Alle anderen untersuchten Wirkstoffe erreichen den klinischen Test erst gar nicht, oder - was unter Kostengesichtspunkten der worst case ist - scheitern in den klinischen Tests insbesondere der Phasen II und III aufgrund mangelnder Wirksamkeit. Insofern geht es nicht allein darum, die Pipeline mit Wirkstoffen aufzufüllen, die Verbesserungen in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil beinhalten. Vielmehr sollen diese Wirkstoffe zugleich eine höhere Trefferwahrscheinlichkeit aufweisen und damit die Entwicklungskosten reduziert werden.

Schließlich gewinnt der Faktor Zeit enorm an Bedeutung im Innovationsprozess. Bestrebungen, auf Basis der neuen Verfahren die mit 12 bis 15 Jahren enorm langen Entwicklungs- und Durchlaufzeitzeiten von Medikamenten zu reduzieren, erstrecken sich mehr und mehr auf die gesamte Innovationskette. Kürzere Entwicklungszeiten sind nicht nur unter Kosten-, sondern auch unter Marktaspekten von hohem Interesse. Denn gerade weil die Unternehmen sich in immer weniger Indikationen engagieren bzw. ihre Aktivitäten auf ganz bestimmte Indikationen fokussieren, wird der Pharmamarkt immer wettbewerbsintensiver und time-to-market sein Taktgeber (vgl. Menz et al. 1999; Kädtler 2004).

Mit dem Einzug der Biotechnologie haben sich der Forschungsansatz, das Methoden- und Verfahrensinstrumentarium sowie die Forschungsphilosophie der Pharmafirmen stark verändert. Es ist ihnen - sukzessive und in vielen kleinen Schritten und Entscheidungen - gelungen, ihre chemisch basierte Wissensbasis auf molekularbiologische Beine zu stellen, das heißt, Wissensfortschritte über Struktur, Funktion und Interdependenz der Gene für industrielle Innovationsprozesse nutzbar zu machen. Entgegen einer weit verbreiteten Auffassung indiziert die molekularbiologische Profilbildung jedoch nicht den generellen Bedeutungsverlust der Chemie oder - weiter formuliert - die radikale Ablösung eines alten durch ein neues technologisches Paradigma (vgl. Gambarella 1995: 162).

Dass die interne Expertise in der Pharmaindustrie im Schwerpunkt die Chemie und die Pharmakologie ist, dass sie weniger biologisch orientiert ist, würde ich so überhaupt nicht unterschreiben. Ein Pharmaunternehmen, das das heute noch sagt, dessen Aktien würde ich nicht mehr kaufen. (R/4)

Eine solche Diagnose missversteht nicht nur die vielfach stofflich begründeten Zusammenhänge von biologischer und chemischer Erkenntnisproduktion. Sie provoziert auch den zentralen Irrtum, dass die Biotechnologie eine das bisherige Wissen und die Kompetenzbasis der pharmazeutischen Industrie komplett zerstörende Innovation ist, die sich inkompatibel und inkommensurabel mit der alten Technik erweist, und deren Durchsetzung deshalb die Abkehr vom traditionellen chemisch geprägten Entwicklungspfad einschließt. Hingegen bestätigen unsere empirischen Befunde die Einschätzung (vgl. Dolata 2003), dass die Innovation des pharmazeutischen Innovationsprozesses geprägt ist durch die enge Verknüpfung und Rekombination von grundlegend neuen biotechnologischen und beständig weiterentwickelten alten chemischen Forschungs- und Entwicklungswerkzeugen wie auch der Wirkstoffsubstanzen selbst.

In der Vergangenheit war die Wirkstofffindung mehr oder weniger ein Trial-and-Error-Unternehmen, und die molekulare Biologie hat das auf eine rationellere Basis gesetzt. Aber es ist keineswegs so, dass dadurch der Einfluss und die Bedeutung der Chemie als der zweite oder andere große Pfeiler unserer Arbeiten geringer geworden ist. Im Gegenteil, im Augenblick sieht es sogar so aus, als wenn die meisten Unternehmen das Verhältnis Biologie - Chemie etwa eins zu eins sehen. (U/29)

Wir haben keine stichhaltigen Anhaltspunkte dafür finden können, dass diese Interdependenz vielleicht als Übergangsphänomen einer noch unvollständigen oder gebremsten Modernisierungsdynamik („periods of mismatch“ vgl. Freeman 1994; Dosi 1988) zu interpretieren ist. Unabweisbar haben mit der anwendungsorientierten Integration der Biotechnologie in den Innovationsprozess neue Ansätze des Arbeitens in der Pharmaforschung Fuß gefasst, die auf Leistungsverbesserungen orientiert sind und auf Produktivitätssteigerungen und vor allem produktbezogene Innovationsentwicklungen abzielen. Dabei setzt die Biotechnologie zugleich wichtige Impulse sowohl für die Weiterentwicklung in den Denkmustern, Leitorientierungen und epistemischen Strukturen der Chemie (z.B. Biochemie) als auch für die Optimierung der chemisch synthetisierten

Wirkstoffe (NCE). Die Chemie wird auf absehbare Zeit ein Eckpfeiler der Innovationsaktivitäten bleiben, allerdings nicht ohne, sondern vielfach in neuen Formen ihrer Verbindung mit der Biotechnologie.

Diese strukturellen Realisierungsbedingungen von „Innovationen“ sind zunächst einmal zu konstatieren. Sie gebieten nicht nur einen „behutsamen Umgang mit dem Begriff des Paradigmenwechsels“ (vgl. Dolata 2003:171) oder gar der „Revolution“ (MIT 2003). Sie legen es zudem nahe, Logik und Dynamik von Innovationsprozessen in der pharmazeutischen Industrie nicht - oder doch zumindest nicht allein - im Sinne der durchgängigen Nutzung von grundlegend neuen Verfahren und Methoden zur Generierung von neuen Produkten und damit als rein biotechnologisch basierten Entwicklungspfad zu bestimmen. Wie noch genauer zu zeigen sein wird, beschränkt sich die Verwendung der Biotechnologie bzw. molekularbiologischer Ansätze weder auf eine bestimmte Wirkstoffgruppe wie etwa die gentechnisch hergestellten Proteine, noch signalisiert ihre nach heutigen Maßstäben eher schlichte Entwicklungs- und Herstellungsweise - man suchte sich geeignetes Protein aus, pflanzte das entsprechende Gen in einen Mikroorganismus ein, der das Protein dann produziert - einen besonders hohen Grad an Innovation. Im Gegenteil: „No-brainer“ nennt Axel Ullrich⁷² diese Frühwerke der Biotechnologie (MIT 2003:20).

Produktinnovationen, so der eindeutige Befund, konstituieren sich in der pharmazeutischen Industrie im Wechselspiel und in der Zusammenführung verschiedenster Forschungsansätze, Technologien und Herstellungsverfahren. Biotechnologische Tools ge-

72 „Axel Ullrich arbeitete von 1979-1988 bei Genentech, Inc. in San Francisco, Kalifornien, und baute dort das Forschungsprogramm zur molekularen Biologie von Wachstumsfaktoren und ihren Rezeptoren auf. 1988 wurde er zum Direktor der Abteilung Molekularbiologie des Max-Planck-Instituts für Biochemie berufen. Seither leitet er nicht nur eine bedeutende Arbeitsgruppe zur Grundlagenforschung von Wachstumsfaktoren und ihren Rezeptoren, sondern initiierte auch die Gründung der Biotechnologie-Firmen SUGEN, Inc. in Redwood City, Kalifornien, und VirGene AG in Martinsried. Ullrich gehört zu den meistzitierten Wissenschaftlern der Welt und hat zahlreiche hochangesehene Auszeichnungen und Ehrungen erhalten, zum Beispiel die Paul Langerhans-Medaille der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (1987), die Berthold-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (1988), den Prix Antoine Lacassagne der französischen Krebsliga (1991), die Goldmedaille der Fondazione Giovanni Lorenzini (1997) und den Preis der deutschen Krebsgesellschaft (1998). Er hat nicht nur durch seine bahnbrechenden Arbeiten in der Grundlagenforschung neue Standards gesetzt, sondern hat als Inhaber von mehr als 40 biotechnologischen Patenten auch die Brücke zur angewandten Biotechnologie geschlagen. Im Jahr 2000 wählte die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina Axel Ullrich zum Mitglied (Sektion Biochemie und Biophysik).“ (idw vom 23.10.2003)

hören derzeit teils zum Standardrepertoire der Pharmaunternehmen, teils ist ihr Innovationspotential noch kaum zu ermessen. Überdies hat die Integration der Biotechnologie für die Forschungsseite eine andere Relevanz als für die Entwicklungsseite, d.h. für die verschiedenen Etappen des pharmazeutischen Innovationsprozesses lassen sich unterschiedlich weitreichende Umstellungsprozesse und Verschiebungen identifizieren. Weil dies so ist, sind die durch die Diffusion der Biotechnologie ausgelösten Veränderungen weder in Umbruchs- noch Konservatismusmetaphorik angemessen beschreibbar. Aber auch der an sich sinnvolle Versuch, die neue Qualität der biotechnologischen Wissensproduktion und Innovationsdynamik als sukzessive Erweiterung des vorhandenen Methoden-, Verfahrens- und Produktionsspektrum in ausgewählten Anwendungsbereichen zu charakterisieren (Dolata 2003:174), erweist sich für den betrieblichen bzw. zwischenbetrieblichen Erkenntnisraum eines industriesoziologischen Untersuchungszugriffs vielfach als zu blass und allgemein.

Unser Anliegen ist, auf der Mikroebene des Forschungs- und Entwicklungsprozesses zu präzisieren, worin die durch die Biotechnologie induzierten Neuerungen des Know-hows zu sehen sind und welche Veränderungen, Verbesserungen und neuen Problemlagen sich hieraus für die etablierten Anwender bei der Realisierung von Produktinnovationen ergeben.

5.2.1 Genomforschung und industrielle Pharmaforschung

Von der biowissenschaftlich-biotechnologischen Paradigmenverschiebung besonders weitreichend betroffen ist die Forschungsphase des pharmazeutischen Innovationsprozesses, die die Identifizierung und Validierung von Zielmolekülen sowie die Suche und Findung von Wirkstoffen umfasst. Der eigentliche Antriebsmotor für eine Neuorientierung des Discovery Prozesses sind die Wissensfortschritte der Genomforschung. Ziel der Genomforschung ist eine funktionelle Charakterisierung aller Gene in verschiedenen Organismen. Dazu gehören die Identifizierung sämtlicher Gene und Genprodukte (Sequenzierung aller irgendwann im Leben eines Organismus exprimierten Gene und Erstellung möglichst genauer Genkarten), das Verständnis ihrer Regulation sowie der Interaktion in Zellen, Geweben und Lebensgemeinschaften.

Mit der zeitgleichen Veröffentlichung zweier konkurrierender Sequenzmuster des menschlichen Erbguts im Jahr 2001 in den Fachzeitschriften „Nature“ und „Science“, die einerseits vom öffentlich geförderten internationalen „Humangenomprojekt“, andererseits von der US-amerikanischen Firma Celera vorgelegt wurden, liegt nun immerhin eine Arbeitsversion des aus 3,2 Milliarden Bausteinen und ca. 30.000 bis 40.000 Genen bestehenden humanen Genoms vor. Mit dieser Sequenz ist der Bauplan des Lebens in Bezug auf die Anzahl der Gene aber weder lückenlos noch fehlerfrei erfasst, noch ist er in einer Sprache geschrieben, die im Hinblick auf die molekulare Funktionsweise mehr als bruchstückhaft verstanden wird. Für die Industrieforschung ist es deshalb keine Frage, dass das Humangenomprojekt ein entscheidender Meilenstein für die Zukunft der Arzneimittelforschung ist. Aber gerade weil die funktionelle Aufklärung noch in den Kinderschuhen steckt, lassen die industriellen Anwender zugleich keinen Zweifel daran, dass auf dieser Basis und entgegen der vielfach hochfliegenden Erwartungen der Öffentlichkeit schnelle Innovationserfolge nicht zu haben sein werden:

Wenn sie lesen, Celera oder wer immer hat das Genom zu 99 Prozent im Computer - ein Datenfriedhof ersten Ranges, wir wissen die Funktionen dazu nicht und kennen schon gar nicht die Zusammenhänge. Damit werden wir uns noch lange beschäftigen. Das ist für mich das Langfristige. (U/31)

Was die Sequenzierung des menschlichen Genoms anbelangt, habe ich nie diese Euphorie geteilt. Und zwar deswegen, was kann uns das im besten Fall sagen? Das ist der Duden für die Wörter, mit denen die menschliche Biologie sinnhafte Sätze bildet, mit denen sich letztlich das Leben abspielt. Wenn man den Vergleich heranzieht, illustriert es auch, was man maximal davon erwarten kann. Es ist sozusagen ein Katalog der möglichen molekularen Targets, aber mehr auch nicht. (...) Das ist noch eine gewaltige Forschungsaufgabe, die vor uns liegt. Diese Programme variieren nicht nur räumlich, sondern auch zeitlich. Für mich ist es ein gewaltiger Schritt nach vorne, dass wir dieses Programm jetzt entschlüsselt haben, aber der größte Teil der Aufgabe liegt noch vor uns. Und das war eigentlich immer schon so. (U/23)

Die Herausforderung der kommenden Jahre liegt darin, die Funktion und Aktivität eines Gens genauer aufzuklären. Denn nur, wenn die Funktion eines Gens im lebenden Organismus verstanden wird, wann, wo und unter welchen Umständen Gene aktiv sind, lassen sich auch die molekularen Zusammenhänge von genetisch bedingten Erkrankungen

verstehen. Genau in dieser Verlagerung der Analyse von Krankheitsursachen sowie ihrer Diagnose und Therapie auf die Ebene der genetischen Information und Steuerung ist der grundlegend neue Impuls zu sehen, den die Genomforschung für die industrielle Arzneimittelforschung setzt. Nicht das deskriptiv zugängliche Phänomen, das heißt, das Krankheitssymptom und seine chemische Signatur, sondern der verursachende Genotyp wird nunmehr zum Ausgangs- und Zielpunkt, um Zusammenhänge zwischen veränderten Genen und ihren krankhaften Erscheinungsbildern zu erschließen. Es geht kurz gesagt darum, besser zu verstehen, welche molekularen Mechanismen bei Erkrankungen aus dem Gleichgewicht gekommen oder völlig gestört sind.⁷³

Bei dieser Analyse stützen sich akademische wie industrielle Genomforschung auf molekularbiologische Methoden der Genetik, die in den 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts entwickelt und seitdem beständig weiter optimiert worden sind. Dazu zählt beispielsweise das Zusammenfügen von DNA-Molekülen, das Lesen von Buchstabenfolgen der DNA sowie das Vermehren von Abschnitten des genetischen Materials außerhalb der Zelle mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR-Methode). Diese Arbeitsschritte sind inzwischen nicht mehr mühevoll Handarbeit, sondern ein hoch automatisierter Prozess. Für gezielte Genveränderungen zum Studium von Krankheitsbildern und Testen von Wirkstoffkandidaten greift die Pharmaforschung vielfach auf Modellorganismen (Knock-Out-Modelle, Mutagenese-Screening-Projekte) zurück. Um die Genaktivitäten genauer zu bestimmen, werden Expressionsprofile - gewissermaßen Schaltpläne der Genregulation - mithilfe sogenannter DNA-Chips (Affymetrix-Technologie) erstellt.⁷⁴ Und schließlich kommt der Verbindung von Genetik und Informatik und damit der Bioinformatik unter Einsatz von Hochleistungsrechnern und speziellen Datenbanken die zentrale Aufgabe zu, die gelesenen Sequenzen der DNA-

73 Auch die Pharmaindustrie würde sicher nicht bestreiten, dass auch Umweltfaktoren und psychosoziale Aspekte eine wichtige Rolle für die Gesundheit des Menschen spielen. Diese können allerdings im Modell des „rational drug design“ nicht erfasst werden. Die Konsequenzen, die dies für die Arzneimittelforschung hat, konnten wir leider im Rahmen unseres Projekts nicht untersuchen.

74 Die Chips nutzen die Tatsache, dass DNA-Abschnitte mit komplementärer Basensequenz aneinander binden. Um herauszufinden welche Gene in einem Gewebe aktiv sind, werden zunächst die Boten-Ribonukleinsäuren aus der Gewebeprobe isoliert. Davon werden markierte DNA-Kopien angefertigt und auf Genchips aufgetragen. Die Genchips bestehen beispielsweise aus Glas oder Silikon, auf das eine Anordnung von vielen tausend Genen (derzeit 23.000) aufgetragen ist. Wenn die markierten Kopien an ihre komplementären Fragmente auf dem Chip binden, weist der Chip über Fluoreszenz oder Verfärbung nach, welche Gene in den Proben aktiv sind.

Abschnitte zu ordnen, auf Basis von Sequenzvergleichen zu interpretieren und auf diese Weise Arbeitshypothesen für die Genfunktionen zu liefern, die im Laborexperiment geprüft werden können. Zudem bietet die Bioinformatik die Chance, bestimmte Arbeitsschritte, die bislang „nass“ im Labor gemacht werden mussten, „in silico“, d.h. simuliert am Rechner auszuführen. In einer noch fernerer Zukunft hofft die Forschung, alle Vorgänge in der lebenden Zelle am Computer simulieren zu können. (Fern)Ziel ist es, Störungen in der Zelle, die durch die Mutation eines Gens ausgelöst werden, im Computer zu simulieren und zu analysieren.

Unbestritten ist die Suche nach für Krankheiten ursächlichen Mutationen innerhalb eines oder gar mehrerer Gene auf Grundlage dieser Analysetechniken heute immer noch außerordentlich mühsam. Trotz dieser Schwierigkeiten, so der Befund, sind die Akteure in den Pharmafirmen der Überzeugung, dass der Genomics-Ansatz (die Nutzung von Erbinformationen für die Target- und Wirkstofffindung) und die ihm unterlegten Technologien die Möglichkeiten der medizinischen Vorbeugung, der Diagnose sowie der Therapie erheblich erweitern, d.h. eine hohe Relevanz für die im Fokus der Pharmaindustrie stehenden Produktinnovationen haben. Um das notwendige Wissen für diese Produktinnovationen zu generieren, nutzen die Unternehmen unter der Regie eigener Interessen das externe Forschungs-Know-how von Akademia und vor allem Biotechunternehmen (vgl. 6.).

Gleichzeitig steht für die Akteure in den Pharmafirmen außer Frage, dass die Anwendung der Genomforschungsmethoden für Innovationsvorhaben immer auch eigene in-house-Aktivitäten voraussetzt. Mehr noch: Die internen Ressourcen sind vor dem Hintergrund der biotechnologischen Veränderungen neu zu arrangieren. Dabei kommt der Internalisierung und Weiterentwicklung der biotechnologischen Werkzeuge und des damit verbundenen Know-hows ein zentraler Stellenwert zu. Im Ergebnis ist evident: Die Pharmafirmen haben Genomicsaktivitäten zu einem erklecklichen Teil in die eigene Forschungs- und Entwicklungsschiene integriert. Der Mindestaufwand heißt in den meisten Fällen zwischen fünf und zehn Prozent der gesamten Forschungskapazität. Dieser Aufwand kann aber auch erheblich höher liegen. Dies gilt beispielsweise für den keineswegs außergewöhnlichen Fall, dass Pharmafirmen mehr oder weniger unabhän-

gige eigene Institute etabliert haben, die sich im Schwerpunkt mit der Genomforschung befassen. Diese Option ist insbesondere dann attraktiv, wenn die Unternehmen aufgrund ihrer Größe und Finanzmittel nicht in der Lage sind, wie dies etwa Novartis, Pfizer oder GlaxoKlineSmith praktizieren, Grundlagenarbeit in Genomics inhouse zu machen.

Der Einstieg der Pharmafirmen in das komplexe neue Forschungsfeld zieht eine Veränderung bzw. Innovation der grundlegenden methodisch-technologischen Voraussetzungen sowie den Aufbau neuer Forschungskapazitäten nach sich. Diese Entwicklung widerlegt die Annahme einer mangelnden (bio)technologischen Anpassungsbereitschaft und Fähigkeit der traditionellen Pharmafirmen. Sie sagt allerdings noch nichts darüber, welche Konsequenzen diese Umstellung für den bisherigen Ablauf, die Vorgehensweise sowie die Wissensbasis des Forschungs- und Entwicklungsprozesses real hat und ob und wie weit Produktinnovationen hierdurch begünstigt werden.

5.2.2 Targetidentifizierung und Targetvalidierung

Generell versuchen die Pharmafirmen die Genomforschungsmethoden in jeden Bereich der Forschung und Entwicklung einzubringen. Im Zentrum stehen dabei - sehr grob gesagt - die bereits erwähnten Analysetechniken sowie diverse Plattformtechnologien, die rund um die Genomik, Proteomik, Pharmacogenomik oder Toxikogenomik gebaut sind. In diesem Zusammenhang indizieren unsere Befunde differenziert nach Indikationen und molekularbiologischen Forschungsschwerpunkten (Pharmacogenomics, Toxikogenomics) unterschiedliche Verwirklichungsgrade in den Unternehmen. Für die erste, frühe Phase des pharmazeutischen Forschungsprozesses, welche die Identifizierung und Validierung von so genannten Targets umfasst, ist eine Umstellung und klare Neuausrichtung der Vorgehensweise auf Biotechnologie und Gentechnik festzustellen.

Der Beginn des Projektes ist so gut wie immer biologisch bestimmt. Es gibt auch Projekte, die von der Chemie herkommen, insbesondere bei bakteriellen Forschungsgebieten, bei Infektionserkrankungen. Aber ansonsten kommt fast immer der erste Ansatz der Targetidentifizierung und -validierung aus der Biologie. (U/1)

Im Kern richten sich die Aktivitäten der industriellen Anwender in dieser Phase darauf, potentielle Angriffspunkte (Zielmoleküle oder Targets) für Medikamente zu finden und

diese im Sinne ihrer therapeutischen Brauchbarkeit sowohl „ex vivo“ (Reagenzglas) als auch „in vivo“ (Tiermodelle) zu evaluieren (bzw. zu validieren). Mit der Aneignung und Nutzung der Genomforschungsmethoden haben sich Quantität und Qualität dieser Aufgabenstellung indes erheblich erweitert: Es sind nicht nur mehr und vollkommen neue Zielmoleküle ins Visier der Pharmaforschung gerückt, sondern sie sind - anders als es bislang möglich war - auf ihren ursächlichen Krankheitszusammenhang hin zu validieren (bzw. evaluieren).

In der Arzneimittelforschung ist in meinen Augen das Defizit, das wir haben und wo wir langfristig denken sollen, die richtigen Targets und gute neue, völlig innovative Targets zu haben, wo wir für die Krankheitsforschung ansetzen können. Das heißt, in dem molekularen Krankheitsprozess Ansätze zu verstehen, wo wir mit Substanzen intervenieren können. Das ist in meinen Augen das wichtigste und innovativste überhaupt. (U/2)

Die beiden derzeitigen großen Aspekte aus der Genomforschung, die für uns von Bedeutung sind, sind bessere Targetvalidierung und teilweise Identifizierung neuer Targets. (U/4)

Targetidentifizierung und Validierung sind die beiden zentralen Andockpunkte bei der Findung und Konzeption einer Produktidee. Sie stellen zugleich den grundlegenden stofflichen Bezugspunkt für den „nachrangigen“ Prozess der Produktkonfiguration, d.h. für die Findung und Gestaltung des eigentlichen Wirkstoffs dar. Insofern ist die Identifizierung und Validierung von Targets von konstitutiver Bedeutung für den weiteren Verlauf des Forschungs- und Entwicklungsprozesses und damit nicht zuletzt für die Qualität und Effizienz der Produktinnovation. Es handelt sich zugleich um ein außerordentlich komplexes Forschungsgebiet mit starken Interdependenzen zwischen Grundlagen- und Anwendungsforschung, in dem nicht zuletzt die Biotechunternehmen sehr aktiv sind (vgl. 3). Mit der Optimierung der Wissenserzeugung in dieser für die Konfiguration einer Präparateinnovation zentralen Entstehungsphase zielt die Pharmaforschung darauf ab, mehrere, durch die Art und Effizienz der bisher verwendeten Forschungsmethodik begründete, gravierende Beschränkungen und Schwachstellen des pharmazeutischen Forschungs- und Entwicklungsprozesses zu überwinden oder doch zumindest abzumildern. Konkret geht es vor allem um die Lösung von zwei zentralen Problemen der Pharmaforschung: Die außergewöhnlich komplexen, kostenintensiven und ri-

sikobehafteten Such- und Entwicklungsprozesse besser zu beherrschen und ihre Leistungsfähigkeit im Hinblick auf die Entwicklung neuer Produkte zu steigern. Notwendig und erfolgskritisch ist hierfür die tatsächliche Bewältigung der Targetproblematik.

Ein Target ist eine Substanz im Körper, ein Gen bzw. die dazu gehörigen Proteine, an welches die Wirkstoffe binden (Rezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme, Carrierproteine), um heilend auf den gestörten Zellhaushalt einzuwirken. Bis heute beruhen nahezu alle auf dem Markt erhältlichen Medikamente auf ca. 500 Zielmolekülen im menschlichen Körper, die noch über klassische Wege der Pharmakologie gefunden wurden. Unter Marktesichtspunkten sind davon in der Vergangenheit aber nur etwa 50 bis 100 für die großen Pharmafirmen tatsächlich attraktiv gewesen. Folglich haben relativ viele Firmen über einen langen Zeitraum an denselben Zielstrukturen gearbeitet. Im Ergebnis konnten die Pharmafirmen zwar beachtliche Erfolge erzielen: Immerhin waren für 70 % dieser Targets bis Mitte der neunziger Jahre Wirkstoffe entwickelt worden. Aber: Die Pharmaforschung agierte auf Basis eines Potentials und Forschungszugriffs, dessen innovatorische Qualität sich im Zuge seiner Ausschöpfung mehr und mehr verbrauchte. Dies äußerte sich zum einen darin, dass die Wirkstoffe von geringer Strukturvielfalt, d.h. ähnlichen Typs und Wirkprinzips waren, zum anderen blieben die für eine Arzneimitteltherapie überhaupt zugänglichen Ziele in engen Grenzen.

Vor fünf Jahren war es vielleicht insgesamt schwierig, überhaupt Targets zur Auswahl zu haben. Hier und da wurde mal etwas gefunden, manchmal würde ich es fast als Zufall bezeichnen. Dann hat man sich darauf gestürzt, weil die Auswahl doch begrenzt war. Das ändert sich in Zeiten der Genomforschung. (U/6)

Der große Unterschied bei der Forschung zu früher ist: Früher hat jemand eine Idee gehabt, dann haben ein paar Chemiker ein paar Substanzen gemacht, Betonung auf „ein paar“. Dann gab es ein paar Leute, die man damals Pharmakologen nannte, die ein Tiermodell genommen und das mühsam im Tiermodell getestet haben. Dann hat man pro Jahr ein paar Dutzend Substanzen angeguckt und das war's dann, und irgendwann mal hat man etwas herausgefunden. Das Ganze waren immer irgendwelche Targets, die endlos lange bekannt waren: ein Östrogenrezeptor, ein Ionenkanal im Gehirn, irgendein Rezeptor, der etwas mit Herz-Kreislauf zu tun hatte.“ (U/8)

Ohne Frage hat die Anwendung der Genomforschungsmethoden die Zahl der neu identifizierten Targets explodieren lassen. Die Wissenschaftler erwarten, dass die Zahl der Zielmoleküle auf 5000 oder mehr steigen wird (Haese et al. 2002). Bekannt sind inzwischen beispielsweise mehrere hundert Krebsgene, die von der Forschung aus den drei Milliarden Basenpaaren des menschlichen Genoms herausgelesen worden sind. Diese Targets bergen für die Pharmaindustrie ein gewaltiges Innovationspotential, da sie neue bislang unbekannte Angriffspunkte und damit Eingriffsmöglichkeiten für die Arzneimitteltherapie eröffnen. Denn derzeit können nur etwa ein Drittel der bekannten dreißigtausend Erkrankungen adäquat behandelt werden. Und selbst diese Behandlungsmöglichkeiten weisen im Hinblick auf Verträglichkeit, die Art der Einnahme, vor allem aber auch im Hinblick auf ihre Wirksamkeit einen riesigen Verbesserungsbedarf auf (vgl. VFA 2000). Zugleich erlauben neue Targets nicht nur den Eintritt in neue Märkte, sondern in Märkte, in denen die Konkurrenz nicht sonderlich hoch ist.

Nicht vergessen werden darf in diesem Zusammenhang allerdings, dass für die Pharmafirmen nicht jedes neue Target, sondern nur die Targets von Interesse sind, die in das eigene Produkt- und Forschungsportfolio passen. Bei der Initiierung eines Forschungs- und Entwicklungsvorhabens gehen die Pharmafirmen von der Krankheitsindikation aus und stellen sich zunächst die Frage, wie hoch der Bedarf an neuen Targets in dieser Indikation ist, ob außerhalb des Unternehmens Targets verfügbar sind oder ob es sich anbietet, mit einem eigenen Genomicsprojekt einzusteigen. Im Rahmen eines solchen Projekts wird die Genomics-Expertise mit der zellbiologischen und pharmakologischen Expertise, die wiederum in den einzelnen Therapiegebieten beheimatet ist, zusammengeführt (vgl. ausführlich 5.4). Von daher hat sich der Suchhorizont der Pharmaforschung in Bezug auf die Quantität der Targets zwar erheblich erweitert, die Suche bewegt sich aber in den mehr oder weniger vom Marketing auf Basis ökonomischer Orientierungsstandards eng vorgegebenen Bahnen relevanter Indikationen. Aber auch der Faktor Zeit spielt eine enorme Rolle. Das heißt, für die Pharmafirmen sind Targets, die viele Jahre Vorarbeit erfordern, unter Kosten- wie Marktgesichtspunkten nicht von Interesse.

Wir wollen, wenn wir ein Target mental gefunden haben, maximal ein Jahr später wissen, ob es sich wirklich lohnt, damit zu screenen. Wenn wir erst vier Jahre Vorarbeit

leisten müssten, kann man es vergessen. Bis dahin ist es entweder schon von anderen bearbeitet oder als uninteressant erkannt. (U/5)

Mit einem neuen Target hält die Pharmaforschung zunächst nicht mehr und nicht weniger in der Hand, als ein Protein (welches wiederum ein Gen reguliert), das bei einem Krankheitsprozess eine Rolle spielt. Sie hat damit aber noch keine genaue Kenntnis der biochemischen Funktionen und Strukturen des Zielmoleküls. Diese Evaluierung ist jedoch eine zentrale Voraussetzung, um - vereinfacht gesagt - feststellen zu können, ob und in welcher Form das aktive Zentrum des Targets einer (stimulierenden oder beeinflussenden) Intervention zugänglich und auf Basis welcher Substanzen dies möglich ist. Die Schwierigkeit liegt nun allerdings darin, dass sich nicht jedes Target für eine solche Intervention eignet. Von daher zielt die möglichst genaue molekulare Bestimmung der Eigenschaften des Zielmoleküls darauf ab, Targets herauszufiltern, die im Krankheitsprozess tatsächlich eine zentrale, ursächliche Rolle spielen. Anders formuliert: Es geht darum, die „Nieten“ oder pharmakologisch nur schwer zu beeinflussende Targets von denen mit einem hohen, d.h. pharmakologisch gut zugänglichen Potential zu trennen.

Die Anzahl der Targets hat durch die Genomforschungen erheblich zugenommen. Unsere Fragestellungen dazu ist, was sind valide Targets? Es reicht uns nicht, ein Target zu kennen, wir müssen auch wissen, dass es uns hilft, wenn wir es nachher manipulieren. Es sollten also möglichst valide Targets vorliegen, mit denen wir in ein Forschungsprojekt eintreten können.(U/5)

Hat die Pharmaforschung Targets von solcher Qualität identifiziert, kann sie sich auf die Suche nach Wirkstoffen machen. Diese sollen „ihr“ Target möglichst genau, d.h. am Ort der Ursache (dies können beispielsweise Rezeptormoleküle sein, die Wachstumssignale für Krebs übertragen) treffen und den gesunden Teil des Körpers schonen.⁷⁵ Bereits vor 100 Jahren prägte der Chemiker Emil Fischer⁷⁶ für diese Vorgänge folgenden Vergleich: Der Wirkort (d.h. das Target) und sein spezifischer Wirkstoff müssen im Sinne

75 Vgl. ausführlich zur Wirkstoffsuche den folgenden Unterabschnitt.

76 Emil Fischer, Nobelpreisträger für Chemie im Jahre 1902, wird als einer der größten Chemiker des ausgehenden 19. Jahrhunderts angesehen, der vor allem einen Beitrag zur Aufklärung der Struktur von elementaren Verbindungen in lebenden Zellen leistete. Seine klassischen Arbeiten zur Ermittlung der Konstitution und Konfiguration der wichtigsten Zucker, über die Enzyme, die Proteine und die Purinkörper stellten einen entscheidenden Durchbruch in unserer Kenntnis der Zellbestandteile dar, die schließlich den Weg für die entscheidenden Fortschritte der Biochemie öffneten.

der therapeutischen Brauchbarkeit zusammenpassen wie ein Schlüssel und ein Schloss. Demnach schließt die tiefere, molekulare Kenntnis des Wirkorts die Möglichkeit ein, „maßgeschneiderte“ Substanzen zu finden, die am Ort der Ursache (etwa an bestimmten Rezeptoren, die Wachstumssignale etwa für Krebszellen aussenden) ansetzen und somit präziser und gezielter als bislang möglich in das molekulare Geschehen eingreifen. Dies käme gegenüber der herkömmlichen Art der Wirkstoffsuche in der Tat einer Durchbruchinnovation gleich. Denn obwohl es der Pharmaforschung im vergangenen Jahrhundert auf Basis klassisch pharmakologischer Methoden gelungen ist, eine Reihe von Targets sowie an ihr aktives Zentrum bindende Wirkstoffe zu finden, war das Geschehen in der biologischen Zielstruktur sowie ihre Beziehung zur Substanz alles andere als geklärt. Schlüssel-Schloss-Prinzip hin oder her: Tatsächlich wusste die Pharmaforschung nicht zu ergründen, warum und auf welche Weise Wirkstoffe aktiv wurden.

Früher hatte man die Chemie, die hat irgendwas synthetisiert, und hat die Substanzen relativ schnell im Tier geprüft. Man ist einfach ins Tier gegangen und hat gesagt, entweder fallen sie gleich tot um, und wenn sie nicht tot umgefallen sind, sieht man eben irgendeinen Effekt. (U/5)

Angesichts dieses Blindkuh-Spiels sind die frühen Erfolge der Pharmaforschung erstaunlich und ist die heutige biotechnologische Vorgehensweise, vielfach als targetspezifische Intervention bezeichnet, eine grundlegende andere. Das heißt, es sollen möglichst gezielt Substanzen für ein Target entwickelt werden, das gut charakterisiert ist.⁷⁷

Wir wollen nicht Substanzen entwickeln, die im Tier irgendwas anstellen, und wir wissen nicht, was der Rezeptor ist, wo die Substanzen binden. Wir entwickeln nur targetspezifische Substanzen und das geht mit der Biotechnologie los. (U/6)

Doch trotz beachtlicher Wissensfortschritte in der Aufklärung von Krankheitsursachen und des Aufkommens so genannter Target-Therapien ist immer noch ein Gutteil Blindkuh im Spiel. Dies zeigt sich etwa daran, dass die Wirkung dieser insbesondere in der Krebstherapie eingesetzten neuen Medikamentengeneration schwer vorherzusagen ist.

⁷⁷ Target-Therapien bzw. die entsprechenden Wirkstoffe zielen vereinfacht gesagt darauf ab, mit passend gebauten Molekülen an Rezeptoren anzudocken und zu blockieren, die über bestimmte Signale und Wirkungsketten in der Zelle Krebs auslösen. Dieser Ansatz funktioniert in der Praxis allerdings nur mäßig, da die Pharmaforschung sowohl die Wandlungsfähigkeit wie die Redundanz von Krebszellen unterschätzt hat.

Mal wirken sie gar nicht, mal wirken sie zwar gegen eine bestimmte Krebsart - aber nicht gegen die ursprünglich anvisierte - und mal wirken sie zwar gegen die gewünschte Krebsart, lösen dafür aber zugleich weitere pathogene Mutationen aus. Hierfür gibt es eine Reihe von Gründen, von denen ein zentraler eindeutig im Bereich der immer noch unzulänglichen Erforschung von Targets zu verorten ist. Denn obwohl inzwischen ein breites Spektrum von biotechnologischen Methoden zur Targetvalidierung im Einsatz ist, sind die Aussagen im Hinblick auf ihre Biochemie und damit auf ihre Eignung als Angriffspunkt von Wirkstoffen immer noch sehr unpräzise.

Wir haben in den letzten Jahren gesehen, dass es schwierig ist, valide Targets zu finden. Eine Strategie geht so, dass man sagt, wir haben Leute mit Diabetes, wir schauen uns in dieser Population an, welche Proteine und Gene hier hoch reguliert werden. Das geht erst mal auf Genbasis, dann kommt der nächste Schritt, das Protein zu finden, das dahinter steckt. Dann haben sie das Target in der Hand. Sie wissen, dieses Protein wird im Körper verstärkt produziert, wenn die Leute an Diabetes erkranken. Es ist schwierig, heraus zu finden, ob es ein Nebeneffekt ist, d. h. wenn jemand an Diabetes erkrankt, wird dieses Protein eben verstärkt produziert, oder ist es mit einer der Ursachen von Diabetes. Das heißt, wenn wir an diesem Target angreifen, könnten wir für die Diabetiker etwas tun? Diese Frage zu beantworten, ist beliebig schwierig. (U/19)

Um die Nieten rechtzeitig herauszufiltern, fehlt es vor allem an Methoden, die in vitro erhaltenen Resultate in vivo, d.h. in natürlichen Systemen wie Zellen und Tieren zu replizieren. In jedem Fall ist die Molekülstrukturaufklärung ein mühseliges Hantieren mit Petrischalen, Zellkulturen und Labormäusen und alles in allem ein immer noch relativ unhandliches und arbeitsaufwändiges Unterfangen. Weil dies so ist, stellt die sprunghaft gestiegene Anzahl neuer Targets die Pharmaforschung vor erhebliche Kapazitätsprobleme. Doch nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der neuen Zielmoleküle begründet neue, teilweise nahezu überwältigende Anforderungen an die Pharmaforschung. Immer mehr Zielstrukturen kommen in die Evaluierung, die ohne „Vorgänger“ sind. Für sie liegt weder eine klinische Validierung vor, noch existiert ein zumindest ungefähres Wissen über ihre molekularen Strukturen.

Deutlich anders als in der Ära knapper Zielmoleküle sind die Pharmafirmen zur Realisierung von Produktinnovationen gezwungen, zunehmend in biochemisch weithin un-

bekanntem Gelände zu agieren. Für die Lösung dieser Aufgabe hat die Pharmaforschung die notwendigen Forschungskapazitäten zwar aufgebaut und ihr Know-how beträchtlich erweitert. Doch sucht sie weiterhin händeringend nach Instrumenten, die eine Erweiterung des Grundlagenwissens erlauben.

Die neuen und zugleich äußerst unübersichtlichen und komplexen Herausforderungen im Spezialgebiet der Targetevaluierung versuchen die Unternehmen zumindest ein Stückweit mit dem Rückgriff auf „bewährtes“ Wissen und routinierte Forschungsoperationen abzufangen. Dies zeigt sich darin, dass die Pharmaforschung weiterhin auch mit den alten Targets arbeitet (grob gesagt zu etwa 60 %) bzw. bei den jeweiligen Innovationsvorhaben prüft, ob Targets auf dem klassisch pharmakologischen oder ob sie auf dem molekulargenetischen Weg verfügbar gemacht werden können. Konventionelle bzw. klinisch bereits validierte Targets haben jedoch einen entscheidenden Nachteil: Die Kompetition ist in diesem Anwendungsbereich im Gegensatz zu denen, die neue Targets erschließen, sehr hoch. Kurzum: Die Pharmafirmen sind bestrebt, ein entsprechend ihrer ökonomischen und innovatorischen Zielsetzungen möglichst optimales Verhältnis von bekannten und unbekanntem Targets in ihren Forschungs- und Entwicklungslinien auszubalancieren.

Darüber hinaus fragt man, wie wird man mit klassischen pharmakologischen Methoden oder auch mit der üblichen Literaturstudie, Nature Science, an neue Targets kommen? Oder sagt man, im Wesentlichen haben wir da einen kritischen Punkt, wir sollten uns wirklich darum kümmern, neue Targets zu finden, nicht mit den Standardmethoden. An der Stelle, wenn man sich entschlossen hat, mit einem neuen Konzept ranzugehen, bietet sich Genomics an. Die Frage, die man dann stellt, ist, welche Modelle können wir verwenden, um neue Gene zu identifizieren, die an chronischer X beteiligt sind. Haben wir ein Zellkulturmodell, das wir irgendwo in einer Sterilbank bearbeiten können, oder haben wir ein Tiermodell, mit dem wir arbeiten können, um solche Faktoren zu identifizieren? (U/7)

In diesem Zusammenhang ist ein weiterer Befund von Interesse: Eindeutig sehen die Pharmafirmen ein eigeninitiatives Engagement im Bereich der Targetidentifizierung und Targetvalidierung als eine unerlässliche Voraussetzung an, um sowohl den pharmakologischen Forschungs- und Entwicklungsprozesse beherrschen als auch das bislang

kaum abschätzbare Potential neuer Targets für Produktinnovationen nutzen zu können. Es gibt für den deutschen Fall nur ein - von uns nicht untersuchtes - Beispiel, wo die Targetidentifizierung und Validierung offenbar zum allergrößten Teil ausgelagert worden ist und nur noch die Projektmanager in der Pharmafirma selber sitzen. Diese Zielsetzung schließt aber zugleich das manifeste Interesse ein, sich ergänzend zu hausinternen Kapazitäten und Know-how von den Biotechunternehmen generierte Targets und Instrumentenkits anzueignen. Hier könnten die Biotechunternehmen, denen man dies in der ersten Euphorie durchaus zugetraut hatte, mit attraktiven Forschungsleistungen eine echte Lücke im Wertschöpfungsprozess schließen. Die Realität zeigt ein anderes Bild. Die Biotechfirmen sind gegenwärtig weder in der Lage, genügend validierte Targets, noch optimierte Instrumentenkits für die großen Pharmafirmen bereitzustellen. Es fehlt somit an externen Problemlösungskapazitäten gerade für die frühe Phase des pharmazeutischen Forschungsprozesses, die allenthalben als ein zentraler Andockpunkt für die Forschungsleistungen der Biotechunternehmen gilt, die in dieser Richtung für die Pharmaforschung aber nur wenig zu bieten haben (vgl. 3.1; 6.).

Festzuhalten ist, dass die erheblichen Anstrengungen, die Pharmaforschung und Biotechunternehmen im Bereich der Targetvaluierung, teils eigeninitiativ, teils in Kooperation unternommen haben, bislang nichts daran zu ändern vermögen, dass es an einer präzisen, die Tiefenstrukturen der Targets transparent machenden Evaluierung mangelt. Gleichwohl vermag die Pharmaforschung die jeweiligen Strukturen sowie die Korrespondenzen zwischen Schlüssel und Schloss in einen produktiven und ungleich rationelleren Zusammenhang als in der Vergangenheit zu bringen. Dennoch wird sie dabei gegenwärtig beständig mit den „Grenzen des Erklärbaren“ konfrontiert. Diese Tatsache ist indes kein Beleg für die Ineffizienz und Innovationsaversität der Pharmafirmen, sondern auf das nicht oder bislang nur unzulänglich vorhandene Grundlagenwissen über die Krankheitsursachen und hierdurch ausgelösten biochemischen Prozesse zurückzuführen. Mittel- bis langfristig sehen die Pharmaforscher genau hierin eine zentrale Herausforderung und Aufgabe.

Der große Fortschritt, den wir in den nächsten Jahren wohl hoffentlich machen werden, ist bei der Funktionsaufklärung, der Aufklärung der Regelkreise, bei der Evaluierung unserer molekularen Targets. (U/3)

Kurzfristig gesehen, hat sich mit der Nutzung und Aneignung der Biotechnologie ein vollkommen neuer Such- und Aufklärungsmechanismus in der Pharmaforschung etabliert. In dieser Innovation des Grundlagenwissens liegt die eigentliche Veränderung und notwendige Voraussetzung, Innovationserfolge auf Produktebene erzielen zu können. Dabei schließt der Gemomics-Ansatz zwar (noch) nicht die herkömmlichen Trial and Error-Vorgehensweisen aus, ohne Zweifel aber ein neues molekulares Verständnis von Krankheit, Diagnose und Therapie ein.

Ob Schlüssel und Schloss tatsächlich zusammenpassen, wird bis auf weiteres ein Geheimnis für die Pharmaforschung bleiben, das erst in der klinischen Prüfung endgültig gelüftet wird. Damit bleibt trotz Biotechnologie ein anhaltend hohes Risiko bestehen, erst relativ spät, d.h. konkret in der zeitaufwändigsten und teuersten Phase des Forschungs- und Entwicklungsprozesses, die Eignung oder Ungeeignetheit eines Targets festzustellen. Die Biotechnologie lässt zudem nicht nur alte Probleme ungelöst, sondern sie schafft auch neue. Die Flut neuer Targets hat die Komplexität des Forschungs- und Entwicklungsprozesses auf der kognitiven wie operativen Ebene weiter erhöht und die Entwicklungsgeschwindigkeit verlangsamt. Der Effekt: Die in den neunziger Jahren vielfach beschworenen Rationalisierungseffekte der Biotechnologie,⁷⁸ sei es in Form vereinfachter Abläufe, sei es in Form einer erheblichen Beschleunigung des Forschungs- und Entwicklungsprozesses stellen sich nicht nur nicht ein. Vielmehr schießen Entwicklungskosten wie Entwicklungszeiten für Medikamente nahezu ungehemmt weiter in die Höhe. Der Auslöser dieser Turbulenzen ist der lückenhafte Stand des wissenschaftlich-technologischen Grundlagenwissens, der die Realisierung neuer Produktkonzepte erschwert und sich insofern begrenzend auf die Innovationsmöglichkeiten auswirkt. Dieses Grundproblem tritt allerdings nicht nur in der Phase der Targetidentifizierung und Validierung zutage.⁷⁹ Es zieht sich vielmehr wie ein roter Faden durch den gesamten Forschungs- und Entwicklungsprozess neuer Medikamente, so auch im Bereich der Wirkstoffsuche.

78 Interessanter Weise wurden diese Vorstellungen hauptsächlich von Consulting-Firmen, Politikern und Finanzexperten geschürt (vgl. etwa Boston Consulting Group 2001). Dass die Pharmafirmen mit Blick auf ihre Aktienkurse nicht zu einem Dementi starteten, dürfte wohl auf der Hand liegen.

79 Die Entwicklungskosten haben sich inzwischen der Marke von einer Milliarde Euro genähert. Hinzu kommt: Inzwischen braucht ein Pharmaunternehmen durchschnittlich 15 Jahre - und damit doppelt so lange wie in den 50er Jahren -, um ein neues Medikament zu entwickeln und auf den Markt zu bringen.

5.2.3 Die Wirkstoffsuche: 1 Million Substanzen, 100 Hits und dann?

Die Targetvalidierung bzw. die Evaluierung des Wirkorts stellt den Ausgangspunkt dar für die nächste Etappe des Forschungs- und Entwicklungsprozesses, die Suche und Findung eines Wirkstoffs, der das Zeug zum Arzneimittel hat. Auf Basis der Kenntnis und der Verwendung des Targets im biologischen Test wird nunmehr nach einer Substanz gesucht, die eine gute biologische Wirkung zunächst im Reagenzglas (bzw. Zellkulturmodell), anschließend im Tier und schließlich im Menschen zeigt. Keine andere Phase des pharmazeutischen Forschungs- und Entwicklungsprozesses weist ein vergleichbar hohes Technisierungsniveau auf, das Resultat einer in den letzten 10 Jahren erfolgten massiven Automation und Miniaturisierung der Wirkstoffe, genauer gesagt des Pipettierens von Hand ist. „Ein Chemiker, ein Molekül, eine Woche“, so lautete die Faustregel der pharmazeutischen Forschung für die Testung potentieller Arzneistoffe in der Vergangenheit.

Vor zehn Jahren hätte es ein Labor gegeben, man wäre dort im besten Fall so vorgegangen, dass man gesagt hätte, wir haben das Target irgendwie strukturiert, so dass man im Reagenzglas Versuche damit machen kann. Das hätte man früher mit 50 oder 100 Verbindungen gemacht, die man in dieser Richtung für wirksam gehalten hätte, und hätte versucht, einen Startpunkt für ein Forschungsprojekt zu setzen.“ (U/5)

Ob Testsubstanzen Wirkung zeigen, stellt die Pharmaforschung von heute durchgängig auf Basis der Hochdurchsatzauslese (High-Throughput Screening/HTS) fest. Hierbei pipettieren Automaten die verschiedenen Testsubstanzen (wenige Tausendstel Milligramm der Testsubstanz reichen dafür bereits aus) in Platten mit mehreren hundert kleinen Reaktionsgefäßen, gewissermaßen miniaturisierten Reagenzgläsern. Darin befindet sich immer das gleiche Target. Die Automaten messen anschließend, ob und in welchem Glas eine Reaktion abgelaufen ist, nachdem die Testsubstanz hinzugefügt wurde. Auf diese Weise können etwa 150.000 Substanzen am Tag auf ihre biologische Wirkung getestet werden. Insgesamt werden etwa ein, teilweise bis zu zwei Millionen Substanzen gescreent, von denen am Ende ein Entwicklungskandidat übrig bleibt. Als natürliche Quellen für diese Substanzen dienen der Pharmaforschung Pflanzen, Meeresalgen, Pilze, Schwämme und andere Mikroorganismen. Außerdem verfügt heute praktisch jede größere Firma über eine Substanzbibliothek aller hauseigenen Wirkstoffe, die

hunderttausende, teilweise bis zu einer Million oder sogar mehr Substanzen umfasst. Mit dieser durchgreifenden technologischen Prozesserneuerung hat die Pharmaforschung die Voraussetzung dafür geschaffen, wesentlich mehr Verbindungen zu testen und damit die Trefferquote für potentielle Entwicklungskandidaten zu erhöhen.

Man hat sich dann überlegt, wenn wir schon Hunderttausende von Verbindungen haben, wäre es doch sinnvoll, möglichst viele Startpunkte zu haben, damit wir auswählen können und verschiedene Hinweise aus dem chemischen Strukturumfeld haben, um zu sagen, wo wir ansetzen könnten. Es war der Wunsch da, viel mehr Substanzen auf dieses Target testen zu können. Daraus hat sich das HTS entwickelt. (U/19)

Diese Ausweitung der Kapazitäten begründet für die Anforderungen und Fragestellungen der Prozessbeherrschung eine vollkommen neue Dimension. Um es an einem Beispiel zu veranschaulichen: War ein Labor vor zehn Jahren in der Lage, im Jahr 500 oder 1.000 Datenpunkte zu generieren, generieren heute drei Labors mehrere Millionen pro Jahr. Dieses Vorgehen führt freilich die im Grundsatz altbekannte Schrotschussmethode nicht einfach auf erweiterter Stufenleiter weiter. Mit HTS hat sich nicht nur die Zielsetzung, sondern auch die methodische Vorgehensweise der Wirkstoffsuche stark verändert.

Früher war das so: Man screenet eine Zeit lang vor sich hin, dann kommt mal etwas dabei heraus, dann guckt ein Chemiker über die Daten und wertet etwas aus, überlegt, soll ich oder nicht und weiß dann nicht, wer analysiert mir was. Dann fängt man an zu synthetisieren, man sieht, es ist eine Sackgasse und guckt, was kommt jetzt dabei heraus. (U/6)

Im Unterschied dazu ist HTS in Kombination mit anderen Technologien (Kombinatorische Chemie) eine wichtige Voraussetzung, mehr und in ihrer biologischen Aktivität besser charakterisierte Verbindungen in vergleichsweise kurzer Zeit auf den Tisch zu bringen. Diese fraglos rationellere Form der Wirkstoffsuche schließt die Konfiguration vollkommen neuer - vollständigerer und systematischerer - Methoden und Bezugspunkte (Nachcharakterisierungen, Konzentrationswirkungskurven) der Datenerhebung und Auswertung für den gesamten Prozess der Wirkstoffsuche ein (Chemo-Informatik). Die Technologie ist noch weit davon entfernt, gute Wirkstoffe automatisch zu finden. Diese Wirkstoffe entstehen immer noch mit viel Glück, Geschick und Erfahrung, was die sich an das HTS anschließenden aufwändigen Prozeduren der Optimierung und

schließlich der Selektion eines potentiellen Entwicklungskandidaten unterstreichen. Auf 5.000 bis 10.000 mit Hilfe der Hochdurchsatzdurchlese gescreente Substanzen entfällt im Schnitt ein Treffer. Dies ist eine so genannte Leitsubstanz bzw. ein HIT, d.h. eine Verbindung, die eine sehr gute biologische Wirkung im Reagenzglas zeigt. Diesen HIT findet man auf Basis der Bestimmung der bereits ausführlich dargestellten Interaktion von Target und Wirkstoff, in einem - wie gesagt - analytisch nicht eben einfach handhabbaren Feld.

Wie findet man einen HIT? Prinzipiell gibt es verschiedene Vorgehensweisen, man kann einen so genannten rationalen approach stellen, wenn man sehr viele Strukturkenntnisse über das Target hat. Oder man kann sich an Verbindungen, die schon eine Wechselwirkung machen, entlang hangeln. In immer mehr Projekten geht man aber über das Screening, man baut ein Testsystem auf, mit dem man eine Wechselwirkung messen kann. Das macht man mit HTS. Dann muss man die Unmenge an Daten sortieren, die interessanten Treffer heraussortieren und unter denjenigen, die sich am besten eignen. Man muss sie gut charakterisieren und die Entscheidung treffen, welche man optimiert. (U/3)

Die Hochdurchsatzauslese liefert also nur einen ersten Hinweis auf eine Leitsubstanz bzw. richtiger gesagt auf eine ganze Reihe von Leitsubstanzen, die in aufwendigen Prozeduren weiter optimiert bzw. „zugeschnitten“ werden. Dabei werden die Verbindungen schrittweise geringfügig in ihrer Struktur verändert: Es werden Atome oder Atomgruppen verlängert, verkürzt, abgeschnitten oder hinzugefügt. Durch diesen hundertfach variierten Zuschnitt versucht die Pharmaforschung die Wirkung der Leitsubstanzen weiter zu verbessern. Um die Leitsubstanz zu einem möglichst „idealen“ Entwicklungskandidaten zu konfigurieren, bedient sich die Pharmaforschung des Prinzips der kombinatorischen Chemie, in Ansätzen auch des „molecular modeling“. Mithilfe der kombinatorischen Chemie können eine Vielzahl von Verbindungen - mithilfe eines Syntheseautomaten - gleichzeitig aufgebaut und beliebig miteinander kombiniert werden.⁸⁰

80 Hierbei lassen sich kurzkettige, aus ähnlichen Bausteinen aufgebaute Substanzen besonders gut herstellen. Aus drei einsteinigen Gebäuden entstehen zunächst 3 mal 3 zweisteinige und schließlich 3 mal 3 mal 3 also 27 unterschiedliche dreisteinige Verbindungen. Für die Herstellung einer Substanz aus drei Strukturelementen aus 36 Ausgangsverbindungen heißt das: Nach ca. eineinhalb Tagen sind $36 \times 36 \times 36$, also 46.656 neue Moleküle entstanden.

Molecular modeling heißt, gezielt Moleküle mit Hilfe des Computers zu konstruieren. Computer modeling und Kombinatorische Chemie galten bis vor kurzem noch als geradezu sensationelle Schlüsseltechnologien, um in unendlicher Varianz und höchster Güte Wirkstoffe nach Maß zu generieren. Voraussetzung hierfür ist, dass die (3D-) Struktur eines Proteins, also des Wirkorts bekannt ist. Dies ist für die wenigsten Proteine der Fall. Tatsächlich sind von den etwa 100.000 Proteinen im menschlichen Körper bisher nur 10 % in ihrer Struktur wirklich aufgeklärt. Die industrielle Forschungspraxis legt in Anbetracht dieser Wissensgrundlage eine ernüchternde Betrachtungsweise an den Tag.

Ja, so kann man es ausdrücken. Dieser Hype ist nicht mehr da. Aber das ist in der Forschung üblich, Forschung verläuft in Wellen. Sie erinnern sich an Zeiten, als man mit Rational Drug Design - das kam damals aus der Chemie - meinte, sie können jedes Molekül gezielt synthetisieren nach dem, was sie von ihm erwarten, sozusagen am Computer. Das hat sich nicht erfüllt, und dann rutschten alle ins Gegenteil, indem sie sagten, Rational Drug Design und Computer Modeling ist total überflüssig, vergessen wir das alles. Das war genauso falsch. Wie immer in der Wissenschaft und Forschung hängt es ab von den Wellen, in welcher Phase sie gerade sind und was sie brauchen. (U/6)

Ungeachtet dieser Wellenbewegungen steht fest, dass diese Technologien unverzichtbar sind und zum Standardrepertoire der Pharmaforschung gehören.

Denn was wir haben, das ist das Kurzfristige, das haben alle Firmen aufgebaut, und wir haben das in einer hohen Perfektion getan. ... Um Hemmstoffe für dieses Enzym zu suchen haben wir den ganzen Apparat. Wir haben Hunderttausende von Substanzen, wir haben alles. (U/17)

Durch die Technologieplattformen, die heute in der Wirkstoffsuche appliziert werden, kann die Pharmaforschung wesentlich mehr Substanzen auf ihre Wirkung testen (Noch vor einigen Jahren konnten die Wirkstoffchemiker viel mehr Substanzen herstellen, als Biologen und Pharmakologen zu testen in der Lage waren). Sie kann darüber hinaus in ihrer Strukturzusammensetzung neuartige Verbindungen generieren. Und sie ist schließlich in der Lage, diese Substanzen bzw. die hieraus konfigurierten Hits besser zu optimieren, als es früher der Fall war. Dies gilt insbesondere in Bezug auf die Frage, ob die Hits überhaupt geeignet sind, ein Arzneimittel zu werden: Werden sie vom Körper aufgenommen, verteilen sie sich auf eine Weise, wie man das von einem Arzneimittel

erwartet, haben sie sehr offensichtliche toxikologische Eigenschaften? Zusammengekommen ist hierin fraglos eine erhebliche Steigerung des innovatorischen Leistungspotentials der Pharmaforschung zu sehen. Gleichwohl bringt auch diese Entwicklung neue Unsicherheiten und erhöhte Anforderungen an das Know-how sowie die Komplexitätsverarbeitungskapazitäten der Pharmaforschung mit sich. Konkret sind damit zwei bislang ungelöste Grundprobleme der Wirkstoffsuche angesprochen, die sowohl eine quantitative wie qualitative Dimension haben.

Je mehr Substanzen auf ihre pharmakologische Wirksamkeit hin überprüft werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für einen Treffer. Es ist durchaus gang und gäbe, dass die Pharmafirmen nicht mehr „nur“ ein paar, sondern einhundert oder zweihundert Hits landen, aus denen sie einen geeigneten Entwicklungskandidaten auswählen müssen. Diese Auswahl ist im wahrsten Sinn der Metaphorik deshalb eine Qual, weil die Beurteilung der therapeutischen Brauchbarkeit - insbesondere der neuartigen - Substanzen außerordentlich schwierig ist. Anders formuliert: Es fehlt systematisches Wissen, um aus den entworfenen und synthetisierten Verbindungen genau diejenige auszuwählen, die das Zeug zu einem Arzneimittelkandidaten hat. Das heißt, die eine gute Wirkungsstärke, einen günstigen Abstand zwischen therapeutischer und giftiger Wirkung sowie eine gute Aufnahme und Verweildauer im Körper aufweist.

Ich finde bei so einer Gelegenheit einhundert oder zweihundert Hits, und ich weiß, dass letztlich nur einer oder zwei dieser Hits Arzneimittel werden können. Und ich hab genau keine rechte Ahnung, wie ich genau die eins, zwei raus finden kann. Da ist ein Flaschenhals. (U/6)

Eine der großen Fragen ist diejenige, warum haben wir so viele Wirkmoleküle, die irgendwelche Hits oder Leads zeigen, die aber nachher in vivo nicht funktionieren. Das heißt letzten Endes, man hat in vitro etwas gefunden, was in vivo nicht funktioniert. Die Frage ist, wie könnte man das überbrücken? (U/4)

Hinter diesem Problem steckt noch ein weiteres Problem: Wenn die Pharmaforschung durch 2 Millionen Substanzen screen, landet sie bei Molekülen, die im Bezug auf ihre Eigenschaften als potenzielles Arzneimittel nicht unbedingt erprobt und bekannt sind. Das heißt, die chemischen Strukturen sind sehr viel heterogener geworden, damit aber

wird die Anzahl an Überraschungen in der Entwicklung in Bezug auf Sicherheit, Pharmakogenetic und Verträglichkeit am Menschen sehr viel größer. Und diese Überraschungen führen allzu oft dazu, dass viele Wirkstoffe, die den gesamten voraus gegangenen biologischen Tests an Zellkulturen und Tierexperimenten standgehalten haben, in der klinischen Prüfung scheitern. Von 10 Wirkstoffen in der Klinik bleibt durchschnittlich einer für die Zulassung übrig.

Das Risiko des späten Misserfolgs eines Innovationsvorhabens bleibt damit unverändert das Damoklesschwert, das über der Pharmaforschung schwebt. Und wie bei der Targetzeigt sich auch bei der Wirkstofffrage, dass der Unsicherheits- und Komplexitätsgrad der Innovationsaufgaben, der in der Pharmaforschung von je her auf einem hohen Niveau liegt, sich durch die Art und Weise, wie heute im Forschungsprozess nach neuen Arzneimitteln gesucht wird - über Hypothesen, die auf der Basis von Erkenntnissen im Bereich des Genoms gefunden worden sind, High Capacity Screens, große Substanzdatenbanken und neue Methoden der Substanzoptimierung - zugenommen hat. Dabei bestehen zwischen Produkt bezogenen Innovationsproblemen und Problemen der Beherrschung des Innovationsprozesses enge Zusammenhänge, die aus dem Stand der allgemeinen Wissenschafts- und Technologieentwicklung herrühren. Und diese ist denn eben doch nicht biotechnologisch dominiert. Standard ist, dass die großen Pharmafirmen ihre Wirkstoffsuche im Schwerpunkt im Bereich der chemischen Verbindungen, den so genannten Small Molecules konzentrieren (ca. 80 %). Sie machen zugleich den überwiegenden Marktanteil aus. Der Tenor unserer Gesprächspartner ist, dass dies wohl auch noch eine ganze Weile so bleiben wird.

Bei Ansätzen über Genomics, Proteomics und Bioinformatik sind wir zunächst einmal darauf aus, NCE's (New Chemical Entities) durch Screening zu identifizieren. Das heißt, auch aus den modernen Technologien neue Targets zu finden und zu validieren, werden wir zunächst den Weg beschreiten, NCE's zu finden. (U/9)

Insofern ist im Gebiet der Wirkstoffsuche weiterhin die Chemie mehr oder weniger im Vorfeld der Forschung und verantwortlich für den Erfolg. Es ist die Chemie, die unerwünschte Eigenschaften eines Moleküls, seien sie toxikologischer, seien sie genetischer Art verhindert, indem sie mit neuen Modifikationen versucht, genau diese Wirkung zu

umgehen. Und es ist die Chemie, die das Molekül bis zum Ende der Entwicklung begleitet.

Die Chemie ist unerlässlich in allem, was wir tun. Das wird sich nicht ändern. Das heißt, mit aller Molekularbiologie, Genomics und Proteomics, allen rationalen Ansätzen in der Wirkstofffindung werden sie immer zu einem bestimmten Zeitpunkt mit einem hoffentlich validierten, definierten Target optimierte chemische Moleküle brauchen, die dieses Target beeinflussen, und dazu brauchen sie Chemie.“ (U/6)

Entgegen den in der Vergangenheit üblichen Bedingungen - und hierin liegt die qualitative Veränderung - werden diese niedermolekularen Wirkstoffe (Small molecules) nun aber auf einer anderen, molekularbiologischen Grundlage, d.h. sehr viel intensiver charakterisierter Targets entwickelt und optimiert.

Die Molekularbiologie hat einen erheblichen Einfluss auf die Wirkstoffsuche. Sie können sagen, wir haben das Protein isoliert, es hat etwas mit Diabetes zu tun, wir wissen aber nicht, ob Nebeneffekt oder ursächliche Wirkung, nehmt das doch mal in eure Maschinerie und gebt uns Substanzen, die auf dieses Target wirken. Wenn sie im besten Fall hier nicht nur das Target kennen, sondern Verbindungen in der Hand haben, die nicht hochaktiv sind und vielleicht die eine oder andere Nebenwirkung haben, aber die Wechselwirkung mit dem Target haben, können sie damit in ein Tiermodell gehen, das für dieses Target aussagekräftig ist. Sie können im Tier schauen, ob es funktioniert und wir Wechselwirkungen zwischen dem Target und der Substanz haben. Wenn das der Fall ist, und dieses Tier ist ein Diabetes-Modell, finden sie an dieser Stelle heraus, ob das Protein ursächlich mit Diabetes zu tun hat, denn dann müssen sie eine Verbesserung der Krankheit erzielen. Wenn dieses Target ein Nebeneffekt von Diabetes ist, kriegen sie zwar eine Wechselwirkung mit dem Target, werden aber an der Diabetes selber nichts verbessern können. Das ist ein ganz klarer Punkt, wo wir mit Genomforschung zu tun haben. Die Anforderung an uns ist, könnt ihr mehr Screenings auf verschiedene Targets fahren, d. h. wenn euch die Genomforschung mehr Targets bringt, könnt ihr das durchschleusen und am Ende sagen, wir haben für jedes Target fünf Substanzklassen, mit denen wir schauen können, ob das Target valide ist. (U/9)

Darüber hinaus zeigt sich der Einfluss der Molekularbiologie auch in Form der Weiterentwicklung von quantitativen Testmethoden, aussagekräftigen Tiermodellen oder

Hybridzellen, d.h. er macht sich auch in den biologischen Teilprozessen der Wirkstoffsuche bemerkbar.

Mit dem High-Throughput-Screening und in der tierexperimentellen Validierung durch bestimmte genetische Varianten versuchen sie, die menschliche Erkrankung im Tier tatsächlich nachzuahmen, indem sie z. B. ein krankes menschliches Gen einem Tier einsetzen, also ein transgenes Tier machen, sodass sie ein in-vivo-Modell haben, an dem sie kleine Moleküle testen können. (U/10)

Alles in allem hat die Bio- und Gentechnologie einen neuen Aufklärungsmechanismus in den Prozess der Wirkstoffsuche hinein geschoben, der die Interaktion von Target und Wirkstoff zwar nicht lückenlos, aber ohne Zweifel doch genauer als in der Vergangenheit zu fassen in der Lage ist. Diese Tatsache begünstigt enge Kopplungen zwischen Molekularbiologie und Chemie und prägt mit immer größerer Bestimmtheit Vorgehensweise und Methodik des Forschungs- und Entwicklungsprozesses. Forschungsleiter dreier unterschiedlicher Unternehmen sind sich einig:

Man kann heutzutage keine niedermolekulare Forschung ohne die Biotechnologie machen, deswegen sehen wir das als eine Einheit. (U/9)

Also überall der instrumentelle Charakter, der sie zu dem angestrebten Ziel führt, der viel wichtiger als der Produktaspekt der Biotechnologie ist. Insofern ist es überhaupt kein Gegensatz, die Entwicklung eines modernen Pharmakons ohne Biotechnologie ist nicht mehr vorstellbar. Jeder braucht dieses Instrumentarium, wenn er wettbewerbsfähig sein will. (U/3)

Sie werden heute überhaupt kein kleines Molekül mehr entdecken und entwickeln können, wenn sie nicht die Werkzeuge der Biotechnologie benutzen. (U/6)

Ziel ist es, mit den Werkzeugen der Biotechnologie sowohl in ihrer Strukturzusammensetzung als auch in ihrer Wirkung auf das aktive Zentrum des Target neuartige Wirkstoffe zu entwickeln. Insofern indizieren Biotechnologie und Chemie nicht technologisch-wissenschaftlich inkompatible Entwicklungspfade für die Realisierung von Produktinnovationen. Und schon gar nicht - weder kurz-, mittel noch langfristig - löst die Biotechnologie die Chemie ab. Bei unseren Gesprächspartnern ist diese These durchgängig auf vollkommenes Unverständnis gestoßen.

Ich weiß gar nicht, ob das jemand qualifiziert und ernsthaft gesagt haben kann? Man kann über New Biological Entities reden, da ist sicher die Biologie entscheidend, wobei das auch chemische Moleküle sind. Aber die Wirkstoffe sind in der Regel chemische Verbindungen. Es gab neulich einen Leitartikel in der Angewandten über die Renaissance der Chemie, ich habe das mit Staunen gelesen und wusste gar nicht, was den Mann treibt. Es deckt sich nicht mit meinen Erfahrungen. Es kann nur partnerschaftlich gehen, es ist wohl müßig zu sagen, wer die wichtigere Rolle hat, aber ich erlebe die Wirkstofffindung sehr stark Chemie getrieben. Natürlich müssen all die Verbindungen getestet und gute, relevante Folgemodelle erdacht werden, das ist eine sehr anspruchsvolle Tätigkeit der Biologen, die viel Kapazität und Expertise erfordert, aber ohne eine sehr starke chemische Unterstützung bringt das nichts. (U/17)

Die Suche nach chemischen Wirkstoffen hat durch den Einzug der Biotechnologie in Verbindung mit einer durchgreifenden Prozessautomatisierung eine Weiterentwicklung und neue Innovationsdynamik erfahren. Die Neuigkeit dieses Innovationsgeschehens ist nicht in der Einführung eines gänzlich neuen (Werk-)Stoffs, sondern darin zu sehen, dass dieser in einem vollkommen neuen Rahmen interpretiert und mit Werkzeugen der Biotechnologie weiterentwickelt wird. Die Pharmafirmen haben dabei hohe Anpassungsfähigkeit darin bewiesen, unter unbestimmten und risikoreichen Bedingungen in neue Forschungs- und Technikfelder einzusteigen und mit dieser Innovationsleistung die für die Generierung neuer Produkte notwendigen Voraussetzungen zu schaffen. Gerade im Bereich der Wirkstoffsuche können die Unternehmen an ihr langjährig aufgebautes chemisches Know-how anknüpfen und dieses Entwicklungspotential in neuer Qualität mit der Biotechnologie verbinden. Parallel dazu ist festzustellen, dass unter diesen veränderten Bedingungen für die Bestimmung und Beurteilung des Neuigkeitsgrades einer Produktinnovation entscheidend ist, ob das Präparat verbesserte oder gar vollkommen neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnet, vor allem aber, ob dessen Wirksamkeit auf Basis eines gut verstandenen oder eines letztlich nicht erklärbaren Wirkmechanismus beruht. In der Konsequenz können radikale Produktinnovationen noch immer auf der stofflichen Basis der chemischen Synthese generiert werden. Zumindest lassen die Experten in der Pharmaforschung keinen Zweifel daran, dass den neuen chemischen Molekülen dieses Potential innewohnt.

Dieser Befund ist deshalb von hoher Relevanz, weil neben den konventionellen chemischen Verbindungen ein Produktentwicklungspfad existiert, der in der öffentlichen wie innovationswissenschaftlichen Debatte vielfach als die bessere Alternative und die eigentliche Neuerung der Pharmaforschung gilt, die Biopharmazeutika (New Biologicals Entities). Ihre Einführung und damit die Generierung einer vollkommen neuen Klasse von Wirkstoffen wird vielfach als die radikale Produkt- bzw. Durchbruchinnovation assoziiert, welche die herkömmliche Pharmaforschung um einen Großteil ihrer Kompetenzen (Wörter 2001) und den Biotechunternehmen einen rasanten Aufstieg brachte. Diese Ereignisse liegen nunmehr zwei Jahrzehnte zurück und es stellt sich die Frage, worin, aus heutiger Perspektive betrachtet, die Innovationsqualitäten und Potentiale der NBEs zu verorten sind und welche realen Aktivitäten die traditionelle Pharmaforschung in dieser Produktlinie mittlerweile entfaltet hat.

5.2.4 Biopharmazeutika in der Pharmaforschung: Innovations- und Umsetzungsschwäche

Wie in Kapitel 5.1 erwähnt, waren es US-amerikanische Biotechfirmen, die auf Basis der Klonierung und Exprimierung menschlicher Gene in Bakterien die Gewinnung von Proteinen (NBEs) möglich machten. Dies verbesserte auf Basis der Rekombination der DNA hergestellten körpereigenen Proteine (menschliches Wachstumshormon, Humaninsulin, thrombolytische Enzyme) die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten. Ihre therapeutische Wirkung hingegen war im Grundsatz schon bekannt oder doch zumindest abzusehen (vgl. Drews 1998:113 ff). Die eigentliche Innovation lag nicht in der *therapeutischen Verwendung* der Proteine, *sondern im Einsatz molekularbiologischer Techniken für ihre Herstellung*. Durch die Biotechnologie konnten diese Substanzen in bisher nicht erreichter Menge und Reinheit, vor allem aber auch zu vertretbaren Kosten hergestellt werden. Die Anwendungsmöglichkeiten und Marktchancen, die dieser erste (bio)technologische Innovationsschub eröffnete, waren immens. Und bis heute ist es in einer Reihe von Fällen noch nicht gelungen, niedermolekulare Verbindungen als Substitute etwa für Insulin, Erythropoietin oder den Faktor 8 zu entwickeln.⁸¹ Mit der Herstellung menschlichen Insulins verdiente Genentech, mit Erythropoietin Amgen Milli-

81 Gegenwärtig sind ca. vierzig verschiedene Biopharmaceuticals für sehr schwerwiegende Erkrankungen auf dem Markt, für die es keine Alternative aus der chemischen Forschung gibt.

arden Dollar. Mit diesen Gentechnik-Präparaten veränderten sich die Konkurrenz- und Wettbewerbsbeziehungen zugunsten der Biotechunternehmen. Allerdings ist dieser Wandel bis heute auf ganz bestimmte Indikationen beschränkt, und müssen die Früchte der Entdeckung mit großen Pharmafirmen, die vielfach Prozessentwicklung Produktion und Vertrieb der Biopharmazeutika übernehmen, geteilt werden. Zudem zeigte sich recht bald, dass die Anwendungsmöglichkeiten und Entwicklungspotentiale dieser Frühwerke der Biotechnologie begrenzt und aus heutiger Sicht bereits seit längerem ausgeschöpft sind.

Bei dem Wort 'neu' muss man sehr vorsichtig sein, weil das Insulin seit 1982 auf dem Markt ist. Die Idee ist wirklich nicht mehr neu. Was vielleicht die Vorzüge bei dieser Art der Therapie sind: Es sind körpereigene Therapeutika, die über Jahrmillionen von der Evolution entwickelt worden sind. Das Insulin ist keine Erfindung der Menschen, sondern es ist eine Entdeckung. So wie man einen Kontinent entdeckt, hat man entdeckt, dass ein ganz gesunder Mensch ein kleines Problem hat, er kann das Insulin nicht machen. Was die Gentechnologie hier leistet, ist, sie stellt das körpereigene, identische Insulin her und gibt es dem Patienten zur Therapie. (U/9)

Über den vergleichsweise eng begrenzten Anwendungs- und technologischen Innovationsrahmen der in der Natur vorkommenden „Frühwerke“ hinaus hat sich die Proteinpalette bis heute erheblich verbreitert. Voraussetzung hierfür war die beständige Weiterentwicklung der molekularbiologischen Techniken und Methoden. So gelang es schon nach kurzer Zeit - auf Basis so genannter Hybridisierungsexperimente - unbekannte oder nur ihrer Aktivität nach bekannte Proteine zu gewinnen (Interferon, Interleukine, Erythropoietin etc.). Das heißt molekularbiologische Techniken wurden nun nicht mehr nur für die Herstellung, sondern für die eindeutige Identifikation neuer Proteine eingesetzt, die bis dahin nur phänomenologisch beschreibbar waren. Einen neuen Entwicklungsschub erfuhr die Palette der gentechnisch hergestellten Proteine durch die Fusion von Genen, die in geeigneten Vektoren auch die Synthese von Fusionsproteinen steuerten. Im Gegensatz zu den in der Natur vorkommenden Proteinen der ersten Generation werden die Wirkstoffe nun in einer Art und Weise geschneidert und mit einer Funktion versehen, die sie für die Therapie besonders geeignet macht. Zu dieser zweiten Generation gezielt veränderter, natürlicher Proteine (rekombinante Proteine) gehören Defektmutanten, TPA, Fusionsproteine sowie monoklonale Antikörper. Allesamt kom-

plexe, wissensintensive und wenig ausgereifte, riskante Methoden. *Monoklonale Antikörper* konnten zunächst nur in Mäusen hergestellt werden. Als es schließlich gelungen war, Maussequenzen durch humane Antikörpersequenzen (Humanisierung von Antikörpern) zu ersetzen, konnten die Antikörper für therapeutische Zwecke nutzbar gemacht werden.⁸² Die meisten Therapeutika, die in den kommenden Jahren - vielleicht - in den Markt kommen werden, sind solche monoklonalen Antikörper. Im Gegensatz zu den Frühwerken repräsentieren sie aber weder einen leichten noch schnellen Innovationserfolg. Denn von den ersten Grundlagenarbeiten, die Köhler und Milstein 1975 vorgelegt haben, hat es immerhin 25 Jahren gebraucht, bis die ersten nennenswerten Markterfolge eintraten. Und gerade viele Biotechunternehmen sind in diesem Zeitraum frustriert aus dem Geschäft mit den Antikörpern ausgestiegen. Gleichwohl handelt es sich bei den Antikörpern wie bei den *rekombinanten Proteinen* um ein aussichtsreiches Marktsegment, das derzeit am schnellsten wächst.⁸³ Seit der Einführung des Human-Insulins 1982 stieg die Anzahl rekombinanter Arzneimittel in Deutschland bis zum Jahr 2004 auf rund 80 zugelassene Medikamente mit 52 verschiedenen Wirkstoffen an. Derzeit befinden sich etwa 260 neu entwickelte Präparate in den verschiedenen Stadien der klinischen Prüfung (vgl. ISB 2004). Bei einem Zuwachs von durchschnittlich 14 bis 24 rekombinanten Arzneimitteln pro Jahr wird erwartet, dass langfristig 20 bis 25 % aller zukünftigen Medikamente aus gentechnischer Herstellung stammen werden.

Die Biopharmazeutika stellen für die großen Pharmafirmen bereits heute eine neue opportunity structure dar, die sie neben den Small Molecules verfolgen - und zwar eher indirekt. Die Pharmafirmen sichern sich den Zugriff auf neue Produkte und Märkte nicht auf Basis der Generierung eigener, patentfähiger Wirkstoffe, sondern treten als Vermarkter für Biotechunternehmen auf und vermarkten die aus den Biotechunternehmen stammenden Proteine/Antikörper über ihre umfangreichen Vertriebskanäle. Diese Form der kommerziellen Ausnutzung der Forschungsleistungen der Biotechunterneh-

82 G. Köhler und C. Milstein veröffentlichten bereits 1975 über die Hybridomtechnik und Herstellung monoklonaler Antikörper. Hierbei wird eine Maus mit einem bestimmten Antigen immunisiert. Nach einigen Wochen produzieren die B-Lymphozyten Antikörper, die gegen verschiedene chemische Strukturen des Antigens gerichtet sind. Dabei stellt jeder Lymphozyt einen eigenen ganz bestimmten Antikörper her. Im Blut des immunisierten Tieres findet man ein Gemisch dieser verschiedenen Antikörper. Wenn man die Milzzellen des immunisierten Tieres mit Myelomzellen fusioniert, erhält man nach der Verdünnung und Anzüchtung einzelner fusionierter Zellen, sogenannter Hybridome, Zellkulturen, die nur einen einzigen Typ von Antikörper herstellen (vgl. Drews 2001).

83 Der Umsatz wird in 2010 bei ca. 50 Milliarden US Dollar liegen

men hat sich bereits in der Frühphase der Biotechindustrie konstituiert. So wurde etwa Human Insulin von Eli Lilly (Zulassung: 1982), Interferon von Schering Plough bzw. Hoffmann La Roche (Zulassung: 1986) und die Hepatitis B Vaccine von Merck (Zulassung: 1986) vermarktet. Hierdurch wurde zwischen den alten und neuen Akteuren im Pharmageschäft von Beginn an ein komplexes Gefüge wechselseitiger Kooperationen und Abhängigkeiten begründet, das bis heute und mit zunehmender Dynamik intakt ist. Denn wie Kapitel 3 gezeigt, fehlt den Biotechnologieunternehmen vielfach der finanzielle Rückhalt, aber auch der Zugang in die von Big Pharma absolut dominierten Vertriebskanäle, um als eigenständige Vermarkter aufzutreten. Und den Pharmaunternehmen, so die gängige Lesart, fehlt es an der biotechnologischen Wissensbasis, um eigenständige biopharmazeutische Produktentwicklungen in den Markt zu bringen. Damit sind die Biotechunternehmen als die nachhaltig dominante Kraft auf der Marktseite anzusehen. Die Implikationen dieser Entwicklung für die Pharmafirmen liegen auf der Hand: Ihnen droht im Segment der Biopharmazeutika eine genuine Innovations- und Umsetzungsschwäche. Obwohl es für diese Schwäche, wie etwa der Blick auf die Produktpipelines der Pharmafirmen in den 80er und 90er Jahren verrät, unabwiesbare Evidenzen gibt, dürfen mehrere in Bezug auf die biopharmazeutische Performanz der Pharmafirmen gegenläufige Tendenzen nicht übersehen werden:

Neben „reinen“ Vertriebspartnerschaften haben sich im Verlauf der neunziger Jahre zunehmend „echte“ Partnerschaften entwickelt, in denen auf dem Weg des wechselseitigen Wissenstransfers neue biopharmazeutische Produkte von Pharma- und Biotechforschung gemeinsam entwickelt werden. Dies ist jedoch nur unter der Voraussetzung einer einschlägigen Wissensbasis denkbar und möglich. Darüber hinaus bescheinigen die Biotechunternehmen den Akteuren in der pharmazeutischen Industrie herausragende Qualitäten in der Entwicklung im Allgemeinen, und dem Scaling up, d.h. der Prozessentwicklung sowie in der Herstellung im Besonderen. Nicht zufällig kommt deswegen in zwei der von uns untersuchten Unternehmen der Entwicklung und Herstellung von Biopharmazeutika eine herausragende Rolle zu. Beide Unternehmen haben seit Mitte der achtziger Jahre diese Aktivitäten in ihre Entwicklungs-, Produktions- und Zulassungsschiene integriert und sich als weltweit anerkannte Spezialisten etablieren können. Sie haben aufbauend auf Vorerfahrungen mit den traditionellen biotechnologischen

Prozessen nicht nur das notwendige Know-how, sondern europaweit die größten Kapazitäten und die Produktion im Blockbuster-Segment der Biopharmazeutika etabliert. Während dieses Geschäft von dem einen Unternehmen im Rahmen von Contract Manufacturing betrieben und offensiv beworben wird, bedient das andere Unternehmen neben der hausinternen Wirkstoffentwicklung in erster Linie eine große US-amerikanische Biotechfirma, an der es eine Mehrheits-Beteiligung hält (dritte Priorität haben externe Kunden).⁸⁴

Bezogen auf die uns interessierende Frage einer Integration der Biopharmazeutika in die Forschungsschiene der Pharmaunternehmen scheint uns in diesen Aktivitäten ein die Anpassungsfähigkeit begünstigender Faktor zu liegen. Doch auch Pharmafirmen, die diese Umsetzungsstärke im Bereich biopharmazeutischer Produktlinien nicht oder doch zumindest nicht in dem hohen Maß aufweisen wie die genannten Beispiele, haben mit unterschiedlicher Tiefe und Reichweite Verfahren zur Auffindung, Evaluierung und Optimierung von Proteinen/Antikörpern etabliert. Insofern kontrastieren zwar umfassende und formalisierte mit eher partiell angelegten Integrationslösungen, die wiederum mit spezifischen Prioritätensetzungen hinsichtlich Indikation und Anwendungsbereich verbunden sind. Mit Blick auf die künftige Entwicklungsdynamik ist es auf Basis unserer Befunde nicht eben leicht zu entscheiden, wie weit die Firmen bei der eigenständigen Nutzung der biopharmazeutischen Opportunität künftig eher „Klotzen oder Kleckern“ werden. Aber eindeutig ist, dass heute keines der von uns untersuchten Pharmaunternehmen mehr gänzlich auf die Integration der Biopharmazeutika in die eigene Forschungs- und Produktschiene verzichtet.

Die therapeutischen Möglichkeiten und Begrenzungen der Biopharmazeutika, dies indizieren unsere Befunde, werden nach einem Hype in den 80er Jahren wesentlich realistischer eingeschätzt. Sie gelten nicht mehr als die neue Wunderwaffe, die es möglich macht, Krankheiten nunmehr an der Wurzel treffen zu können. Sie gelten viel mehr als eine Option unter anderen, die unter den derzeitigen Bedingungen des wissenschaftlichen Wissensstandes neue Möglichkeiten, aber auch inhärente Begrenzungen aufweist.

84 Dieses Unternehmen verfügt zudem über eine - käuflich erworbene - Monopolstellung im Bereich der PCR-Technologie (sowie Reagenzien), die zur Analyse genetischer Parameter heute zur Standardausstattung eines jeden molekularbiologisch arbeitenden Labors gehört.

Und in diesem Zusammenhang hat schließlich auch die Diskussion um die vermeintlichen Vorteile der Biopharmazeutika bzw. der entsprechenden Nachteile der niedermolekularen Wirkstoffe viel von ihrer Dramatik eingebüßt.

Mittlerweile ist der Stand der Technik eigentlich so, dass Proteine oder chemische Verbindungen letztlich von ihrem therapeutischen Potenzial und ihrer Herstellbarkeit völlig äquivalent zu sehen sind. (U/3)

Betrachten wir den Wirkmechanismus der Biopharmazeutika und das damit verbundene Für und Wider ein wenig genauer: Die therapeutische Anwendung von Proteinen bietet sich insbesondere dort an, wo ein monoklonaler Zusammenhang zwischen der Krankheit und dem Fehlen oder dem Überschuss von einem Protein entdeckt werden kann. Ein wichtiges Kriterium hierfür ist, ob das molekulare Target, also das Protein, woran die therapeutische Substanz binden soll, sich außen auf einer Zelle oder im Inneren befindet (Pathway). Wenn sich das Target außen auf einer Zelle befindet, so die Experten, bietet es sich in vielen Fällen an, mit einem Protein zu arbeiten, weil ein solches Protein sehr viel leichter und reproduzierbarer herzustellen ist als eine niedermolekulare Substanz. Gerade weil die Interaktion von Target und Wirkstoff auf molekularer Ebene in diesen Fällen einigermaßen klar und von daher einigermaßen sichergestellt ist, dass das Protein seine Wirkung gezielt entfalten wird, müssen in diesem Fall und im Gegensatz zur chemischen Wirkstoffsuche nicht zigtausende verschiedener Verbindungen synthetisiert werden. Zudem zeigen die Proteine gute toxische Eigenschaften, d.h. sie sind relativ gut verträglich. Der Effekt: Die biologischen Wirkstoffe haben mit etwa acht Jahren verhältnismäßig kurze Entwicklungszeiten, entsprechend günstiger fallen die Entwicklungskosten aus. Und nicht zuletzt weisen beispielsweise monoklonale Antikörper in der Phase der klinischen Prüfung eine dreimal höhere Erfolgsrate als die chemischen Moleküle auf.

Eine zentrale Voraussetzung für die Nutzung eines Proteins als Wirkstoff ist, dass der Wirkort (Target) eine ganz bestimmte zelluläre Struktur aufweist, an die der Wirkstoff binden bzw. durch ein Antikörper gehemmt werden kann. Nun sind allerdings weder unbegrenzt gute Targets von extrazellulärer Qualität verfügbar,

Wir haben eine Reihe von Antikörpertherapien auf dem Markt als eine Sparte der Biologicals. Wir sehen die damit verbundenen Komplikationen über den anfänglichen Hype, das wäre etwas ganz Tolles, hinaus. Es sind Probleme da, das sind Probleme der Wirksamkeit, der Spezifität, Seiteneffekte. (U/19)

noch sind alle Krankheitsgebiete für diesen Ansatz geeignet. Denn mit den Biopharmazeutika verbunden ist eine parenterale Therapieform. Das heißt, die großen Moleküle können nur als Infusion (in gewissen Fällen auch als Inhalation) gegeben werden und haben demnach gegenüber einer Tablette vergleichsweise sperrige Applikationseigenschaften. Diese Tatsache begründet gerade unter Marktgesichtspunkten erhebliche Limitationen in der Anwendung, insbesondere bei chronischer Gabe. Diese Faktoren führen aus Sicht der Pharmaforschung einerseits zu erheblichen Begrenzungen in den Anwendungs- und Weiterentwicklungsmöglichkeiten von Biopharmazeutika:

Man hat gar nicht in sehr vielen Projekten die Möglichkeit, irgendwelche biologischen Entities zu suchen. Das könnten z. B. Antikörper sein, das geht nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle, und dann muss man bei einem Antikörper als Therapeutikum überlegen, passt es auf das Krankheitsbild, die Applikationsform und alles mögliche spielt eine Rolle. Das heißt, es gibt gewisse Problemstellungen, wofür es sich eignet und dann bezieht man es ein. (U/7)

Andererseits steht für die Pharmaforschung außer Frage, dass es für bestimmte Indikationen und Rezeptoren sinnvoll ist, anstelle eines Small Molecule der Entwicklung eines Biopharmazeutika den Vorzug zu geben. Zumal die Firmen über Kapazitäten in Form entsprechender Substanzen als auch die passenden Screening-Möglichkeiten verfügen.⁸⁵

Das heißt, man muss von Fall zu Fall sehen, ob man ein bestimmtes therapeutisches Ziel besser mit einem Protein oder einer niedermolekularen Substanz erreicht. (U/9)

Für uns ist der häufigste Fall, dass wir nach kleinen chemischen Molekülen suchen. Wenn man Biological Entities einbeziehen könnte, versuchen wir das immer, was sich

85 Dies Screening findet allerdings nicht auf Standardbasis statt: „Wenn in einem Forschungslabor ein Protein gefunden wurde, das möglicherweise mit X zu tun hat und wir untersucht haben möchten, brauchen sie für so eine Screening-Kampagne zwar keine Unmengen, aber doch substanzielle Mengen dieses Proteins. Die kann das Forschungslabor in der Regel nicht generieren, da ist uns in mehreren Fällen schon sehr dienlich gewesen, dass wir eine große Biotechnologie haben. Die fahren eine für ihre Verhältnisse kleine Kampagne und stellen das Protein in vernünftiger Menge her.“

auch anbietet, weil wir die leistungsfähige Biotechnologie haben. Es ist sicher wert zu überlegen, ob man mit einem Antikörper etwas machen könnte, es gibt in den Therapiegebieten auch Projekte, wo man das alternativ versucht. (U/6)

Ohne Zweifel gibt es eine Reihe von marktlich attraktiven Targets und Pathways, die sich zur weiteren Erforschung und Entwicklung anbieten und die die Pharmafirmen - vielfach in Kooperation mit den Biotechunternehmen - tatsächlich auch angehen werden. Festzuhalten ist, dass die traditionellen Pharmafirmen ihre interne Wissensbasis im Bereich der biopharmazeutischen Forschungs- und Entwicklungsfähigkeiten teilweise erheblich ausgeweitet und ihre ehemals rein chemisch basierte Wirkstoffsuche diversifiziert haben. Es spricht demnach einiges dafür, dass die Pharmaforschung künftig verstärkt eigene Pfade in diesem attraktiven Marktsegment verfolgen und Innovationsspielräume nutzen wird, wobei es zwischen den Unternehmen freilich unterschiedliche Entwicklungsdynamiken geben dürfte.

Angesichts dieser Befunde scheint es uns geboten, das Bild der von der biopharmazeutischen Entwicklungsdynamik abgehängten etablierten Industrieforschung energisch zu korrigieren. Fakt ist: Die Pharmafirmen hinken bei der biopharmazeutischen Wirkstoffsuche nicht hoffnungslos abgeschlagen hinter her, sondern haben vielfach biopharmazeutische Forschungsstandards etabliert und sind unter der Regie eigener Interessen in diesem Feld aktiv forschend tätig. Auch wenn die Small Molecules (die Spannweite reicht hier von 80 % bis 100 %) das Forschungs- und Entwicklungsportfolio auf absehbare Zeit dominieren werden, sind die Wahrnehmungsmuster und Wahlmöglichkeiten der Wirkstoffsuche ausgedehnt bzw. wesentlich variabler geworden. Kurzum: Der Spiel- und Möglichkeitsraum für nicht-chemische Produktinnovationen ist größer geworden. Nicht zuletzt aus dieser eigeninitiativen Entwicklung erklären sich eine Reihe von Kooperationsvereinbarungen mit Biotech-Unternehmen.⁸⁶ Welche konkreten, gewissermaßen „hausgemachten“ Innovationsfrüchte diese Anstrengungen tragen werden, bleibt angesichts der langfristigen Innovationsverläufe in der Pharmaindustrie abzuwarten.

⁸⁶ Zu nennen ist etwa die Kooperation von Pfizer, Novartis und Boehringer Ingelheim mit dem deutschen Biotechunternehmen Morphosys. Das Unternehmen ist in der Lage, gefilterte Antikörper für die Medikamentenforschung herzustellen - und verfügt damit über ein wertvolles Alleinstellungsmerkmal.

Als sicher kann indes gelten, dass sich die Pharmafirmen vorläufig auf dem wissenschaftlich zumindest einigermaßen überschaubaren Gelände der Proteine und Antikörper bewegen werden. Das Innovationspotential der ersten Generation dieser Wirkstoffgruppe gilt heute weitgehend als ausgeschöpft und die entsprechenden Prozesse als gut etabliert und zu handhaben. Die zweite „smartere“ Generation hat verbesserte Behandlungsmöglichkeiten eröffnet und inzwischen einen festen Platz in der Arzneimitteltherapie. Sie lässt im begrenzten Rahmen ihrer spezifischen stofflichen Eigenheiten und Anwendungsmöglichkeiten noch eine Reihe von Neuerungen erwarten. Aber von der vielfach angekündigten, gezielt wirkenden Wundermedizin ist bislang nichts zu sehen. Von daher ist der Stoff, aus dem die biopharmazeutischen Produktinnovationen sind, zwar ein „radikal“ neuer, der bislang allerdings „nur“ zu inkrementellen therapeutischen Fortschritten, die in der Medizin durchaus essentieller Natur sein können, und in keinem Fall zur Heilung bislang unheilbarer Erkrankungen geführt hat. Insofern erweisen sich die Biopharmazeutika den Small Molecules zwar in bestimmten Ausschnitten als eine, nicht aber als die grundsätzlich überlegene Alternative oder dominante Entwicklungstrajektorie. Bislang lösen die neuen Mittel die alten nicht ab, sondern ergänzen sie nur.

Dies könnte sich möglicherweise mit der Gentherapie ändern, die in Bezug auf die ursächliche Beeinflussung von Krankheiten (und damit die Möglichkeit der Heilung und Therapie bislang unheilbarer Krankheiten) als Schlüsseltechnologie der Zukunft gilt. Die Gentherapie ist eine Langzeitapplikation von therapeutischen Proteinen. Modellhaft gesagt werden bei der somatischen Gentherapie therapeutisch wirksame Gene mit einer „Genfähre“ (Vektor) in Körperzellen des Patienten übertragen. Je nach verwendeter Fähre ist das neu eingebrachte Gen dort vorübergehend außerhalb des Erbgutes oder dauerhaft im Erbgut vorhanden. Ziel der Behandlung ist entweder die Behebung genetischer Defekte durch gezieltes Einbringen intakter Erbinformationen. Oder die Übertragung von Genen, die das körpereigene Abwehrsystem aktivieren bzw. hemmen.

Auf dem Feld der somatischen Gentherapie wurden seit 1990 weltweit mit ca. 3.000 bis 4.000 Patienten über 300 klinische Studien durchgeführt, etwa 50 % davon in den USA. Dort befassten sich Ende der neunziger Jahre rund 70 % aller Gentherapie-Studien mit

Ansätzen der Therapie von Krebsleiden, ca. 12 % mit der Behandlung von Aids und ca. 18 % mit der Therapie von Erbkrankheiten, die auf den Defekt eines einzelnen Gens zurückzuführen sind (monogene Erkrankungen). Für hohes öffentliches Aufsehen sorgte 1999 der Todesfall eines 18-jährigen Amerikaners, der an einer Gentherapie teilgenommen hatte und vier Tage nach Beginn der Behandlung als Folge der Gentherapie nach schweren Entzündungsreaktionen an einem Multiorganversagen verstarb. Der Patient hatte an einer seltenen Erbkrankheit gelitten (Ornithin-Transcarbamoylase Mangel, OTC), die er aber durch eine Diät und Medikamente relativ gut unter Kontrolle hatte. Aufgrund dieses Todesfalls hat die FDA (US-amerikanische Zulassungsbehörde) Behandlungen mit hohen Virenkonzentrationen bzw. Vektorendosen vorerst gestoppt. Dieser Fall ist ein Einzelfall, der neben den ausstehenden Heilungserfolgen anderer Probanden in besonders krasser Weise zeigt, welche hohen wissenschaftlich-methodischen Hürden bis zur breiten Anwendung der Gentherapie noch zu überwinden sind. Denn bis heute können defekte Gene des Menschen nicht an derselben Position durch eine gesunde Genkopie ersetzt werden. Bisher muss man sich darauf beschränken, neue Gene als zusätzliche Kopie an zumeist beliebigen Stellen in das Erbgut der behandelten Zellen einzubauen - und die daraus resultierenden Unsicherheiten in Kauf nehmen.

Was wir gegenwärtig tun, ist, ein Gen den Patienten einzubringen und zu hoffen, dass dieses Gen ein Protein liefert, und dass dieses Genprodukt etwas tut, einen therapeutischen Effekt hat. (U/6)

Die derzeit verfügbaren Gentherapievektoren ermöglichen keine präzise Dosierung des Genprodukts. Das heißt, man bringt sie in den Körper und beobachtet, ob sie in der Lage sind, überhaupt etwas zu exprimieren, was keineswegs zwangsläufig der Fall ist. Wenn ja, ergibt sich das bislang ungelöste Problem der Regulierung der Expressionsrate, das heißt es ist kaum möglich zu steuern, wie viel oder wenig sie exprimieren. (U/1)

Eine der Antworten wäre, wir nehmen gleich das genetische Element und machen damit etwas im Rahmen der Gentherapie. Das wird zunächst immer somatische Gentherapie sein in diesem Zusammenhang. Somatische Gentherapie hat aber auch die Schwierigkeiten, dass man das entsprechende Delivery vom Compound vollziehen muss, und das ist sehr anspruchsvoll gegenüber dem Delivery eines Small Molecules. Das bedeutet, auch hier muss man die Prinzipien des Transfers und der Delivery zuvor testen und etablieren. Davon sind wir noch weit entfernt. (U/9)

Demnach sind der Gentherapie noch erhebliche Limitierungen inhärent und ist ihre Anwendung bislang überhaupt nur dann möglich, wenn ein breiter Dosisseffekt akzeptabel und eine dauerhafte Aktivität der eingebrachten Gene nicht beabsichtigt ist.

Das andere ist, dass man nach dem gegenwärtigen technischen Stand nicht beliebig viele und spezifisch die Zellen im menschlichen Körper mit Gentherapievektoren adressieren kann. Man hilft sich zum Teil, indem man bestimmte Zellen aus dem Körper des Patienten entnimmt, den Gentherapievektor appliziert und die Zellen zurückbringt. Alle Anwendungen, wo ich 100 Prozent einer bestimmten Zellgruppe im menschlichen Körper mit dem Gentherapievektor erreichen müsste, ohne die Möglichkeit, diese Zellen aus dem Körper zu entnehmen, sind im Moment noch nicht zugänglich. (U19)

Wenn die technischen Probleme mittel- bis langfristig lösbar wären, dann würde die Gentherapie kein Hexenwerkzeug aus der Gen-Küche präsentieren, sondern wäre als Depotform eines Proteintherapeutikums anzusehen und entsprechend auch anzuwenden. Aus Sicht der Pharmafirmen könnten auf dem Weg der Gentherapie zunächst sehr spezifische Indikationen in Bereichen abgedeckt werden, die mit Small Molecules oder Biologicals gegenwärtig nicht vielversprechend angegangen werden können. Obwohl die Pharmafirmen die Gentherapie eigeninitiativ beforschen, sind die daran beteiligten Akteure der festen Überzeugung, dass diese Technologie und die derzeit vor allem von Biotechunternehmen für die klinische Prüfung konfigurierten Produktlinien weit davon entfernt sind, gängige Therapie zu werden. In einer fernen Zukunft freilich könnte die direkte Behandlung von Krankheitsursachen auf der Ebene des Erbgutes zum Bannerträger für eine im wahrsten Sinne des Wortes radikale Produktinnovation der (Bio-)Pharmazeutischen Industrie werden. Doch bis dahin ist noch erheblich Forschungsarbeit zu leisten. In diesem Zusammenhang machen die Pharmafirmen keinen Hehl daraus, dass dies gegenwärtig nicht für sie, aber für die Biotechnologieunternehmen eine „attraktive“ Option ist. Oder, anders gesagt: Die Finger verbrennen sollen sich lieber die anderen. Dass indes auch die Biotechunternehmen das hohe Risiko der Forschung im Bereich der Gentherapie derzeit nicht allzu gern eingehen, belegen die Zahlen: Nur ein Prozent der deutschen Biotechunternehmen engagiert sich in diesem Bereich (vgl. 3.1).

5.2.5 Zwischenresümee: Pharmaforschung in Bewegung

Die Pharmaforschung ist vielfach zwar noch weit davon entfernt, die viel zitierten molekularen Präzisionswaffen zu generieren. Sie scheint uns indes dem Ziel, ihre Produktivität zu erhöhen, das heißt sich aussichtsreicher für Produktinnovationen aufzustellen, ein gutes Stück näher gekommen zu sein. Festzustellen ist eine erhebliche Tempobeschleunigung der Wandlungsprozesse auf Basis der wissenschaftlichen Wissensfortschritte. In einer Mischung aus genuiner Innovation des Forschungsansatzes und einer vielfach auf Forschungsleistungen der Biotechs zurückgehenden Prozesserneuerungsstrategie haben die Pharmafirmen ihre Kernkompetenzen im Bereich der Forschung grundlegend „renoviert“. Problemdefinition und Problemlösungsstrategien der industriellen Pharmaforschung sind dem derzeitigen Stand des biotechnologischen Grundlagenwissens angepasst worden. Hierdurch haben sich die Zugriffsmöglichkeiten auf neue Targets erheblich erweitert, wobei ihre Evaluierung gegenwärtig noch einen Hemmschuh für radikale Innovationsentwicklungen im Sinne ursächlicher Therapie- und Heilungserfolge darstellt. In Verbindung mit einer forciert betriebenen Automation beruht die Wirkstoffgenerierung gleichwohl auf einem rationelleren molekularbiologisch fundierten Aufklärungsmechanismus. Die chemischen Substanzen können deshalb schon heute in größerer Varianz und Qualität hervorgebracht werden. Zudem ist eine freilich nach Unternehmen unterschiedlich deutliche Akzentverschiebung der Innovationsaktivitäten zugunsten der Biopharmazeutika zu beobachten. Sie stehen zwar weiterhin nicht im Zentrum der Pharmaforschung, sind aber als eine begrenzte Alternative für Eigenentwicklungsaktivitäten durchweg akzeptiert.

Diese positive Einschätzung der Innovationsentwicklung muss jedoch maßgeblich durch die Integration der Biotechnologie ausgelöste Entwicklungen komplettiert werden, die neue Problemlagen und Herausforderungen für die Forschung mit sich bringen. Mit der Einführung der neuen Technologien sind die Innovationsprozesse nicht sicherer, schneller und einfacher, sondern im Gegenteil sehr viel komplexer, zeitintensiver und unsicherer geworden. Das heißt nicht, dass die Pharmaforschung in der Vergangenheit ein auch nur halbwegs sicheres Unterfangen gewesen ist. Das glatte Gegenteil ist der Fall und zahlreiche, maßgeblich auf Glück und Zufall zurückführbare Innovationen sind dafür der empirische Beleg. Die Differenz von heute und gestern ist denn auch nicht in

mehr oder weniger glücklichen Zufällen, sondern darin zu sehen, dass der Wissenszuwachs zugleich Quelle wie auch begrenzender Faktor einer neuen Innovationsdynamik ist. Quelle in Gestalt von mehr, besser charakterisierten Targets und Wirkstoffen; Begrenzung in Gestalt ungenügender Kontrollparameter, Evaluierungs- und Selektionsmethoden, in denen sich der Stand der Wissenschaftsentwicklung widerspiegelt. Kurzum: Das neue innovationsrelevante Wissen ist nur um den Preis erheblicher Vereinfachungen modellier- und nutzbar, was wiederum die Risiken seiner Geltung und Richtigkeit erhöht. Ganz abgesehen von der Tatsache, dass der langjährige industrielle Innovationsprozess flankiert wird von einer beständig fortschreitenden wissenschaftlichen Wissensproduktion, die retrospektiv zentrale Forschungs- und Entwicklungsparameter obsolet werden lässt. Anders formuliert: Selbst der Wandel wandelt sich beständig.

All dies hat nun aber weder zum Ausverkauf der Forschungsaktivitäten der Pharmaindustrie, noch zu einem Festhalten oder gar Widererstarren der klassischen pharmakologischen Vorgehensweisen geführt. Vielmehr unternehmen die Pharmafirmen, so der eindeutige Befund, erhebliche Anstrengungen, Produktinnovationen „proaktiv“ und in eigener Regie voranzutreiben. Und sie sind sich vollkommen im Klaren darüber, dass dies ein temporär stabiles Puzzlespiel des Wissens ist, dass sich in langen Fristen, in der Gebrochenheit der Forschung zwischen Sicherheit und Unsicherheit, Gewissheit und Ungewissheit abspielt (Krohn 2003).

Ich denke, der nächste Schritt beim Wissenszuwachs wird durch Zusammenfügen von Puzzlestücken aus verschiedenen Ecken passieren. Das ganze Spektrum der Molekularbiologie, die Analyse der Proteine, die Analyse von Abhängigkeitsbeziehungen, von Regelkreisen, sei es über Knock-out-Tiere oder Interaktionsanalysen - die einzelnen Teile werden sich zusammenfügen. Das ist ein Prozess, der Jahre, wenn nicht Jahrzehnte, dauert. (U/5)

5.3 Integration der Biotechnologie in die Entwicklung

Der Prozess der pharmazeutischen Innovation vollzieht sich in zwei großen Schritten: Wie gezeigt, werden in der *Forschung* neue therapeutische Konzepte generiert und in

Form von bestimmten Wirkstoffen (Prototypen) realisiert. In der *Entwicklung* wird die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Prototypen am Menschen erforscht. Aus diesen beiden Aufgabenstellungen ergeben sich beträchtliche Unterschiede in Inhalt, Arbeitsweise und Methodik von Forschung und Entwicklung. Im Gegensatz zur Forschung ist die Entwicklung Hört exakt vorgegebener, hoch standardisierter Prüfroutinen, deren Ziel - allgemein formuliert - die Falsifizierung einer Wirkungshypothese unter einem relativ eng vorgegebenen Satz von Bedingungen ist. Der Schritt von einem Entwicklungskandidaten zu einem Medikament ist demnach keiner, der konzeptuelle Siebenmeilenstiefel erfordert. Der Anspruch an seine Reproduzierbarkeit und damit an die Verlässlichkeit aller zu seiner Beurteilung eingesetzten Methoden ist hoch und wird von Außenstehenden meistens unterschätzt (Drews 1998:194). Dies zeigt sich nicht zuletzt daran, dass die Entwicklung - im deutlichen Unterschied zur Forschung - zwar im Rang einer unangefochtenen Kernkompetenz der Pharmaindustrie steht (von der die Biotechunternehmen immer noch enorm viel lernen können, zu deren Erhalt und Weiterentwicklung sie jedoch immer noch wenig beizutragen vermögen). Aber gerade dieser Kernkompetenz haftet der Ruch der Stabilität, der Begrenzung, der - salopp formuliert - guten Stube der alten Mutter Pharma an.

Die folgenden Ausführungen zielen darauf ab, den mit dieser Vorstellung verbundenen Eindruck der innovativen Stagnation zu korrigieren. Zu verdeutlichen ist, dass die skizzierten Wandlungen in der Forschung für die Entwicklung neue, komplexere Anforderungen und Anpassungsnotwendigkeiten erzeugen. Zudem werden die über die Molekularbiologie und das Humangenomprojekt vermittelten Wissenszuwächse und technologischen Plattformen verstärkt in die Entwicklungsprozesse selbst implementiert. Anpassungs- wie Erneuerungsprozesse müssen schließlich unter gnadenlosen, sich beständig weiter entwickelnden Qualitätsmaßstäben und immer härter werdenden Effizienzkriterien bewältigt werden. Wir fokussieren auf die präklinische Phase der Entwicklung, d.h. wir blenden den Prozess der klinischen Prüfung als eigenständige Untersuchungsebene aus unserer Betrachtung weitgehend aus.

5.3.1 Grenzen der Forschungsfreiheit: Die Präklinik

Im engeren Sinne fällt der präklinischen Entwicklung die Aufgabe zu, die Eigenschaften eines neuen Entwicklungskandidaten, der aus der Forschung hervorgeht, im Hinblick auf seine Verträglichkeit (toxikologische Eigenschaften),⁸⁷ die Art seiner Freisetzung und Verarbeitung im Körper (pharmakokinetische Eigenschaften)⁸⁸ und im Hinblick auf seine Unbedenklichkeit für die Erstanwendung am Menschen (Sicherheitspharmakologie) zu prüfen. Die Erstanwendung einer Substanz (Phase I, vgl. Kapitel 3) bezieht sich in der Regel auf gesunde Probanden, in bestimmten Fällen und nach Abwägung ethischer Grundsätze auch schon am Patienten. Die präklinische Entwicklung beinhaltet einen biochemischen Teil, in dem der Weg der Wirkstoffe durch den Körper, die Zielorgane, der Abbau und die Ausscheidung der Wirkstoffe untersucht wird. Im biologischen Abschnitt der Präklinik werden die Stoffe in Tierversuchen und In-Vitro-Systemen auf Ihre Toxizität sowie weitere erwünschte und unerwünschte Eigenschaften überprüft. Neben biochemischen und zellbiologischen Analysen sind in dieser Phase Tierexperimente von besonderer Relevanz. In den Tieren (Nager, Nichtnager) wird eine Krankheit oder werden Teilaspekte dieser Krankheit nachgeahmt.

Die Entwicklung ist der eigentliche „Lackmestest“ für eine Bestätigung der von der Forschung generierten Substanz und den ihr unterlegten Hypothesen, experimentellen Konzepte und Ergebnisse. Dabei ist die Identifikation entweder toxikologischer, häufiger noch kinetischer Probleme die Regel (teilweise auch sicherheitspharmakologischer Probleme) und nicht etwa die Ausnahme im präklinischen Prüfalltag. Insofern fällt der Präklinik die Aufgabe zu, gewissermaßen die Leitplanken von noch zulässigen oder nicht mehr verantwortbaren Toleranzen aufzuweisen: „Wir sagen, bis hierhin geht es,

87 Aufgabe der Toxikologie ist es, durch geeignete Studien, die in der Regel in vitro oder in vivo am Ganztier durchgeführt werden, eine Sicherheitsabschätzung von Arzneimitteln vorzunehmen; dies vor allen Dingen zu einem Zeitpunkt, bevor sie das erste Mal beim Menschen in Phase I geprüft werden, oder bevor sie weiter in die klinischen Phasen II und III gehen.

88 Aufgabe der Pharmakokinetik ist es herauszufinden, was der Körper mit dem Medikament macht, d.h. wie wird es im Körper aufgenommen, verteilt und abgebaut (Metabolismus). Dies geschieht vielfach auf Basis von radioaktiv markierten Wirkstoffen, die man aufgrund der Radioaktivität gut verfolgen kann. Hierdurch werden sowohl Bruchstücke verfolgt als auch Gesamtausscheidungsbilanzen erstellt (wenn man 100 Prozent Radioaktivität gegeben hat und hinterher nur 50 Prozent wieder findet, muss etwas im Körper zurückgeblieben sein). Darüber hinaus arbeitet die Pharmakokinetik aber auch im Rahmen der Bioanalytik. Hierbei werden sowohl für Tiere als auch später aus klinischen Studien Proben von Serum, Plasma oder auch Vollblut gezogen und in bestimmten Konzentrationszeitverläufen des Medikaments dargestellt.

das geht dann nicht mehr.“ Hierin ist ein wesentlicher Grund dafür zu sehen, dass die Präklinik vielfach im Ruf des Bremsers von Innovationsentwicklungen steht.

In der Forschung sind sicherlich sehr innovative, gut ausgebildete Leute, die aber große Schwierigkeiten haben, so einen Entwicklungsprozess nachzuvollziehen. Ich muss ehrlich sagen, auch für mich ist das schwierig. Ich bin zwar schon ein bisschen bei X gewesen, als ich herkam, aber die Einzelheiten, was es bedeutet und was man auch auf der regulatorischen Seite braucht - es ist nicht mehr so ein easy going-Weg, wie es in der Forschung war, es gehört ein bisschen mehr dazu. Das ist für viele in der Forschung nicht nachvollziehbar, deswegen kommt es manchmal zu Fragezeichen oder ‘warum habt ihr schon wieder irgendwas abgesägt’? (U/11)

Nahezu alle Aufgabengebiete der Entwicklung sind stark reguliert. Dies bedeutet, dass die internationalen Arzneimittelbehörden (EMEA, FDA) in Form von Guidelines und Standards relativ stringent vorgeben, welche Mindestanforderungen eine Substanz erfüllen muss und in welcher Art und Weise (Qualitätsparameter, Verfahren, Dokumentation) die Entwicklung zu arbeiten hat. Im Gegensatz zur Forschung hat die Präklinik somit wenig Spielräume in Bezug darauf, wie die Prozessinhalte und Prozessabläufe zu strukturieren sind.

Ich bin in dieser Gruppe erst seit dem 1.1. dieses Jahres, war vorher in der Forschung. Ich kenne also ganz gut den Kontrast zu dem, wie man in der Forschung arbeitet, wo man sehr flexibel sein muss, um je nachdem, wie das Molekül aussieht, unterschiedliche Testkonditionen auszuprobieren, um zu gucken, ob sich etwas tun. Das ist hier extrem schwierig, es muss hier wirklich optimal standardisiert sein. (U/11)

Optimal standardisiert bedeutet dann etwa, dass Temperaturen, Stoffreinheit sowie etwa auch die Qualität der Versuchstiere konstant gleich gehalten werden müssen. Jeder einzelne Schritt muss den Regeln der Nachprüfbarkeit und Nachvollziehbarkeit entsprechen. Im Zeichen der Biotechnologie gilt es nun, die Prozeduren Schritt für Schritt um neue Methoden zu erweitern. Kein leichtes Unterfangen, denn es steht nicht im Belieben der Unternehmen, Entscheidungen zu treffen. Vielmehr kristallisiert sich erst sukzessiv heraus, welche Methoden Standard werden, welche Verfahren in die Good-Practice-Prozeduren aufgenommen werden. In diesem engen Rahmen versuchen die Unternehmen nun, unterschiedliche Verfahren zu verfeinern bzw. zu integrieren.

5.3.2 Neue Methoden der Wirkstoffoptimierung

Ähnlich wie für die Forschung ist für die Entwicklung die Lösung des Produktivitätsproblems (gleich bleibender Output an neuen Produkten bei doppelt so hohen Kosten) von zentraler Bedeutung und schafft hohen Veränderungsdruck.

Das ist ein Zustand, der allen zu schaffen macht und natürlich dazu führt, dass man unter Ressourcenaspekten versuchen muss, gerade die Entwicklung zu optimieren. (U/22)

Konkret zielen diese Optimierungsaktivitäten darauf ab, die Substanzen sehr viel stringenter in Bezug auf Knock-out-Kriterien zu prüfen, um den Faktoren Innovation, Zeit und Kosten besser und möglichst gleichzeitig gerecht werden zu können. Hierbei geht es zum einen darum, so früh wie möglich - und damit wesentlich früher als bislang üblich - bereits im Vorfeld bzw. bei der Erstanwendung am Menschen (Phase I der klinischen Prüfung), Gründe zu identifizieren, die gegen eine weitere Entwicklung der Substanz sprechen. Zum anderen geht es darum, in der Phase I bereits den Nachweis der Wirksamkeit einer Substanz zu führen. Dies ist eine Aufgabe, die in der Vergangenheit im Wesentlichen unter den methodisch-medizinisch äußerst schwierigen und immens kostenintensiven Bedingungen vergleichsweise großer Patientenpopulationen in den Phasen II und III abgearbeitet wurde. Durch den Ausbau der Wirksamkeitsanalyse in Phase I könnten also frühzeitiger Entwicklungskandidaten aus der Pipeline selektiert und dementsprechend erhebliche Entwicklungskosten gespart werden.

Im Rahmen der auf eine rationellere wie innovationsförderliche Optimierung der Prozesse ist zu beobachten, dass sich die Entwicklung kontinuierlich auf neue molekularbiologische High-Tech-Instrumente und Forschungsansätze zu bewegt und zugleich von den Auswirkungen ihres Einsatzes in der Forschung erfasst wird. Der Einfluss der Genomforschung macht sich für die Entwicklung also teils in indirekter, teils in direkter Form bemerkbar. Indirekt dadurch, dass die Entwicklung von der Forschung nicht nur mehr, sondern in ihren chemischen Strukturen auch sehr viel heterogenere Substanzen zugeliefert bekommt. Diese Substanzen sind in Bezug auf ihre Eigenschaften als potenzielles Arzneimittel nicht unbedingt erprobt und bekannt. Damit wird die Anzahl an Überraschungen in Bezug auf die Sicherheit, die Verarbeitung durch und die Verträglichkeit am Menschen sehr viel größer. Die Aufgabe der Entwicklung hat sich

hierdurch qualitativ und quantitativ ein Stück weit verändert. Diese Veränderungsdynamik erhält weiteren Auftrieb für den Fall der Generierung von neuartigen Molekülen wie etwa den Antikörpern, weil diese in den klassischen Testsystemen nicht geprüft werden können. Allerdings handelt es sich dabei um ein aus der Sicht der Entwicklung beherrschbares Problem

Wenn das nicht so ist, müssen wir uns rechtzeitig überlegen, welches Testsystem geeignet ist, um dann, wenn die Substanz irgendwann zu uns kommt, eingesetzt zu werden. Es muss erst eine gewisse Etablierungsphase vorausgeschaltet werden, um dann ggf. in einer zwei-, drei-, viermonatigen Phase das Testsystem entsprechend auf das Molekül, das dann kommt, einzustellen. (U/14)

Direkt entstehen durch die Genomforschung Möglichkeiten und Aufgabenstellungen, die es früher in der Entwicklung nicht gab, was sich in den einzelnen Arbeitsgebieten unterschiedlicher Tiefe und Reichweite bemerkbar macht. Mit den Chip-Technologien zur Genexpression sowie den damit verbundenen Bioinformatik-Tools halten neue Analysetechniken und Analysemöglichkeiten Einzug in die Entwicklung, die in den klassischen Gebieten der Toxikologie und Pharmakokinetik Anwendung finden. Ein typisches Anwendungsbeispiel im Bereich der Toxikologie ist etwa die Analyse der Genexpression in Zellkulturen, mit der sich leichter und früher als in der Vergangenheit feststellen lässt, ob bestimmte toxikologische Endpunkte, die bisher nur im Tier gefunden wurden, mit einer bestimmten Substanz erreicht werden können. Ein Beispiel in der Pharmakokinetik ist, mithilfe von in-vitro-Methoden den Arzneimittelmetabolismus relativ gut und zwar mit humanen Systemen nachstellen zu können. Das heißt vereinfacht gesagt: Man kann im Reagenzglas mithilfe gentechnisch veränderter Zellen ein Stückweit beispielsweise den Lebermetabolismus des Menschen abbilden (d.h. Enzymsysteme exprimieren). Hierdurch hat die Entwicklung erstmalig die Chance, sehr früh Kernfragen des Arzneimittelmetabolismus in vitro und mit hohem Durchsatz zu untersuchen. Früher musste die Entwicklung für solche Analysen auf den Zeitpunkt warten, an dem die Substanz das erste Mal dem Menschen verabreicht wurde.

Weit über den Aspekt des Einsatzes neuer Analysetechniken hinaus wird deutlich, dass die noch jungen Forschungsgebiete der Pharmacogenomics und Toxicogenomics für den industriellen Anwendungszusammenhang und somit für Innovationsentwicklungen

von hohem Interesse sind. Im Kontext der Toxigenomics sind für die Entwicklung insbesondere zwei Fragestellungen und etwaige Problemlösungspotentiale relevant: Zum einen bewegt die Entwicklung, ob Genchips in der Lage sind, aus dem Genexpressionsmuster von bestimmten Zellen Hinweise auf das Toxizitätsmuster einer Verbindung zu liefern.

Das heißt, wir behandeln natürlich am liebsten Zellen in-vitro und isolieren dann die RNA dieser Zellen, und schauen uns dann das Muster der Genexpression anhand dieser RNA im Vergleich zu unbehandelten Zellen an und hoffen dann, bestimmte Markergene zu finden, die uns den Hinweis geben können auf Toxizität. (U/13)

Vereinfacht gesagt geht es darum zu klären, ob Genexpressionsmuster die Vorhersage von Toxizität erlauben. Die andere möglicherweise durch Toxicogenomics beantwortbare Fragestellung lautet, ob sich aus dem Genexpressionsmuster möglicherweise Anhaltspunkte über den toxikologischen Wirkungsmechanismus einer Substanz gewinnen lassen. Ins Visier der Entwicklung geraten die biochemischen und molekularbiologischen Grundlagen einer bestimmten Ausprägung an Toxizität, die in der Regel im Tierversuch beobachtbar ist. Bei beiden Forschungsaufgaben steht die Pharmaentwicklung vor dem Problem, das die tatsächlich gefundenen Lösungsansätze bislang - und nicht zuletzt in Anbetracht des mangelnden Grundlagenwissens - noch recht abstrakt geblieben sind.

Selber kennen wir bis jetzt noch keinen Fall, wo es uns gelungen wäre, eine solche Aussage zu treffen. Auch da sind wir noch in einem sehr frühen Stadium, aber viele Firmen arbeiten daran und hoffen, dass wir es demnächst so einsetzen können, dass es für die Arzneimittelentwicklung taugt. (U/21)

Das ist etwas, was zumindest in unseren Händen weiß Gott noch nicht so läuft, dass wir sagen könnten, wir setzen das jetzt jeden Tag ein, sondern wir sind im Moment eher noch dabei, dieses Gebiet zu beforschen als es tatsächlich in der Entwicklung einzusetzen. Wir hoffen dort in den nächsten zwei, drei Jahren etwas in der Hand zu haben, was wir tatsächlich als ein prädiktives toxikologisches Instrumentarium anbieten können. (U/35)

Auch für das Gebiet der *Pharmacogenomics* gilt, dass es mit erheblichen Unsicherheiten in wissenschaftlichem Wissensstand, technologisch-methodischem Umsetzungs-

modus und Entwicklungstrajektorie behaftet ist. Als halbwegs gesichert kann dennoch gelten, dass die Pharmacogenomics erhebliche Folgen für die Denke wie für die Marktstrategien der Pharmafirmen implizieren. Die Pharmacogenomics knüpfen an dem in der Medizin seit langem bekannten Sachverhalt an, dass manche Arzneimittel zwar vielen Patienten gut helfen (so genannte Responder), im Einzelfall aber nicht den gewünschten Erfolg (so genannte Non-Responder) oder schwere Nebenwirkungen zeigen. Jährlich führen diese Nebenwirkungen in Deutschland bei ca. 60.000 Patienten gar zum Exitus. Die Ursache für solche unterschiedlichen Arzneimittelwirkungen sind verschiedene Varianten von Erbmerkmalen, welche die Bauanleitungen für Entgiftungsenzyme enthalten. Winzige Unterschiede im genetischen Bauplan - so genannte Polymorphismen - können darüber entscheiden,⁸⁹ ob ein körperfremder Stoff (wie z.B. ein Arzneimittel) schnell oder langsam durch die Stoffwechselwege des Organismus geschleust wird - je nachdem wie gut oder schnell die dafür zuständigen Enzyme arbeiten. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Pharmacogenomic die ungemein komplexe Aufgabe, einen ganzen Organismus, ein Organ oder zumindest eine Zellpopulation in der Gesamtheit ihrer genetischen Information und Expression zu beschreiben, und mit der Frage nach der Wirkung(ssstärke) bzw. den Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu verbinden. Individuelle genetische Informationen, die gegenwärtig auf Basis der Erstellung von RNA-Expressionsprofilen genauer bestimmt und systematisiert werden - die Technologie hierfür wurde von der US-amerikanischen Biotechfirma Affymetrix entwickelt - sollen nicht nur dienlich sein, um Medikamente auszuschließen, die bei bestimmten Patienten nicht nutzen oder die ihnen gefährlich werden können.⁹⁰ Sie sollen auch helfen, die optimale Dosis für die erfolgreiche Behandlung einer Krankheit herauszufinden.

89 Schon eine einzige Variation einer Base kann die Funktionalität eines Genprodukts stark verändern und so die Wirkung eines Medikaments auf dieses Zielmolekül deutlich verstärken oder abschwächen

89 In diesem Zusammenhang versucht die Pharmacogenetik auf der Ebene des genetischen Codes (der DNA) die Faktoren zu ermitteln, die eine Rolle bei der individuellen Reaktion auf Medikamente spielen.

90 Der Chip, ein ca. 1 Quadratzentimeter großes gerastertes Kunststoff- und Glasplättchen, erlaubt mittlerweile die Analyse von bis zu 28.000 Genen bzw. verschiedene Genveränderungen. Zur Analyse werden die einzelnen Felder des Chips zunächst mit verschiedenen, einzelstängigen RNA-Stücken beschichtet, die mit einem die mit einem grün fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt sind. Danach werden rot markierte RNA-Fragmente, z. B. von einer Patientenprobe, dazugegeben. Bei gleicher Basenfolge binden sie an die RNA am Chip, woraus die Mischfarbe orange resultiert. Die Position dieser Signale wird mit einer hochauflösenden Laserkamera detektiert.

Es gibt inzwischen zwei Beispiele, wo das Instrumentarium der Pharmaocogenomics in Verbindung mit der molekularen Diagnostik konkret in einen Nutzen für die Anwendung eines Medikaments umgesetzt werden konnte. Das klassischste ist die Zulassung des Brustkrebsmittels Herceptin, das Mitte der achtziger Jahre in den Forschungslaboren der US-amerikanischen Biotechfirma Genentech seinen Entwicklungsursprung hatte und letztlich 1998 von der Pharmafirma Roche, zuständig für Entwicklung und Produktion, auf den Markt gebracht wurde. Diese Substanz wirkt nur dann blockierend, wenn eine Überexpression des Rezeptormoleküls und damit eine genotypische Disposition vorliegt, die bei einer bestimmten Brustkrebsform das Wachstumssignal überträgt.⁹¹ Von daher ist die Zulassung dieses Medikaments zugleich die erste, die zusammen mit einem gendiagnostischen Test erfolgt ist. Das andere große Beispiel, in dem die Reduktion von Nebenwirkungen durch Genotypisierung im Vordergrund steht, ist das Aids-medikament Avacavir von Glaxo. Dieses Medikament führt bei fünf Prozent der Patienten zu teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Für Patienten mit ganz bestimmten Genen, die - im weitesten Sinne - das Immunsystem regulieren, kann man mit Gewissheit voraussagen, dass sie für eine Behandlung nicht in Frage kommen. Es gibt darüber hinaus konkrete Anwendungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit. Bei der Gabe etwa von Medikamenten aus der Wirkstoffgruppe der Zytostatika gehört Genotypisierung heute schon zum routinemäßigen Vorgehen, ebenso wie bei der Behandlung mit Mercaptopurin oder auch von Fluororacil, das sehr häufig in der Onkologie angewendet wird.⁹² Diese auch in der öffentlichen Debatte viel zitierten Beispiele dürfen allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass viele Pharmafirmen mit der Implementation der Pharmacogenomics im Sinne einer durchgängigen Prozess- wie Produktinnovation noch nicht sehr weit fortgeschritten sind. Allerdings kann und will sich keine Pharmafirma bei der Kartierung dieses Forschungsgebiet allein mehr auf externe Kapazitäten und Kompetenzen verlassen. Dies umso mehr, da sich zunehmend zeigt, dass Pharmacogenomics auch zu einem relevanten Thema für die Regulierungsbehörden werden.

91 Nur ein Viertel aller Brustkrebstumoren produziert die Zielmoleküle von Herceptin im Übermaß. Bei den übrigen spricht der Wirkstoff nicht an.

92 Beim Vorliegen bestimmter monogenetischer Mutanten führen Zytostatika zu lebensgefährlichen Nebenwirkungen. In diesen Fällen kann das Zytostatikum nicht schnell genug abgebaut werden und erreicht entsprechend rasch toxische Dosierungen.

Die Behörden stürzen sich jetzt immer mehr darauf und sagen, Pharmacogenomic wird in der Zukunft Thema sein. Wir wissen noch nicht, was es am Arzneimittelzulassungs- und Entwicklungsprozess ändern wird, aber wir werden uns auf diese neue Ära vorbereiten. (U/21)

Aber es zeigt auch ein Stück weit - diese Idee kommt von der FDA, die nennen das 'Safe Harbour Principe' - dass auch hier eine neue Denke da ist, weil alle lernen müssen. Hier hat keiner einen Vorsprung, die können sich auch nirgendwo das Wissen herholen und dann auf die Industrie in Form von Forderungen übertragen. Eine ungewöhnliche Situation. (U/35)

Dass solche Lernprozesse nicht ohne Risiko für die Pharmafirmen sind, ist nahe liegend.

Das ist einerseits eine positive Sache, das Risiko, mit Behörden gemeinsam zu lernen, muss einem aber auch bewusst sein. Wenn die genug gelernt haben, machen sie ihre Guidelines so, wie sie es für richtig halten. (U/21)

Und genau diese Guidelines können in Anbetracht der langen Entwicklungszeit eines Medikaments möglicherweise sehr schnell und zu einem Zeitpunkt an dem bereits hohe Kosten entstanden sind, zu einem harten Knock-out-Kriterium werden.

Wo das hinget - keine Ahnung. Wann immer die FDA etwas sieht, wo sie von ihrem Auftrag her handeln muss, nützen diese Absprachen nichts. (U/21)

Doch abgesehen davon, dass die Regulierungsbehörden ihre Anforderungen beständig an die wissenschaftlichen Wissensfortschritte anpassen und die Pharmafirmen möglicherweise sehr bald von außen unter Handlungsdruck in punkto Genomics geraten werden, hält die Mehrzahl der Akteure in den Unternehmen diesen Ansatz grundsätzlich und insbesondere für sinnvoll bei Arzneimitteln, die keine optimalen Therapie-ResponDs produzieren. Dies ist etwa in der Onkologie oder bei MS-Erkrankungen nahezu durchgängig der Fall (hier gibt es in der Regel mehr Non-Responder als Responder).

Also tatsächlich lernen, das, was wir klinisch nicht erklären können, und für die meisten Erkrankungen und Behandlungen gibt es klinisch keine Parameter, die nur annähernd si-

cher genug sind, um im Individuum vorher zu sagen, das ist die richtige Therapie oder eher nicht. (U/33)

Neue Wege der individuelleren Konzeption und Behandlung zu gehen bedeutet auf absehbare Zeit freilich nicht, dass nunmehr jeder Patient seine speziell zugeschnittene Therapie bekommt. Der erste greifbare Effekt wäre der, dass die vorhandenen Arzneimittel bzw. die, die in der Entwicklung sind, von vornherein gezielter eingesetzt werden können.⁹³

Es heißt ja nicht, jedem das Seine, das wäre auch nicht darstellbar - es gibt ja bestimmte Therapien wie Tumorstoffe, die sehr hoch individualisiert sind - sondern dass man von dem, was am Markt ist, eine bessere Auswahl trifft anhand solcher Parameter. (U/33)

Dieser neuartige strategische Ansatz hat tief greifende Folgen für die bestehenden Strukturen und zieht ein grundlegendes Problem zukünftiger Marketingstrategien nach sich. Denn der Pharmacogenomics-Ansatz impliziert schrumpfende Märkte der idealen Patienten für ein gegebenes Arzneimittel. Hierauf sind weder die Marketingstrategien noch die „klassische Denke“, d.h. die Blockbusterlogik von Pharmafirmen aufgebaut. Dennoch spricht vieles dafür, dass die Pharmafirmen das Risiko schrumpfender Märkte eingehen, weil andernfalls gravierende Nachteile in Form von Marktverlusten oder Legitimationsentzug durch die Regulierungsbehörden in Kauf genommen werden müssten. Nicht zuletzt ist die Aneignung und Nutzung der Pharmacogenomics ein Ergebnis des Prozesses wechselseitiger Orientierung zwischen Konkurrenten.

Ohne Konkurrenz gäbe es wahrscheinlich keine Firma, die sagen würde, wir machen jetzt Pharmacogenomic, wir machen die Märkte kleiner und die Therapien individualisierter. Das ist zum Glück eine Entwicklung, der man sich nicht entziehen kann. (U/33)

Pharmacogenomics eröffnen auf der anderen Seite möglicherweise aber auch die Chance, neue Indikationen zu finden. Denn auf Basis von RNA-Profilen steht zu er-

93 Mit der Erforschung neu entdeckter Gene und Regulationselemente verbessern sich insgesamt die diagnostischen Möglichkeiten, wofür die prädiktiven genetischen Tests das prominenteste - und zugleich sicher auch das gesellschaftlich umstrittenste - Beispiel sind: Prädiktive Tests zielen darauf ab, genetische Veränderungen zu identifizieren, die in einem späteren Lebensstadium mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zu einer Erkrankung führen. Krankheitsrisiken und Dispositionen können so frühzeitig erkannt und damit eine Basis für umfassende Präventionen geschaffen werden.

warten, dass sich Wirkmechanismen identifizieren lassen, die anzeigen, dass ein bestimmtes Arzneimittel auch in anderen Indikationen eingesetzt werden kann. Dies ist beim gegenwärtigen Stand der Wissensentwicklung nicht abschätzbar bzw. bleiben solche Entdeckungen dem Kollegen Zufall überlassen. Handfeste Einspareffekte dürften sich durch die Pharmacogenomics in jedem Fall für den Prozess der klinischen Prüfung ergeben. Kennt man früh die genetischen Parameter von Wirkungen, können die Patientenpopulationen, die an der klinischen Entwicklung teilnehmen, exakter modelliert werden. Sei es in der Form, dass eine positive Response auf das Arzneimittel vorliegt, sei es in der Form, dass ein erkennbares Risiko optimiert bzw. vermieden wird. Damit hätten die Pharmafirmen zwar auch nur für diese Population einen Anspruch auf Zulassung (siehe Herceptin), und die Wahrscheinlichkeit liegt sehr hoch, dass diese Population deutlich kleiner wäre als die Gesamtpopulation, die heute behandelt wird. Insgesamt dürften sich die Chancen auf eine wirksamere Behandlung vieler Krankheiten verbessern. Dies wiederum bedeutet sowohl aus Sicht der Mediziner wie der „Endverbraucher“ einen erheblichen Nutzenzugewinn. Dennoch steht die industrielle Anwendung der Pharmacogenomic erst am Anfang und ist noch weit vom Status einer Routinediagnostik entfernt.

Insofern ist bei uns die Hoffnung stärker, wir müssen die Hoffnung derer, die auf Pharmacogenomic schauen, mittragen, weil wir als Industrie das bedienen müssen, was der Markt in zwei, drei Jahren verlangen wird, weil das Thema dann in Akademia so deutlich positioniert sein wird, dass wir gut beraten sind, dann auch mithalten zu können. Natürlich sehen es Herr X und Herr Y, die diese Funktion initiiert haben, auch als eine gerne geleistete Pflicht, die Medizin voran zu bringen. (U/13)

Evident ist, dass die Pharmafirmen derzeit in diesen für sie gänzlich neuen Feldern mit viel Energie und Kreativität eigene Kapazitäten und Know-how aufbauen. Demnach wird das betriebliche Know-how um verschiedene, bisher in den Unternehmen nicht vertretene neue Fachrichtungen erweitert. Bei dieser Integrationsstrategie überwiegen gegenwärtig eher noch Insel- als Komplettlösungen. Das heißt, das zur Verfügung stehende Wissen und die damit verbundenen Technologien werden im Zuschnitt eines Kern-Know-how implementiert. Die interne Nutzung und Weiterentwicklung dieses Kern-Know-how wird zwar unter anwendungsnah fokussierten Fragestellungen betrieben. Allerdings existieren teilweise hohe bis sehr hohe technische Realisationsschwie-

rigkeiten. Zudem ergeben sich aus dem Einsatz dieser neuen Verfahren enorm komplexe Anforderungen hinsichtlich der Etablierung neuer Schnittstellen und Abstimmungsprozesse innerhalb der Entwicklungsfunktion, teilweise auch zwischen Entwicklung und Forschungsfunktionen. Von daher wundert es nicht, dass die bislang beobachtbaren Ausstrahleffekte für die operativen Entwicklungsprozesse eher gradueller Art sind und die hohe Unsicherheit über die tatsächlichen Anwendungsmöglichkeiten ein allzeit gegenwärtiges, virulentes Problem darstellt.

Aus der Offenheit der tatsächlichen Entwicklungsrichtung ergibt sich ein weiteres Problem: Es fehlt den Pharmafirmen an verlässlichen Maßstäben bzw. Entscheidungsgrundlagen, nicht ob, sondern wie weit das neue Wissen und die Methodik tatsächlich inhouse aufgebaut werden muss. Permanent stellt sich deswegen beim Neuaufbau von Kompetenz die Frage, wie weit durch diese Implementierung den Faktoren Innovation, Zeit und Kosten möglichst gleichzeitig Genüge getan werden kann. Oder ob und wie weit es möglicherweise sinnvoller ist, sich den Zugang über eine externe Zusammenarbeit zu sichern.

Wie wichtig wird das, das heißt, wenn wir es nicht machen, begeben wir uns in eine ungünstige kompetitive Situation? Das kommt auch auf die einzelnen Fachgebiete, für die wir stehen, zu. Letztlich die Frage, was bedeutet Pharmacogenomics wirklich für die spätere klinische Entwicklung von Arzneimitteln, wie tief muss man einsteigen, sollen wir Vorreiter sein, sollen wir der Technologie eher folgen? Es sind viele sehr folgenschwere Entscheidungen in sehr absehbarer Zeit zu treffen, die natürlich eine Rückwirkung auf unsere Organisation und den Ressourcenverbrauch haben. (U/21)

Welche Rückwirkungen sich aus der forcierten technologischen Integration der Biotechnologie in der binnenorganisatorischen Dimension des Innovationsprozesses ergeben, wollen wir nun ein wenig genauer betrachten.

5.4 Trends der Organisationsentwicklung in den forschenden Pharmaunternehmen

Die große Pharmaindustrie basierte über viele Jahrzehnte auf einem ausgesprochen stabilen Organisationsmodell von Innovationen, das durch eine strenge interne Arbeits-

teilung, hierarchische Steuerungsprinzipien und dadurch geprägt war, dass Innovationen exklusiv unter ihrem Dach stattfanden. Dieses Modell war überaus erfolgreich und bis in die achtziger Jahre hinein von einer „atmosphäre as a gentleman’s club“ geprägt (vgl. Feick 2000:232). Seit Beginn der neunziger Jahre freilich hat die Pharmaindustrie eine Fülle von Maßnahmen ergreifen müssen, um ihre Performanz und Innovativität unter harten Konkurrenzbedingungen zu verbessern. Fusionen und Firmenübernahmen, eine neue räumliche Ordnung von Produktions- und Forschungsaktivitäten, Expansion in pharmaverwandte Märkte, Konzentration auf Kernkompetenzen sowie das Auf und Ab der Integration und Desintegration von Forschungs- und Entwicklungsfunktionen stehen für Anstrengungen,⁹⁴ das Innovationspotential der Unternehmen zu erhöhen. In dieser Struktur- und Handlungskonfiguration sind die steigenden Anforderungen der biotechnologischen Wissensproduktion ein den universalen Reorganisationsprozess beschleunigender wie begünstigender Faktor. Anders formuliert: Die Integration der Biotechnologie ist eine wichtige, nicht aber die alleinige Antriebskraft für die Veränderungsstrategien der Unternehmen.

Fraglos begründet die Aneignung und Nutzung der Biotechnologie für die Pharmafirmen einen starken organisatorischen Anpassungsdruck. Unsere Befunde unterstreichen, dass die Unternehmen hierauf - und soweit wir es sehen - erfolgreich mit innovativen Organisations- und Steuerungsformen reagiert haben. Dabei greifen die neuen Organisationskonzepte zwar teilweise erheblich sowohl in die bisherigen Formal- wie Aktivitätsstrukturen (vgl. Zeller 2003) ein.

Gleichwohl vollzieht sich der Prozess organisatorischen Wandels nicht in abrupter Form, sondern ist ein gradueller, evolutionärer Prozess, der seit nunmehr 15 Jahren andauert und keineswegs abgeschlossen ist. Er ist zugleich kennzeichnend für den Versuch, unter hohem Markt-, Konkurrenz- und Innovationsdruck die Anforderungen effektiv zu bewältigen und die Überlebensfähigkeit der Organisation sicher zu stellen. In hochkomplexen Formen mischen sich hierbei alte Elemente und Strukturmerkmale mit neuen Organisationselementen, die ihren formellen Ausdruck in der Ausbildung von Projekt-Matrix-Strukturen finden. Insgesamt gesehen haben die Pharmafirmen eine neue Ordnung der Innovationsorganisation hergestellt, in der zwar nicht alles ganz an-

94 Vgl. Kädtler (2000); Zeller (2001); BCG (2001); Becker et al. (1998).

ders ist, die aber sehr viel flexibler mit den neuen Anforderungen umzugehen vermag und zugleich die Suche nach neuen kalkulatorischen Maßnahmen und Profitwegen zur effektiveren Steuerung eines ungemein zeitaufwendigen, komplexen und risikoreichen Innovationsprozesses beinhaltet. Diese Tatsache macht aus großbetrieblichen Forschungs- und Entwicklungsorganisationen gewiss noch keine Newcomer, begünstigt aber neue Formen der aktiven, selbsttätigen Verarbeitung von Innovationsanforderungen, was nicht zuletzt Vertreter aus der Biotechszene konzedieren.

Inzwischen sind die Big Pharma natürlich auch aufgewacht, haben ganz andere Strukturen geschaffen, verlangen von ihren Mitarbeitern auch Erfolgsstrukturen. Das unterscheidet sich inzwischen nicht mehr von der Biotechindustrie. Aber am Anfang war es so, dass die frustrierten Wissenschaftler gesagt haben, da wir die Möglichkeit haben, machen wir etwas Eigenes auf. (U/11)

5.4.1 Die Integration neuer Abteilungen und Formen der schnittstellenübergreifenden Zusammenarbeit

Im Zuge des biotechnologischen Integrationsprozesses haben die Pharmafirmen neue Abteilungen aufgebaut und ihre Arbeitsteilungsstrukturen sowohl im Sinne von fachlichen Spezialisierungen als auch nach Unternehmensfunktionen ausdifferenziert. Entsprechend der von uns skizzierten stofflich-technologischen Innovationsentwicklungen betrifft diese Entwicklung insbesondere Wissensgebiete wie die Genomic, Bio- und Chemoinformatik oder auch Pharmacogenomic. Festzustellen ist darüber hinaus eine Erweiterung des klassischen Funktionsspektrums im Bereich des externen Technologie- und Produktmanagements in Gestalt der Offices of Technologies oder auch hierauf spezialisierter Patentabteilungen.

Gerade die Akteure in den vollkommen neu gebauten Abteilungen und Funktionen stehen vor dem strukturellen Problem, ihr Wissen und ihre Leistungen in den Innovationsprozess einzufädeln. Die Existenz dieser Bereiche verdankt sich in der Regel den Strategieentscheidungen des Top-Managements. Dies stellt zwar eine wichtige, allein aber nicht hinreichende Bedingung dafür dar, sich als stabiles, innovatives Kraftzentrum in der Prozesskette zu etablieren. Hierzu bedarf es vielmehr noch der Fähigkeit, interne Netze aufzubauen und auszudehnen, sprich der engen Kooperation und permanenten

Kommunikation mit den relevanten vor- bzw. nach gelagerten Funktionen im Innovationsprozess. Im deutlichen Unterschied zur Organisationsentwicklung in anderen traditionellen deutschen Kernindustrien wie etwa der Automobilindustrie oder dem Maschinenbau, wo die Dominanz von bestimmten Funktionsbereichen in Verbindung mit disziplinierten Abschottungen (Jürgens/Lippert 1997; Mickler 1996) sich innovationshemmend im Produktentstehungsprozess auswirkt, indizieren unsere Befunde, dass die Pharmafirmen solche Formen retardierenden Strukturkonservatismus' weitgehend überwunden haben. Die neuen Wissensgebiete und Funktionen haben sich auf vergleichsweise unproblematische Art und Weise in den Innovationsprozess integrieren können. Hierbei sind die neuen Abteilungen und Wissensgebiete nicht Keimstätte neuer Friktionen und Schnittstellenprobleme, sondern verbinden sich mit ihrer Entstehung vielfach positive Impulse für die Entwicklungsrichtung und Dynamik von Prozess- und Produktinnovationen. Insofern lassen sich die neuen Abteilungen und Forschungsgebiete als die alten Schnittstellen überspannende bzw. sie in neuer Form integrierende Wissensbrücken interpretieren. Freilich sind diese neuen Gravitationspunkte aufgrund ihrer teilweise zumindest recht begrenzten Kapazitäten und Ressourcen noch zarte Pflänzchen, die im Rahmen informeller Konstellationen beständig gehegt und gepflegt werden müssen. Es ist gewiss kein Zufall, dass diese Positionen durchgehend von außerordentlich kompetenten, erfahrenen und bisweilen auch ein klein wenig exotisch wirkenden Personen geprägt werden.

Das ist ein Umdenken, wo wir in den Therapeutika insofern eine gute Voraussetzung haben, weil ich mehrere Jahre die klinische Entwicklung geleitet habe, von daher sind es immer noch die selben Kollegen, das gleiche Verständnis und eine vertrauensvolle Zusammenarbeit. Sodass wir da bisher einen relativ einfachen Weg hatten, dieses Thema zu adressieren und nicht über Hürden zu stolpern. In anderen Bereichen ist das sicher ein kritischer und längerer Weg. (U/18)

Eine der markantesten Aspekte der Wissensbrücken besteht darin, dass sie nicht nur traditionelle und neue Wissensgebiete, sondern auch die ehernen Funktionen von Forschung und Entwicklung in neuer Qualität verbinden. Wie gezeigt, verkörpern beide Funktionen nicht nur unterschiedliche Wissenschafts-, sondern vollkommen unterschiedliche Arbeits- und Organisationskulturen, die in der Vergangenheit in harter Abgrenzung und vielfach in deutlicher Gegnerschaft agiert haben (vgl. Drews 1998). Im

Zeichen der Biotechnologie hingegen praktizieren Forschung und Entwicklung verstärkt schnittstellenübergreifende Formen der Zusammenarbeit und Kommunikation. So werden etwa zwischen Forschung und Entwicklung Forschungsziele und Wege der Problemlösung frühzeitiger und in ihren Arbeitsinhalten direkter aufeinander abgestimmt. In dieser Interaktion entfaltet sich die Fähigkeit zum Perspektivenwechsel, zur Neukombination vorhandener und zum Ausloten neuer Wissensbestände. Hierbei hat sich nicht nur der Gehalt des Wissens, sondern die Qualität von kommunikativen Vermittlungsleistungen deutlich geändert.

Selbstverständlich haben Forschung und Entwicklung auch in der Vergangenheit mehr schlecht als recht zusammenwirken müssen. Sie agieren nun aber - und darin liegt die neue Qualität - auf einer Grundlage, die wechselseitige rekursive Lernprozesse sowohl voraussetzt wie befördert. Ziel ist es, eine gemeinsame Wissensbasis herzustellen, mit der Innovationsvorhaben, die durch ein hohes Maß an Komplexität und Unsicherheit gekennzeichnet sind, möglichst effektiv und erfolgreich vorangetrieben werden können.

Es gibt Firmen, die eine solche Trennung haben, die tatsächlich dazu führt, dass die Forscher Moleküle entdecken und sie zu einem sehr frühen Zeitpunkt in die Entwicklung geben und sagen, das ist jetzt euer Geschäft. Wir haben unsere Aufgabe erfolgreich gelöst, macht ihr daraus ein entsprechendes Arzneimittel. Das führt dazu, dass die Forscher den Entwicklern vorwerfen, dass sie ihre guten Präparate nicht richtig entwickeln, und die Entwickler den Forschern vorwerfen, dass sie ihnen etwas geben, was überhaupt nicht zu entwickeln ist. Das heißt im Klartext, Forschung und Entwicklung sollten bis zu einer bestimmten Phase wirklich eine Einheit sein. In die Richtung gehen die meisten Unternehmen heutzutage. (U/18)

Dieser für die Pharmawelt bedeutende Veränderungsprozess bringt nicht nur neue Vorgehensweisen in Produkt und Prozess, sondern ein neues Vokabular, Denkstrukturen und verkürzt gesagt eine problembewusste Haltung der Akteure gegenüber den Perspektiven, fachlichen Belangen, Geschäftslogiken anderer Wissensgebiete, Abteilungen und Funktionen mit sich. Im Vergleich mit anderen Branchen, die wir empirisch recherchiert haben, nimmt die Pharmaindustrie eine exzeptionelle Position im Hinblick auf die Aktivierung und produktive Nutzung disziplinübergreifender, prozessorientierter, allseits im Fluss befindlicher Arbeits- und Verfahrensweisen ein. Dies zeigt sich in neuen Formen des Zusammenwirkens innerhalb der Forschung, vor allem aber zwischen For-

schung und Entwicklung ebenso wie im Zusammenspiel der Wissensgebiete Chemie, Molekularbiologie oder Bioinformatik. Begünstigt wird diese Entwicklung ohne Zweifel durch den vielzitierten Querschnittscharakter der Biotechnologie. Nahezu jeder Teilprozess und nahezu jede Leistung wird im Zuge ihrer fortschreitenden Diffusion in direkter oder indirekter Form tangiert und stellt die operative Basis für entsprechende Abstimmungsprozesse und Anpassentwicklungen dar. Diese sind jedoch kein Selbstläufer, sondern werden gestützt und gefördert durch die Instrumente des Innovationsmanagements bzw. durch organisatorische Maßnahmen (vgl. 5.4.2)

Weiterhin agieren die am Innovationsprozess beteiligten Abteilungen auf Basis unterschiedlicher inhaltlicher und fachlicher Schwerpunktsetzungen sowie regulativer Bedingungen. Anders formuliert: Forschung und Entwicklung, Pharmacogenomic und Toxigenomic, Wirkstoffsuche oder Targetvalidierung enthalten jeweils spezifische Aufgaben- und Arbeitsgebiete, die im Spektrum der betrieblichen Arbeits- und Funktionszuweisung nicht beliebig verschiebbar sind und vielfach auch gar nicht verschoben werden sollen. Entscheidend und anders als in der Vergangenheit ist vielmehr die beständige wechselseitige Einbindung in die spezifischen abteilungs- oder fachbezogenen Bearbeitungsweisen, Prioritätensetzungen und Problemlösungsstrategien. Kurzum: Eine genauere Betrachtung zeigt durchaus im traditionellen Sinne stabile Grenzziehungen und Bahnungen mit traditionellen Fixpunkten, Grenzen und Zentren. Dennoch ist ihnen ein radikales Moment innovativen organisatorischen Wandels inhärent, vor allem in der Art, wie sich die wie auch immer gearteten Kontakte zueinander herstellen.

5.4.2 Projektgruppen: Zentrales Medium der Innovationsorganisation

Im Rahmen der bestehenden Funktions- und Arbeitsteilung werden Kommunikations- und Wissensbrücken geschlagen, um unterschiedliche Wissenschafts- und Aufgabengebiete in neuer Qualität zu vereinen. Darüber hinaus und vor allem mit Blick auf die externen Anbieter gilt es (vgl. 6), die fachlich heterogeneren Beiträge von ungleich mehr Produktanbietern, unterschiedlichen Geschäftsprozessen und nicht zuletzt Branchenkulturen effizient zu koordinieren und effektiv nutzbar zu machen. Kurzum: Es hat sich die Notwendigkeit erhöht, die bisherigen internen Organisationsroutinen und Steuerungsformen auf die neuen Anforderungen einzustellen. In diesem Zusammenhang ha-

ben sich gerade in den Pharmafirmen Projektgruppen durchgängig zum zentralen organisatorischen Steuerungs- und Umsetzungsmedium von Innovationsvorhaben entwickelt.⁹⁵

Ich kenne mittlerweile kein Pharmaunternehmen mehr, das nicht im Wesentlichen die Projektentwicklung über diese Managementprozesse von internationalem Projektmanagement betreibt. Ob man das gut oder schlecht findet, spielt gar keine Rolle, es geht gar nicht anders. Denn sie haben ein multidisziplinäres Geschäft, hoch arbeitsteilig mit vielen Spezialisten und spezialisierten Gebieten, die vertreten sein müssen. Und sie haben in den größeren Pharmaunternehmen in aller Regel eine Organisation, die regional verteilt ist. D. h. wenn sie das alles zusammenfügen wollen zu einem halbwegs reibungslosen Projekt, ist eine klassische Linienfunktion eigentlich komplett obsolet, das geht nicht. Damit ist Projektmanagement als Managementprozess eigentlich zwangsläufig.

(U/34)

Die Projektgruppen sollen die horizontale Verkopplung und bereichsübergreifende Abstimmung der Ressourcen und des Wissens sicherstellen und zugleich FuE - Potentiale mobilisieren, die prozessnäher ausgerichtet und flexibler gehandhabt werden können. Hierfür wird die Zuständigkeit für Problemlösungen verstärkt dem Optimierungshandeln der Akteure auf der operativen Ebene übertragen, die nunmehr mit erweiterter Eigenverantwortung agieren können und müssen (vgl. Kurz 2002; Briken/Kurz 2003; Zeller 2002).

In Projektgruppen arbeiten Vertreterinnen und Vertreter der an der Prozessentwicklung und Durchführung beteiligten Bereiche und Funktionen zeitlich befristet zusammen. In der Pharmaindustrie ist es die Regel, dass die Beschäftigten in Forschung und Entwicklung in einer ganzen Reihe von Projekten parallel arbeiten, die in punkto Aufgabenumfang und Inhalt stark schwanken. Dies macht deutlich, dass Projektgruppen unterschiedliche zeitliche Horizonte, Zusammensetzungen und Innovationsziele aufweisen. Ein gemeinsames Merkmal ist in jedem Fall die Bündelung und Integration von Koordinationsaufgaben durch einen Projektleiter. Durchgängige Organisationsformen, die alle relevanten Akteure der Prozesskette kontinuierlich beteiligen, sind von solchen

95 Vgl. für andere Branchen Kalkowski/Mickler (2002); Kurz (2000); Sydow (2001).

zu unterscheiden, die stärker auf die Verklammerung einzelner Prozessabschnitte oder die Lösung von ungleich enger abgesteckten Teilaufgaben ausgerichtet sind (fragmentierter Modus der Projektorganisation).⁹⁶

Projektgruppen stellen explizit auf horizontale Aushandlungs-, Entscheidungs- und Abstimmungsbeziehungen ab. Welch hohes Maß an Komplexität und Problemlösungskompetenz den Projektgruppen in der pharmazeutischen Arzneimittelforschung und -entwicklung im Vergleich zu anderen Branchen abverlangt wird, mag ein Beispiel verdeutlichen: Allein der Abstimmungsprozess der Entwicklung mit den vor- und nachgelagerten Forschungs- und klinischen Entwicklungseinheiten umfasst bei einem einzigen Produktentwicklungsvorhaben die Klärung von etwa 400 bis 500 organisatorisch relevanten Schnittstellenfragen (z.B. Terminplanung, Technik-, Methodeneinsatz usw.). Zudem dauert der gesamte Prozess, wir haben bereits mehrfach auf diese Tatsache verwiesen, 12-15 Jahre. Damit sind die Projekte für die einzelnen Mitarbeiter zwar zeitlich befristet, aber zugleich auch auf Dauer angelegt. Selbst wenn ein Projekt längst aus der Abteilung heraus ist, kann es Monate oder auch Jahre später wieder zu Anfragen aus den nachgelagerten Prozessen kommen. Im Zentrum der Projektaktivitäten steht die effektive Koordination und Aufgabenverteilung dieses Prozesses, sich den Input zur richtigen Zeit zu holen entsprechend der spezifischen Potenziale und Ressourcen der beteiligten Akteure, Wissensgebiete und Funktionen. Ziel ist es, bislang stark ausdifferenzierte Arbeitsschritte zur Lösung eines Forschungs- und Entwicklungsproblems durch das gemeinsame Bezugssystem Projektgruppe zu integrieren. Entscheidend für den Projekterfolg bzw. die erfolgreiche Bewältigung der ungeheuren Vielzahl von Forschungs- oder Entwicklungsschritten, Such- und Einigungsprozessen ist die unter Zeit-, Kosten- und Qualitätsgesichtspunkten effektive Zusammenführung von Leistungen, die in der Regel in den jeweiligen Abteilungen erbracht werden. Die Akteure in den Projektgruppen müssen folglich zugleich den Interessen der Projektgruppe wie ihren abteilungsbezogenen Möglichkeiten, Ressourcen und Prioritätensetzungen dienen, was in Bezug auf Relevanzstrukturen weder einfach noch ohne Friktionen ist.

96 Eine zwischen diesen beiden Polen liegende Variante ist als kontinuierliches Monitoring zu fassen. Hier wird in erster Linie und in der Hauptsache allein vom Projektleiter die zeitweise Zusammenarbeit mit und zwischen den Spezialisten der für den Prozessfortschritt relevanten Abteilungen koordiniert.

Durch die Projektgruppen werden Prozesse der dezentralen Problemlösung und Ressourcenallokation forciert. Gerade weil es sich hierbei nicht allein um formale Regelaussparungen handelt, sondern von den beteiligten Akteuren eine Integration der verschiedenen disziplinären Orientierungen und abteilungsbezogenen Rationalitätsstandards gefordert wird, hat die Intensität und Qualität der schnittstellenübergreifenden Zusammenarbeit erheblich zugenommen. Und es überrascht nicht, dass Kommunikation zum Inbegriff von Projektarbeit schlechthin geworden ist: „Das Team macht die horizontale Kommunikation notwendig und es macht es unmöglich, dieser Kommunikation auszuweichen“ (Baecker 1999:186). Es sind der aus der Projektorganisation resultierende erweiterte Aktionsradius, das Mehr an Selbständigkeit sowie die engere Kooperation der beteiligten Akteure und Abteilungen, die neue Wissensbasen für Innovationen schaffen und die Korrektur von Irrtümern in verstärkter wechselseitiger Abstimmung einschließen. In der Konsequenz bestimmen nicht mehr die Diven ehernen Fachwissens, bzw. die Entwicklung über die Erfolge oder Misserfolge der Forschung, sondern die Projektbeteiligten, die direkt an den Schnitt- und Integrationsstellen des Innovationsprozesses agieren, heute zunehmend das Innovationsgeschehen. In dieser Perspektive werden Projektabbrüche und fehlgeschlagene Innovationsaktivitäten nicht mehr ausschließlich als teure Misserfolge definiert, sondern zugleich als wichtige kollektive wie organisationale Lernprozesse verstanden.

Genauso deutlich muss jedoch festgehalten werden: Projektgruppen agieren auf der horizontalen Ebene zwar mit sehr hoher Eigenverantwortung. Zugleich sind Projektgruppen aber weiterhin von der Hierarchie abhängig. Denn die Projekte werden unter dem gemeinsamen Dach eines konzernweit aufgestellten Projektmanagements gesteuert. Das Mehr an Selbstorganisation sowie die deutlich erweiterten Entscheidungsbefugnisse auf horizontaler Ebene sind demnach weiterhin mit der vertikalen Entscheidungsstruktur der strategischen Steuerung durch die Hierarchie konfrontiert (vgl. Baecker 1999). Das größte Problem ist dabei darin zu sehen, dass die Projektmanager oftmals den strategischen Geschäftseinheiten unterstehen. Das heißt die „Häuptlinge“ dieses Geschäfts bilden gleichzeitig auch die Machtstruktur des Projektmanagements.

Ich höre auch von den Projektmanagern selber, dass sie sich mit dieser Situation manchmal nicht mehr wohl fühlen, dass sie gegen ihre eigene Überzeugung letztlich

ihrer Hierarchie folgen, oder glauben, folgen zu müssen. Das ist natürlich ein Machtthema und deswegen kein einfaches. (U/34)

Diese Überlagerung von hierarchischen Machtstrukturen und Projektmanagement impliziert einen strukturellen Konflikt zwischen dem in den Pharmafirmen ernsthaft und glaubwürdig vertretenem Anspruch an eine professionelle, methodisch saubere, systematische Projektdurchführung einerseits, und einer durch Geschäftsinteressen bzw. bestimmte inhaltliche Interessen vorgegebenen Entwicklungsrichtung von Projekten andererseits. Im Ergebnis kann damit genau das verloren gehen, was die Pharmafirmen durch die Restrukturierung vor allem zu gewinnen suchen: Professionalität, Effizienz und Geschwindigkeit in der Durchführung von Innovationsvorhaben.

Dieser Aspekt wird natürlich schwierig, wenn der Chef gleichzeitig der strategische Besitzer des Projektes ist, das heißt jenseits des professionellen Projektmanagements auch ein starkes inhaltliches Interesse hat, dass bestimmte Aspekte des Projektes betrieben werden, und wie sie betrieben werden. Der auch sehr stark Vorgaben macht, was im Projekt zu geschehen hat, wo Schwerpunkte gesetzt werden, und dieses nicht dem professionellen Projektmanagement überlassen bleibt. Da haben wir im Augenblick eine Diskussion. (U/17)

Ob diese Diskussion am Ende dazu führen wird, wie einige Gesprächspartner signalisieren, dass die Dezentralisierung des Projektmanagements nur eine Zwischenetappe darstellt, der eine neuerliche Rezentralisierung folgen könnte, bleibt bloße Spekulation. In jedem Fall können solche Überlegungen als Indiz für eine hohe Reorganisationsdynamik in den zum Zentralismus neigenden Pharmaunternehmen gewertet werden. Nunmehr werden die „Väter“ der Reorganisation zunehmend damit konfrontiert, dass der Aufbau einer nachhaltigen und zielorientierten Ressourcensteuerung am Ende nur in Motivations- und Anreizstrukturen funktionieren kann, in denen „die innere Plausibilität von Projekten“ so ist, dass sie auch für die Projektmanager bzw. die Projektbeteiligten gilt. Dies ist letztlich auch im Hinblick auf den nicht wirklich neuen Konflikt der Unterordnung insbesondere der Forschung unter vom Markt bestimmte Strategien von Belang.

5.4.3 Erhöhter Kosten-, Zeit- und Risikodruck: Von der Forschungsabteilung zur „Business Unit“

Die traditionelle Form hierarchischer Steuerung in den Pharmafirmen war dadurch gekennzeichnet, dass die Vorstandsebene mit zentralen Vorgaben das gesamte Unternehmen top-down bis in die operative Ebene steuerte. Die neue Form der Koordinierung basiert auf marktförmigen, dezentralen Steuerungsprinzipien, die mit neu orchestrierten Formen hierarchischer Koordinierung verbunden sind (vgl. Kädtler 2000). Auf Basis der Reduktion von Hierarchiestufen sowie der Übergabe von Entscheidungskompetenzen und Verantwortlichkeiten auf die operative Ebene vergrößern sich für alle Unternehmenseinheiten die Spielräume, eigenverantwortlich FuE - Potentiale zu mobilisieren, die markt- und prozessnäher ausgerichtet sind und zeitlich flexibler gehandhabt werden können. Zugleich sind mit dieser Form der Steuerung alle Prozesse in bislang nicht gekannter Härte mit Fragen der Kostenökonomie von Innovationen, mit marktorientierten Effizienz- und Effektivitätszielen konfrontiert.

Noch stärker als bei Big Pharma, wo zwar auch jeder Direktor seine Erfolgsbeteiligung garantiert hat, inzwischen sogar darauf bezogen, wie erfolgreich seine Arbeitsgruppe ist. Dadurch ist er auch darauf angewiesen, dass womöglich die Nachbararbeitsgruppe auch erfolgreich ist, weil die ihm zuarbeitet. Die lernen durchaus dazu, aber es ist ein hierarchisch strukturiertes Modell. Und wer sich jetzt durchsetzt, dabei spielt das Kapital auch eine Rolle, nicht nur die Unternehmensstrukturen. (U/16)

Jeder (Produktentwicklungs-)Prozess und jedes Projekt wird unter Berücksichtigung externer Ressourcen (was das Benchmark mit externen Anbietern meint) auf seine Effizienz überprüft. Die mögliche Einbindung fremder Ressourcen für Ausschnitte oder Teilleistungen des Innovationsprozesses - und damit die Möglichkeit, die interne Wertschöpfungskette zu optimieren - wird im Projektvorgang laufend neu bestimmt und gegebenenfalls revidiert. Der Forschungs- und Produktentwicklungsprozess ist auf allen Stufen der Wertschöpfung (Forschung, Entwicklung, Produktion, Vertrieb) von der kurzgetakteten und systematischen Prüfung der Einhaltung von Zeitvorgaben, Qualitätskriterien, Kosten und qualitativen Entwicklungszielen (Effizienz und Effektivität) bestimmt. Das bedeutet, dass für jedes Projekt die erforderlichen finanziellen wie personellen Ressourcen fixiert sind (Wie viel Man-Power wird bis zu welchem Meilenstein

in den Entwicklungsprozess gesteckt?) und der Zeithorizont zum Produktlaunch definiert ist. Von daher wundert es nicht, dass im Rahmen dieses Steuerungsmodus die Konkurrenz zwischen den Projektgruppen um die Zuteilung von Ressourcen eine überaus harte ist. Vor allem aber ist mit dem Produkt- bereits der Marktentwurf vorzulegen. Für die Entscheidung, ein neues Projekt auf die Schiene zu setzen, es abzugeben oder es mit einer veränderten Prioritätensetzung weiterzuführen, zählt nicht allein der Nachweis der technisch-wissenschaftlichen Neuheit in Wirkungsweise und Wirkprinzip, sondern der der Markttauglichkeit. Sie kann auf Zeit- und Qualitätsvorteilen oder auf einem neuen Nutzen bzw. der Befriedigung latenter Kundenbedürfnisse beruhen. Dies kann eine verbesserte Bedarfsdeckung, eine verbesserte Applikationsform, ein verbessertes Nebenwirkungsprofil und natürlich ein in seinen therapeutischen Möglichkeiten verbessertes Arzneimittel sein.

Marktfaktoren und darin eingebettet der Faktor Zeit sind zu einer zentralen Strukturierungsgröße des Forschungs- und Entwicklungsprozesses geworden. In diesem Zusammenhang hat der Einfluss von Controlling- und Marketingabteilungen auf die Entwicklungsrichtung von Produktinnovationen erheblich zugenommen. Dies schließt zugleich immer auch plötzliche Strategiewechsel im Produktportfolio und somit die Gefahr der veränderten Prioritätensetzung von Projekten bzw. ihres Abbruchs ein. Nicht selten, zugespitzt formuliert immer seltener, können langfristige wissenschaftlich-medizinische (Forschungs-)Anliegen und marktlich-ökonomische Orientierungsstandards miteinander in Verbindung gebracht werden. Wenn diese unterschiedlichen Rationalitätsstandards (vgl. Rammert 1988:167f.) miteinander in der Weise kollidieren, dass das Projekt aus nachvollziehbaren ökonomischen Gründen eingestellt werden muss, ist das für die Akteure in der Pharmaindustrie keineswegs eine ungewöhnliche Erfahrung. Gleichwohl bleibt diese Erfahrung nicht zuletzt in Anbetracht der überaus langen Innovationszyklen und der damit vielfach verbundenen langjährigen Anstrengungen immer auch eine bittere Pille.

Oder dass vom Budget her Dinge aus der Forschung nicht mehr entwickelt werden können, das ist natürlich nachvollziehbar, aber das ist etwas, was die Forscher sehr stark tangiert. Was vielleicht auch ein bisschen für den turn over sorgt, dass sich nach einer gewissen, fünf-, sechs-, siebenjährigen Phase, wenn man sieht, es bewegt sich nichts

mehr weiter, die Leute umschauen, was sich sonst noch an interessanten beruflichen Aspekten bietet. (U/10)

Zur Zumutung aber wird der Abbruch eines Projekts fraglos dann, wenn das Vorhaben wissenschaftlich-technisch hohe Realisierungschancen hat, aber nicht mehr den sich selbst wiederum beständig wandelnden - und erfahrungsgemäß immer wieder falschen - marktlichen Prognosen bzw. bestimmten Geschäfts- und damit verbunden Marktstrategien standzuhalten vermag. Aus Sicht unterschiedlicher Firmenvertreter werden die damit verbundenen Implikationen für die Akteure noch einmal deutlich.

Manchmal ist es nachvollziehbar, das muss man gerechterweise sagen. Aber die Entscheidungen drehen sich recht schlagartig, innerhalb von einem Jahr können plötzlich zwei Windrichtungen gegeben werden. Eine Forschungssubstanz, die für eine bestimmte Indikation nach vorne geschoben werden soll, kann man nicht plötzlich in eine ganz andere Richtung beforschen. (U/11)

Das ist natürlich immer ein Motivationsverlust, man versucht auch Alternativen, wie man aus der Zwickmühle heraus kommt, ob es andere Möglichkeiten gibt. Wir hatten das Problem mit einer Substanz, wo sich eine schlechte Bioverfügbarkeit nach Tabletengabe angedeutet hat, wo wir versucht haben, ob es noch andere Applikationswege gibt, weil die Substanz ein Potenzial hatte. Aber es war strategisch nicht gewollt, dass man intramuskulär wie die Konkurrenz appliziert. Es gab andere Diskussionen, ob man vielleicht mit einem Pflaster oder inhalativ oder nasal hinkommt, das muss natürlich in die Strategie passen. Intramuskulär hätte das Präparat funktioniert, war aber strategisch nicht erwünscht, weil das Präparat intramuskulär ist und man einen Vorteil mit einer Tablettenformulierung haben wollte. (U/18)

Es ist ein Markt, wie mir die Marktforscher alle sagen. Da wird dann drei, vier Jahre erfolgreich an einer Verbindung geforscht und entwickelt, obwohl man weiß, dass es in Deutschland Gesetze gibt, die es schwierig machen, so etwas zu entwickeln. (...) Das sind Entscheidungen, die sehr lange hinausgezögert werden, nach dem Motto: Vieles erübrigt sich irgendwann von alleine. (U/14)

Insofern sind die im Prinzip größer gewordenen Handlungsspielräume der mit eigenem Budget und zusätzlichen Entscheidungskompetenzen ausgestatteten Projektgruppen allemal ein bewegliches Ziel. Denn immer wieder entstehen Situationen, dass nur langfris-

tig zu lösende Probleme kurzfristigen Belangen des Marktes untergeordnet werden müssen.

Hierin wird ein grundlegendes Problem der Steuerung von Innovationsprozessen sichtbar: Zum einen versuchen die Unternehmen auf Basis marktbezogener Maßstäbe, die Realisierung einer Innovation zeitgenauer, kostengünstiger und kundenfreundlicher zu erreichen. Stehen diese Aktivitäten für die Überzeugung, dass Innovationen durch systematischere Aktivitäten gefördert werden können, steht zum anderen außer Frage, dass Innovationen auf Zufällen und Glück beruhen und sich in Umgebungen ereignen, „die eher durch Forschungsfreiheit als durch Planung und Zwang charakterisiert sind“ (vgl. Drews 2001).

Sie können als Marketingmann nicht in die Wirkstofffindung gehen und sagen, ich habe einen erheblichen medizinischen Bedarf in einer Erkrankung entdeckt, habe eine Marktanalyse gemacht, wir haben hier ein immenses Potenzial, ich weiß, wie die Konkurrenzpräparate aussehen. Ich sage euch jetzt ganz genau, was wir brauchen. Das ist ein Traum, der nie in Erfüllung gehen wird. (U/5)

Mit anderen Worten: Es bleiben Unwägbarkeiten des Innovationsprozesses bestehen, die aus einer Vielzahl von unerwarteten technischen, prozess-, anwendungs- und ressourcenbezogenen Problemstellungen resultieren können. Dies ist keineswegs eine grundlegend neue Erscheinung. Neu ist vielmehr die Einsicht, dass mit Fortschreiten der industriellen und wissenschaftlichen Entwicklungsdynamik die Vorstellung eines insgesamt planbaren und absicherbaren, kurzum eines rationalen Innovationsprozesses eine Wunschvorstellung ist.

Wie organisiert man das? Die erste banale Antwort ist, sie müssen die richtigen Leute haben, wirklich gute Wissenschaftler. Die lässt man am besten in Ruhe, lässt sie in ihrem Freiheitsraum arbeiten, häufig kommt etwas sehr Gutes dabei heraus. Zweitens müssen sie das wissenschaftliche Umfeld haben, indem sie bei aller Freiheit der Forscher die Dinge immer wieder infrage stellen. Sie müssen Dinge infrage stellen, müssen bestehen auf Bestätigungen, Validierungen, vorgefassten Hypothesen. Im Grunde genommen ist einer der alten Tricks zu versuchen, etwas zu widerlegen, und wenn ihnen das nicht mehr gelingt, können sie davon ausgehen, dass es vielleicht richtig ist. Das zweite Schlimme bei dieser Geschichte ist, die endgültige Antwort bekommen sie erst

am Menschen, d. h. ihre ganze Theorie, ihre Hypothese, ihre nicht-klinischen Aktivitäten können durch eine einfache klinische Studie über den Haufen geworfen werden. Dann haben sie mal wieder erlebt, dass die Komplexität der menschlichen Erkrankungen größer ist, als sie geglaubt haben. (U/19)

Die Generierung und Umsetzung von Innovationen bleibt ein überaus unsicherer und ist dabei ein technologisch immer komplexerer Prozess geworden, der oft erst nachträglich das Verständnis der tatsächlichen Auffindungs-, Wirkungs- und Anwendungszusammenhänge erlaubt. Seiner beständig zunehmenden Komplexität ist die Produktion neuer Risiken und Unsicherheiten inhärent (vgl. Böschen 2002; Wehling 2002; Kowol/ Krohn 2000).

Das dem Wesen der Erzeugung von Innovationen grundlegende Phänomen der Unsicherheit und Kontingenz fordert die Antizipation von Problemen wie den Versuch, Unsicherheiten und Risiken zu reduzieren, heraus. Dies mündet einerseits in der strengeren Choreographie von Kosten, Zeit und nicht zuletzt in der Fokussierung auf vermeintlich lohnende, d.h. marktlich relevante Ziele. Andererseits umfasst diese Restrukturierung aber auch den Versuch, das noch nicht Planbare (besser) einzuplanen, in dem es vermehrt der Eigenverantwortlichkeit und dem Optimierungshandeln der „Profis“ auf der operativen Ebene überlassen wird. Kurzum: Die Projektorganisation stellt für die Unternehmen derzeit die adäquate Form der Steuerung des Unsicherheitsproblems dar (vgl. Bricken/Kurz 2003). Indes bleibt - und dies gilt für Pharma- wie Biotechunternehmen gleichermaßen - abzuwarten, ob und wie weit die marktbasierende Steuerung in der Lage ist, neue Impulse für Innovationsentwicklungen zu setzen. Oder ob das Diktat des Marktes entgegen der weit verbreiteten Auffassung das genaue Gegenteil, das heißt den Rückgriff auf das Bewährte, nicht aber das wirklich Neue bewirken wird. Wir neigen mit Drews (1998:279) der letztgenannten Auffassung zu. Es könnte also gerade der Markt sein, der die noch nicht ganz so reifen, aber im Wortsinn tatsächlich neuen Früchte der technischen und organisatorischen Innovationsanstrengungen zum früh vom Baum schüttelt. Wir sehen hier einen erheblichen weiteren Forschungsbedarf.

6 Kooperation und Arbeitsteilung von Pharma- und Biotechunternehmen

Dass der seit nunmehr zwanzig Jahren andauernde Wissenstransfer von den Biotechnologieunternehmen in die Pharmafirmen für die Hervorbringung von Produkt- und Prozessinnovationen von zentraler Bedeutung ist, ist ein durchgängiger Befund einer Vielzahl einschlägiger Studien (vgl. Kenney 1986; Cooke 2001; Hall/ Soskice 2001; Casper/Kettler 2001; Powell et al. 2002; Herstatt/Müller 2002). Insbesondere US-amerikanische Biotechnologieunternehmen (Genentech, Amgen) haben nicht nur als erste Anwender die Marktfähigkeit neuen wissenschaftlichen Wissens unter Beweis gestellt. Sie fungieren auch als auf die Forschung spezialisierte „suppliers of innovation“ (Whittacker/Bower 1994) für die traditionelle Pharmaindustrie, die anfänglich noch zögerlich, aber sehr bald mit wachsender Intensität und steigendem Ausmaß die Innovationskapazitäten der Biotechnologieunternehmen zu nutzen begann (vgl. Gambardella 1995; Dolata 1996; Drews 1998; Zeller 2001; Fuchs 2003).

In diesem Zusammenhang belegt ist die Entstehung globaler Innovationsnetzwerke, in denen Pharma- und Biotechindustrie im Rahmen von Forschungsk Kooperationen, Lizenznahmen sowie Joint Ventures interagieren, und nicht zuletzt die regionale Clusterung von Forschungs- und Innovationsaktivitäten im internationalen Kontext.⁹⁷ Fraglos ist der Stellenwert dieser Kooperationen auch für deutsche Pharmafirmen erheblich gewachsen. Es hat sich im Vergleich zu anderen deutschen Kernindustrien ein in Ausmaß und Dichte exzeptionelles Netzwerk formiert, indem tradierte Organisationsgrenzen zugunsten der unternehmensübergreifenden Arbeitsteilung und Zusammenarbeit mit den Biotechunternehmen verflüssigt worden sind. Die Pharmafirmen unseres Samples investieren derzeit zwischen 18 % bis zu 40 % ihrer primären Forschungskosten in externe Kooperationen mit den Biotechnologieunternehmen. Dabei, so der eindeutige Befund, existieren zwar eine Reihe von Vereinbarungen mit und Andockpunkte für die Leistungen deutscher Biotechfirmen. Aber das Geschäft des Wissens- und Innovations-transfers ist eindeutig global ausgerichtet, und hierbei rangieren die deutschen

97 Vgl. Prevezer (1998); Henderson et al. (1999); Kädtler (2000); Allansdottir et al. (2002); Reger (2002); Dolata (2003); Briken/Kurz (2004); Bastian/Hilpert (2004). Diese Studien schließen vielfach an die seit geraumer Zeit geführte grundlegende Diskussion um die Rolle, Funktion und Organisationsweise von Netzwerken im Innovationsprozess an (vgl. Sydow 1992; Powell et al. 1996; Kowol/Krohn 1995; 2000; Ahrweiler 2004).

Zulieferer von Innovationen immer noch weit abgeschlagen hinter der US-amerikanischen Konkurrenz: „Von allen Kooperationen, die ich derzeit bearbeite, ist keine einzige aus Deutschland.“ (Z/1)

Das heißt, die interorganisationalen Beziehungen deutsch-deutscher Prägung spielen sich vorrangig in relativ kleinen Finanzvolumina, spezifischen Geschäftsfeldern und regionalen Konstellationen ab. In diesen Zusammenhängen attestieren die deutschen Pharmafirmen den deutschen - aber auch etwa den britischen - Biotechunternehmen übereinstimmend ein nicht unbeachtliches Problemlösungspotential für eine effiziente Zusammenarbeit.

In Martinsried z. B. gibt es eine ganze Reihe ganz ausgezeichneter Biotechs. Deutschland hinkt sicherlich hinterher, aber es gibt gute Entwicklungen in Martinsried und auch Berlin, auch in einigen anderen Regionen Deutschlands und natürlich auch in UK. Im Umfeld von Cambridge gibt es mindestens zwei Dutzend Biotechs, von denen viele ganz exzellent sind. (H/2)

Aber die Gründungen gingen trotzdem weiter, man sieht es in Deutschland, wir haben extrem aufgeholt. In Martinsried sitzen mittlerweile an die hundert Firmen. Es ist ein großes Potenzial da, was die großen Firmen am Anfang noch nicht richtig erkannt haben. Sie haben es anfangs vielleicht als Konkurrenz gesehen oder es ein bisschen belächelt und gesagt, die kriegen ja doch nichts zustande. Jetzt sehen sie es anders. (R/4)

Aber ohne Zweifel sind die Pharmafirmen die strategisch absolut überlegenen Akteure. Dies gilt nicht nur für den nationalen, sondern auch für den internationalen Kontext. Anders formuliert: Big Pharma agiert bei der Steuerung des Innovationsprozesses als fokale Unternehmung, die den Markt, die Produkte und die zu ihrer Erzeugung heranzuziehenden Technologien und Strategien maßgeblich definiert (vgl. Dolata 2003). Für die Marktchancen der Biotechs ist es deshalb von zentraler Bedeutung, dass ihre Innovationsleistungen mit den Markt- und Technologielinien von Big Pharma kompatibel sind, davon hängen ihr Markterfolg und ihre weiteren Wachstumsmöglichkeiten ab. Eindeutig zeigen unsere Befunde, dass hierbei nicht jedes neue Wissen der Biotechnologieunternehmen, sondern vor allem ein Typus von Leistung gefragt ist, der für die spezifischen Produktlinien der Großunternehmen relevant ist und einen gewissen Reifegrad

aufweist. Zugespitzt formuliert: Die Biotechunternehmen haben sich den Anforderungen ihrer Kunden anzupassen und nicht umgekehrt.

Wie im Fortgang unserer Argumentation gezeigt wird, impliziert der Zugriff auf externe Ressourcen für die Pharmafirmen einen erheblichen Zugewinn an Flexibilität, Kosteneffizienz und Know-how im Umgang mit den Anforderungen des pharmazeutischen Innovationsprozesses. Hierbei müssen die Pharmafirmen bis auf weiteres eine Fragmentierung ihrer Innovationskette hinnehmen, die vor allem ihre früheste Stufe, den Forschungsprozess betrifft. In dieser Konstellation bilden sich spezifische Formen der zwischenbetrieblichen Arbeitsteilung und zugleich der Appropriierung extern generierten Wissens aus. Das heißt, die Pharmafirmen geben die frühe Forschung keineswegs komplett an die Biotechunternehmen ab. Ihr Kooperationsziel ist vielmehr, mangelnde strategische Kompetenzen bzw. Schlüsseltechnologien schließlich intern zu haben, sei es über direkten Transfer, über die Übernahme temporärer Kooperationen, über Joint Ventures etc.. Und Big Pharma ist in aller Regel in der Lage, die eigenen Ziele, Interessen und Rahmenvorstellungen in den entsprechenden Kooperationen zu verwirklichen. Dies geschieht teils in konsensgestützten, teils in rein marktförmig strukturierten Austauschverhältnissen (vgl. 6.1).

Die Biotechunternehmen akzeptieren diese Zielsetzung der Pharmafirmen und haben ihre Innovations- und Geschäftspraktiken dementsprechend eingestellt. Hierbei eröffnen sich für sie je nach Geschäftsfeld, Produkt und Technologie unterschiedlich breite Verhandlungskorridore und sind die Newcomer keineswegs allein zu passiver Beugsamkeit verdammt. Aber: Durch ihre vielfach prekäre finanzielle und marktliche Lage bedingt, bleibt ihre Position fragil und trifft das Scheitern eines Projekts die Biotechfirmen oft genug in ihrer Existenz. Davon abgesehen birgt die neue Form der Verbindung von Biotech- und Pharmafirmen allerdings noch eine andere, im Sinne des Erhalts und Ausbaus der gemeinsamen Innovationsfähigkeit durchaus bedrohliche Konsequenz: Weil sich die Forschungstätigkeiten der Biotechfirmen an den Anforderungen der Pharmafirmen orientieren, wird - zumindest im Schwerpunkt - nur noch in bestimmten Bereichen geforscht und entwickelt. Dies genau aber könnte zur Folge haben, dass den Biotechfirmen und mit ihnen den Pharmafirmen der innovative Spirit ausgeht (vgl. 6.2).

6.1 Die Pharmafirmen zwischen Externalisierung und Internalisierung

Für die Akteure in der Pharmaindustrie steht ein Sachverhalt außer Frage: Kein noch so großes Unternehmen ist derzeit noch in der Lage, insbesondere in der Forschungsphase des pharmazeutischen Innovationsprozesses alles selbst oder am besten zu machen. Diese Entwicklung ist maßgeblich auf das Aufkommen der Biotechnologie zurückzuführen, die - wie in Kapitel 5 skizziert - zu einer enormen Erhöhung sowohl der Vielfalt als auch der Komplexität von Methoden, Forschungsansätzen und Technologien geführt hat. Auf der Hand liegt, dass der für eine komplette Internalisierung dieser Kompetenzen erforderliche Kosten- und Ressourcenaufwand schier unermesslich wäre. Hinzu kommt, dass die neuen Ansätze (etwa die Gentherapie) teilweise noch in einem sehr frühen Entwicklungsstadium, somit hoch-riskant und in ihren Erfolgsaussichten derartig unsicher sind, dass kein Pharmaunternehmen bereit wäre, sich darauf einzulassen. Und schließlich darf nicht vergessen werden, dass die Pharmaindustrie sich, von vereinzelt Gegenbeispielen abgesehen, ihrem Selbstverständnis nach nicht als eine Branche definiert, deren Kerngeschäft die Generierung von Prozesstechnologien, sondern von Produktinnovationen ist. All dies sind wichtige Antriebskräfte dafür, die externen Potentiale zu nutzen und für eine effektivere Suche nach innovativen Arzneimitteln fruchtbar zu machen.

Der Prozess der Interaktion zwischen traditionellen Anwendern und Newcomern impliziert verschiedene, produkt- und technologiebezogene Varianten des Wissenstransfers, die wiederum durch spezifische Problemlösungspotentiale und Kooperationsformen geprägt sind. Er ist zugleich Quelle vielfacher Übersetzungen und Transformationen von Innovationsanforderungen und Konzepten auf die betriebliche Ebene, bzw. er entscheidet darüber, was externes Wissen bleibt oder in die interne Wissensbasis integriert wird. Betrachten wir diese beiden Sachverhalte etwas genauer, fällt zunächst die Vielgestaltigkeit der Funktionserfordernisse auf, die durch die Nutzung externer Kapazitäten bewältigt werden sollen. Auf eine Kurzformel gebracht: Kostenreduktion, Kapazitätserweiterung und Zugang zu neuem Know-how stellen teils allein dominante, teils sich überlagernde Zielgrößen dar.

Eindeutig durch alle drei Motive bestimmt ist die externe Beschaffung von neuen Laborausrüstungen, Analysetechniken, Instrumentenkits oder Plattformen. Die Biotechunternehmen fungieren hierbei als Lieferant von teilweise hoch spezialisierten technologischen Innovationen. Diese haben für die Pharmafirmen zwar eine wichtige unterstützende Funktion für Produktinnovationen, liegen aber eindeutig nicht im Zentrum des Kerngeschäfts und der Kernkompetenz von Big Pharma: „Das ist häufig eine verlängerte Werkbank oder eine Beschleunigung des Projekts.“ (B/1) Insofern sichern die Pharmafirmen durch Technologiekoooperationen den Zugang zu aktuellen Verfahren und Methoden, ohne inhouse langwierige und aufwendige Investitionen tätigen oder, salopp gesprochen, den Bock zum Gärtner machen zu müssen.

Wir sind im Moment an einem Punkt, wo wir sagen, wir müssen nicht alles selbst machen. Wir müssen das Rad nicht noch einmal erfinden, sondern wir suchen Zugang zu diesen Technologien. Ich denke, das ist der richtige Weg, weil es die Kultur mit den kleinen Firmen stärkt, und davon haben wir letztendlich mehr. (B/3)

Die haben eine Technologie, die wir intern nicht haben, weil wir wissen, die sind auf dem Gebiet besser, die haben das aufgebaut. Wir sehen keinen Grund, jede Technologie intern zu haben, weil wir einfach akzeptieren, dass es Leute gibt, die etwas besser können als wir. (R/2)

Die Pharmafirmen schließen mit den Technologielieferanten formell vertraglich abgesicherte „Fee for Service“ - Abkommen ab. Die zeitliche Fristigkeit dieses Typus von Kooperation ist oftmals extrem kurz und die Fluktuation unter den Technologielieferanten hoch. Hierin drückt sich sowohl die rasant zunehmende Verfallszeit von Plattformtechnologien als auch die überaus harte Konkurrenzsituation in diesem Segment aus (vgl. Kapitel 3). Dieser Typus von Zuliefer-Abnehmerbeziehung sieht in erster Linie einen marktförmigen Austausch und einen eng begrenzten kommunikativen Kontakt zwischen Herstellern (Biotech) und Kunden (Big Pharma) vor. Das heißt, die beteiligten Firmen verzichten weitgehend darauf, einen tieferen Einblick in den anderen betrieblichen Kontext zu nehmen. Im Vordergrund steht für die Pharmafirmen die Nutzung von Spezialisierungsvorteilen des Kooperationspartners, die teils aus seinen technischen Kompetenzen, teils aus seinen Kostenstrukturen resultieren.

Da sage ich, wir wollen diese Technologie im Haus nicht etabliert haben, denn das ist für uns zu aufwendig. Wir könnten das natürlich, das ist überhaupt keine Frage. Wenn es uns gelänge, so eine Maus zu kaufen - wahrscheinlich müssten wir die komplette Firma kaufen - könnten wir das machen. Wir könnten auch selber eine neue Maus entwickeln - was aus Patentgründen schwierig wäre, weil das Mausmodell natürlich patentiert ist - wir müssten ein neues Modell entwickeln, was man alles machen könnte, wenn man sagt, man hat die Ressourcen und das Geld zur Verfügung. Aber es ist ökonomisch und auch sonst nicht vernünftig, denn es gibt Firmen, die das perfektioniert haben und mir den Service bieten. Ich kann einen Vertrag machen, der mir größtmögliche Sicherheit bietet. Genauso machen wir das jetzt. (H/3)

Hiervon in Form und Inhalt zu unterscheiden sind die vielfältigen Kooperationen, die Big Pharma vor allem mit dem Ziel der direkten Kapazitätsentlastung bzw. der Komplexitätsreduktion eingeht. In diesen Fällen ist Outsourcing nicht dem bewussten Verzicht auf den Aufbau bestimmter Kompetenzen geschuldet. Es handelt sich hierbei vielfach um eher kooperative, relativ stabile Kooperationsverhältnisse, in denen Leistung und Gegenleistung klar definiert sind.

Das sind zum Teil klassische Outsourcing-Aktivitäten, sie haben z. B. einen Kapazitätsengpass und geben das raus. Es gibt ein paar kleine Firmen, die Proteine machen, und wenn die Kapazität bei uns nicht mehr reicht, geben wir mehr oder weniger einen Auftrag raus. Wir haben eine Liste von Firmen, von denen wir wissen, die können das oder das gut, dann gibt es eine Art Standardvertrag und die machen das. (S/1)

Ein Beispiel: Wenn man z. B. eine große Affenstudie macht, da gibt es spezielle CROs, die das gesamte Equipment dafür haben. Es ist schweinetuer, wenn man das dort macht, aber wenn man das Equipment bei uns erst anschaffen und einigermaßen validieren würde, wäre das so aufwändig, dass es überhaupt keinen Sinn macht. Solche Studien machen wir bei jemanden, der sich auf diese Fragestellungen spezialisiert hat. Auch bei der Radiodiagnostik gibt es Studien, für die man bei uns einiges an Aufwand hätte, um so einen Versuch durchzuführen, wenn man einen CRO findet, der Erfahrung damit hat, macht man das lieber extern. (S/3)

Von solchermaßen klassischen Outsourcing - Aktivitäten sind solche zu unterscheiden, in denen es um den externen Bezug von innovationsrelevanten Leistungen geht, gleichzeitig aber auch Kapazitäts- und Komplexitätsprobleme im Spiel sind. Konkret

bedeutet dies: Die Optionen und Möglichkeiten in Ansatz und Methode haben gerade in der Forschungsphase (Targetsuche, Identifizierung, Validierung) so rasant zugenommen und sind so vielfältig geworden (vgl. Kapitel 5.2), dass eine einzelne Firma sie nicht mehr systematisch verfolgen kann. Nicht weil sie nicht wissen, sondern weil sie nicht mehr alles wissen können, greifen die Pharmafirmen auf Anregungen und Ideen von außerhalb zu, um neue, verheißungsvolle Entwicklungspfade für Produktinnovationen zu erschließen. Die interne Wissensbasis stellt dabei gewissermaßen das Fundament der Akkumulation und Neukombination von internem und externem Wissen dar. Durch diese Nutzungsform externer Ressourcen und Kenntnisse erreichen die Pharmafirmen sowohl einen beachtlichen Zugewinn an Flexibilität als auch an Know-how.

Das ist in der Onkologie umso wichtiger, weil es ein so breites Feld gibt, es gibt Hunderte von Targets, die sie theoretisch bearbeiten können. Das können sie selbst nicht mehr schaffen, wir können hier zehn oder fünfzehn Projekte parallel bearbeiten. (R/1)

Wir arbeiten insgesamt an 80 Projekten, bei ungefähr 50 führen wir intern Versuche durch und 30 sind im Wesentlichen intellektuelle Beschäftigungen mit dem momentanen Zustand des Projektes. Zu 90 Prozent ist es fehlende interne Kapazität, warum wir nach draußen gehen. (S/2)

Außerdem gibt es Firmen, mit denen wir eine Art Rahmenvertrag haben, die liefern uns z. B. volle Länge DNA's für die Genexpression. Das machen wir auch intern, aber auch viel außerhalb, weil wir wissen, die Leute können das gut. Das ist etwas, was wir nicht selber machen müssen. (H/3)

Darüber hinaus existieren Kooperationen, in denen die Biotechfirmen als verlängerter Forschungsarm der Pharmaunternehmen in gänzlich neuen Anwendungs- und Technologiefeldern agieren, in denen Big Pharma kein oder zumindest kein Know-how auf hohem Spezialisierungsniveau hat. Hierbei gilt es für Big Pharma nicht nur, proaktiv und somit möglichst frühzeitig Kenntnis über Erfolg versprechende und zukunftsweisende Technologien zu erlangen, und diese bei Bedarf zu implementieren. Von großer Bedeutung für die Pharmafirmen ist es viel mehr auch, die Brauchbarkeit neuen Wissens in einem frühen Entwicklungsstadium durch Biotechfirmen ausloten zu lassen und hierdurch die Unsicherheiten seiner etwaigen späteren Anwendung, möglicherweise auch Internalisierung klären bzw. reduzieren zu können.

Im Moment sind wir in Verhandlungen, die praktisch abgeschlossen sind, mit einer Firma in England, mit denen wir Kristallisationen von Proteinen machen. Die können etwas ganz Neues machen, was weltweit nur die können. Das ist eine neue Form, Leitstrukturen zu entdecken, nicht über HTS, sondern die kristallisieren viele Substanzen zusammen mit dem Protein und wählen so die Substanzen aus. Das würden wir hier intern nie aufbauen, das ist ein wahnsinniger Aufwand, wir haben weder das Know-how noch die Leute dazu. (S/1)

Was ist das spezifische Wissen, das wir uns reinholen? Es ist nicht unbedingt so, dass es etwas ist, was wir überhaupt nicht könnten oder wüssten, sondern es ist etwas, was wir nicht machen, weil wir nicht alles machen können. Es ist oftmals eine ganz neue Technologie, die aus irgendeinem Institut oder sonst woher kommt und da weiterentwickelt wird. Von der wir im Prinzip wissen, dass sie existiert, die wir vielleicht theoretisch machen könnten, wo wir aber sagen, wir wissen in dem frühen Stadium nicht, ob wir sie wirklich brauchen. Das lässt man sich draußen entwickeln und schaut es sich später an. (B/1)

Nicht zu vergessen sind schließlich Kooperationen, in denen ein von einem Biotechunternehmen charakterisierter Wirkstoff von Pharma einlizensiert, entwickelt und produziert wird (vgl. Kapitel 5.2.4).

Soweit es nun die Form der Kooperationsbeziehungen betrifft, beherrschen die nach vorne offenen, im Prinzip längerfristig angelegten Beziehungen, bei denen etwa die Suche nach völlig neuen Wirkstoffkandidaten oder doch zumindest sehr ambitionierte Entwicklungsvorhaben im Vordergrund stehen, zwar die Schlagzeilen in Printmedien wie Internet. Hierzu tragen nicht zuletzt die Öffentlichkeitsabteilungen und die dahinter stehenden Finanznöte der Biotechunternehmen bzw. die Profilierungsbemühungen der Pharmaunternehmen das ihrige bei. Solche - nennen wir es - symbiotischen Kooperationen (vgl. Wörter 2001: 86 ff.) stellen für die Pharmafirmen indes nicht mehr als eine Option dar. Eindeutig favorisiert wird von Big Pharma aber die Einlizensierung von Produkten, Technologien und Methoden, die sich in einem relativ reifen Entwicklungsstadium befinden und die unter klar formulierten Konditionen vorangetrieben werden können.

Wir würden im Moment Substanzen lizensieren, die zumindest in der Phase der Leitstrukturoptimierung sind. Wo man eine konkrete Substanz oder ein Protein hat, von dem es schon erste Daten zur Wirksamkeit gibt. Alles davor interessiert uns nicht, weil das eine Hypothese ist, die man kauft. (R/2)

In dieser Konstellationen ist Big Pharma durchaus an einer konsensgestützten Ausgestaltung des Verhältnisses mit Biotech gelegen.⁹⁸ Anders formuliert: Die Pharmafirmen zielen keineswegs auf vollständige Kontrolle bzw. vollständige Ausbeutung der Biotechfirmen. Sie sehen vielmehr ein ernsthaftes strategisches Problem darin, dass sie vielfach in Verhandlungssituationen sind, in denen die Realisierung ihrer Interessenlagen genau diesen Effekt zeitigen kann. Denn nicht wenige Biotechfirmen sind tatsächlich nur auf einem Produkt oder einer Technologieplattform gebaut. Migriert diese auf Basis einer Kooperationsvereinbarung in das Pharmaunternehmen, hat sich das innovative Potential der Biotechfirma möglicherweise auch verbraucht. Zumindest bei bestimmten Technologien und Produkten, denen ein hohes Innovationspotential für die eigene Kompetenzbasis zugemessen wird, haben die Pharmafirmen daran kein Interesse.

Wir müssen dieses enorme Potenzial anzapfen, und zwar in einer Art und Weise, dass diese Firmen auch überleben und wachsen können und Profit machen. Nicht, dass wir es ihnen wegnehmen und die Firma dann nicht mehr existiert, denn davon habe ich nichts. Wenn eine Firma z. B. ein Compound gefunden hat und ich ihnen das abkaufe, ist die Firma weg. Aber das will ich nicht, ich will die Firma mit ihrer Technologie erhalten. Deswegen versuchen wir einen Deal zu machen, mit dem wir uns an dem Gesamtpaket beteiligen, in einer Form, dass auch die Firma wachsen kann. (H/2)

Festzuhalten ist, dass im Fokus des Interesses der Pharmafirmen derzeit, vergrößert gesagt, wissensintensive Vorprodukte und Vorleistungen der Biotechfirmen stehen. Gefragt sind gut charakterisierte Substanzen, validierte Targets, bestimmte Instrumentenkits, die etwa dazu beitragen, die Targetvalidierung zu optimieren oder andere vielfach sehr spezifische Plattformtechnologien (vgl. Kapitel 5.2.2)

98 Vgl. Krebs (1998); Sydow (1992).

Das sind Technologien, die den ganzen Prozess der Drug Discovery effizienter machen, qualitativ besser, schneller. Am Schluss müssen diese Technologien dazu beitragen, bessere Arzneistoffe schneller zu bekommen. Das sind die Kriterien für mich, woran das gemessen wird, viel mehr ist es nicht. Wir nehmen nicht irgendwelche Spielereien rein, von denen wir nicht ganz klar sehen, das könnte uns wirklich weiterbringen. Das könnten wir uns weder personell noch finanziell erlauben. Eine neue Technologie muss einen signifikanten Beitrag dazu leisten, Prozesse zu optimieren, schneller, qualitativ besser und effizienter zu machen. (S/3)

Kurzum: Die Pharmafirmen halten nach Leistungen der Biotechunternehmen Ausschau, die einerseits dazu beitragen, die Wirksamkeitsbedingungen für bestimmte Wirkstoffe enger und besser einzugrenzen, um die immer noch hohe Ausfallwahrscheinlichkeit der Entwicklungskandidaten in der klinischen Entwicklung zu vermindern. Und die andererseits eine weitere Optimierung ihrer Prozesse erlauben. Gerade weil die Biotechunternehmen gewissermaßen an der Front der Innovationsentwicklung agieren, hoffen die Pharmafirmen auf substantielle Fortschritte in Technologie und Methodik. Doch was die Mehrheit der Biotechunternehmen gegenwärtig an Projekten in dieser Richtung zu bieten hat, verspricht aus Sicht der Pharmafirmen kaum neue Impulse, sondern vor allem hohe Risiken. Aus Sicht der Pharmaindustrie ist der Markt an guten Opportunitäten inzwischen jedenfalls ziemlich leergefegt: "Es zirkuliert zwar viel, aber mit wirklich vernünftigen und glaubwürdigen Ideen unterlegt, ist wenig" (R/4).

Um attraktive Projekte und Trends aufspüren zu können, sind Technologiescouts der Pharmaunternehmen auf Basis weltweit geknüpfter personeller Netzwerke in Sachen Wissens- und Innovationstransfer unterwegs. Sie suchen die Biotech - Szene über den gesamten Globus auf interessante Ansätze und Verfahren ab und prüfen ihre Passung auf das Unternehmensportfolio. Eigene Kompetenzen und Kenntnisse in der Molekularbiologie, daran lassen diese Scouts keinen Zweifel, sind eine eminent wichtige Voraussetzung dafür, relevantes externes Know-how für das Pharmaunternehmen identifizieren, aber vor allem auch, um überhaupt effektiv zusammenarbeiten zu können.

Wenn man etwas einlizensieren will und diese Expertise nicht im Haus hat, kriegt man einen Bären aufgebunden. (B/3)

Wenn sie inhouse nicht über die notwendige wissenschaftliche Qualifikation verfügen, sind sie erstens kein adäquater Gesprächspartner für diese Diskussionen und damit von vornherein in einer schwierigen Situation. Zweitens werden sie nicht in der Lage sein, was wichtig ist, von dem zu unterscheiden, was vielleicht nicht so wichtig ist. (H/2)

Deswegen bin ich der Meinung, dass unsere Kernmannschaft, wo wir die grundlegenden Technologien vereinigt und auch ein einigermaßen komplettes Grundwissen über die molekulare Onkologie haben, ausreicht, um Projekte zu bearbeiten. Einige Projekte machen wir natürlich schon von der Pike auf. (B/1)

Zum anderen ist die interne biotechnologische Expertise zwingend notwendig, um den Wissensimport mit den eigenen Ressourcen zu koppeln und zusammenzufügen, sprich in Produkt- und Prozessaktivitäten ummünzen zu können. Dreh- und Angelpunkt zur Koordination und Abstimmung der externen mit den internen Aktivitäten sind die Offices of Technologies (oder auch Enabling Technologies). Sie identifizieren, bewerten und stellen den Einbau externer Leistungen in den Unternehmenskontext sicher. Am Neuaufbau dieser Abteilungen zeigt sich, dass die Pharmaindustrie mittlerweile in erheblichem Umfang Kompetenzen und Ressourcen mobilisiert hat, um nicht nur ihre Führungsfähigkeit gegenüber den Biotechs, sondern auch ihre Verknüpfungskompetenz innerhalb der Unternehmen sicherzustellen. In diesem Zusammenhang geht es darum, die eigene Forschung anschlussfähig für die neuen Technologien und somit chancenreicher wie auch effektiver zu machen.

Ohne Kooperationen mit einer Vielzahl von unterschiedlich spezialisierten Biotechunternehmen kommt die Pharmaforschung heute nicht mehr aus. Das Akteurssystem, in dem Produktinnovationen generiert werden, hat sich somit stark verändert und neue, komplementäre Formen der Arbeitsteilung begründet.

Es gab eine Zeit - vielleicht gibt es die heute noch bei einigen Leuten - in der Biotechs als Konkurrenz betrachtet wurden. Meine Sicht ist ganz anders. Ich betrachte die Biotechs als ein unbedingt notwendiges Element zum Erfolg der großen forschenden pharmazeutischen Industrie. Wenn es die nicht gäbe, müssten wir das alles selbst machen, was wir gar nicht könnten. Ich finde, wir sollten alles tun, um die Biotechs zu unterstützen, weil aus deren Tätigkeit heraus wirklich wichtige, neue Ansätze kommen. Sowohl Substanz bezogene Projekte als auch Technologien, die wir gerne aufgreifen. Wir soll-

ten nicht versuchen, die als Wettbewerber zu verdrängen, sondern sollten sie im Gegenteil fördern - was wir ja auch machen. (A/1)

In diesem Rahmen fällt den Biotechunternehmen mal die Rolle eines Impulsgebers für Innovationen, mal die des Technologielieferanten zu. Dies ist freilich eine Entwicklung, die nicht als Ausschluss - oder gar Ausverkauf - der Forschungskompetenz der Pharmakunternehmen, sondern in enger Verbindung mit ihrer Erneuerung stattfindet. Das heißt, die Pharmafirmen zielen weder auf eine Quasi-Externalisierung der unternehmenseigenen Forschung, noch auf eine Quasi-Internalisierung der Kernkompetenzen von Biotech ab. Sehr wohl aber haben sie die Sicherung ihrer strategischen Führerschaft im Visier, die sie durch die interne Verfügung über Schlüsseltechnologien und Schlüsselkompetenzen sicherzustellen suchen.

Es gibt auch eine Zeit nach dieser Kooperation, und dann muss die Methodologie hier sein. Wir müssen in der Lage sein, diese Dinge allein zu machen. Es wäre wirklich ein Fehler, wenn wir das nicht von vornherein klar machen würden. (Z/2)

Mag es dabei einerseits oftmals nicht eindeutig und schwierig abschätzbar sein, ob und wie weit sich ein Ansatz in diese Richtung entwickeln können, ist es andererseits gerade die Wissensproduktion im Netz, die im Unterschied zu vergangenen Zeiten ein höheres Maß an wechselseitigem Austausch, Transparenz und Überblick zwischen allen beteiligten Akteuren schafft. Von daher ist es am Ende doch „ziemlich eindeutig, was sie inhouse haben müssen, und was sie gezielt von Zeit zu Zeit von draußen reinholen, aber nicht gezielt aufbauen.“ (A1)

Für die Pharmaunternehmen liegt die innovative Kraft der Biotechunternehmen zum einen darin, dass sie komplementäres Wissen - teils wirkstoff-, teils methodenorientiert - bieten. Zum anderen und nicht zu unterschätzen liegt sie darin, dass die Newcomer zusätzliche Kapazitäten und nicht zuletzt Kostenvorteile bieten, möglicherweise sogar die Kostenstrukturen der Pharmaindustrie verändern könnten. Denn gelänge es mithilfe der Biotechfirmen, die Ausfallwahrscheinlichkeit der einzelnen Kandidaten in der Pipeline zu vermindern, dann wäre der pharmazeutische Innovationsprozess ohne Zweifel weit weniger riskant und sehr viel rentabler. Die aufregende Neuigkeit wäre dann nicht, dass die Biotechindustrie völlig neue, kausal wirkende Produkte und

Therapien hervorbringt, sondern völlig neue Möglichkeiten für die Realisierung einer solchen Perspektive schafft.

6.2 Die Biotechunternehmen zwischen Chancen und Risiken

Schon 1999 schlussfolgerte in Anbetracht dieser eindeutig asymmetrischen Verteilung von Macht und Ressourcen zugunsten der Pharmafirmen das Beratungsunternehmen Ernst&Young, dass „the harsh reality is, that it is usually the needs of the pharma partner which determine the shape of the deal“ (1999:18). Die wenigen Ausnahmen bestätigen die Regel: So konnten Millenium und Vertex sowohl hohe Summen für die Bereitstellung ihrer Forschungsergebnisse von Aventis und Novartis, als auch erhebliche Anteile am potentiellen Erlös aushandeln. Einem deutschen Biotechunternehmen ist dies bislang noch nicht gelungen. Im Gegenteil: Die Mehrzahl der staatlich geförderten Spin offs stand in den vergangenen Jahren spätestens vor der zweiten Finanzierungsrunde mit dem Rücken zur Wand: Staatlicherseits war kein Geld mehr zu erwarten, der Risikokapitalmarkt desinteressiert und die Konkurrenz um das wenige freie Geld groß. Agreements mit den forschenden Pharmafirmen, die Einnahmen aus Forschungs- und Entwicklungsabkommen, aus Lizenzen oder aus Abschlagszahlungen nach Erreichen einer bestimmten Projektetappe sicherten, sind deswegen eine der wenigen Möglichkeiten, überhaupt noch Cash zu generieren. Festzustellen ist, dass in dieser Situation die Biotechunternehmen eine *doppelte Risikokonstellation* in den Griff bekommen müssen:

Sie stehen auf der einen Seite in hoher Abhängigkeit vom Finanzmarkt. Sind die Börsenfenster, wie seit 2001, weitgehend geschlossen, so werden Finanzierungen selbst für aussichtsreiche Projekte schwierig bis unmöglich. Und auch die erste Biotech - Börsenplatzierung von Epigenomics im Juli 2004 gibt derzeit kaum Anlass für echte Hoffnung auf eine neue Investitionsbereitschaft.

Auf der anderen Seite sind sie immer häufiger auch mit dem mittelfristigen Forschungs- und Entwicklungsrisiko allein gelassen. Weil die Pharmafirmen schärfere Kriterien an die Kooperationen herantragen und sichere Produkte wollen, werden die zur Verfügung

stehenden finanziellen Mittel knapper. Die konservativen Pharmastrategien bedeuten für die Biotechunternehmen nichts anderes, als dass ihnen mehr Risiko aufgebürdet wird. Für die Biotechunternehmen existieren, dies unser Befund, durchaus Absatzmärkte und Andockpunkte für Kooperationen mit der großen Pharmaindustrie. Letztere ist aber wählerisch geworden und kann dies aus zwei Gründen auch sein:

Erstens ist das biotechnologische Know How in den Pharmafirmen in den vergangenen zwei Dekaden erheblich angewachsen (vgl. Kapitel 5). Der interne Aufbau von Kompetenzen hat die Einflugschneisen für Biotechunternehmen gemessen an der Interessantheit ihrer Projekte um einiges verkleinert. So ist etwa die Nachfrage nach Targets hoch und betonten nicht wenige unserer Gesprächspartner in den großen Pharmafirmen, dass sie genau diese Aufgabe gern von den Biotechunternehmen erfüllt sehen würden. Sie müssen allerdings validiert sein, vorher ist das Interesse an Targets gering, ist in der Regel die interne Pipeline gut bestückt. Für die Biotechunternehmen ist dies ein Problem, denn gerade dieses Marktsegment stellt eine Stufe der Wertschöpfungskette dar, die auch für Biotechunternehmen nur mit viel Geld zu erreichen ist und ein extrem hohes Risiko beinhaltet. Anders gesagt: Je „unreifer“ ein angebotenes Produkt, desto höher das Risiko für Pharmaunternehmen und desto weniger Geld für die Biotechfirmen. Die Tage, in denen Big Pharma bereit war, in Technologien zu investieren, die in einer frühen Phase und noch nicht am Markt etabliert sind, scheinen gezählt (Ernst&Young 2004). Ein Pharmavertreter beschreibt dies Phänomen wie folgt.

Das ist ganz einfach. Sie surfen immer auf einer Kurve, entweder auf dem Risiko oder auf den Kosten. Wenn ich ein sicheres, validiertes Target will, dann ist das eben teuer. Aber mein Risiko sinkt eben auch. Umgekehrt, wenn ich es einfach so kaufe, bekomme ich es billiger. Dann fallen die Kosten eben intern an. Das ist von daher für uns auch eine Frage der Kapazitäten, wie viel Risiko wollen, wie viel können wir gehen. (U/5)

Für die Biotechunternehmen heißt es dann nicht selten, dass ihnen genau zu dem Zeitpunkt die Ressourcen fehlen, an dem es spannend wird:

Wir hatten am Ende wirklich gute Hits, mit denen man hätte weiter arbeiten können, aber es war schlicht kein Geld mehr da, dass man etwas hätte machen können. Gerade da wäre es wirklich kostenintensiv geworden, um an dem Hit zu modellieren und zu gu-

cken, wie kann man ihn verbessern, effektiver und weniger toxisch machen. X hätte mit Dienstleistern zusammenarbeiten müssen, das hätte richtig viel Geld gekostet, aber es wäre mit Sicherheit auch etwas dabei heraus gekommen. Die Screens haben am Ende wunderbar geklappt, der Roboter ist gelaufen, die Bibliotheken wurden durchgescreent auf Indikatoren, es sind auch welche gefunden worden. Es hat bilderbuchmäßig geklappt, darum ist es schade. (Gab es keine andere Möglichkeit weiterzumachen?) Ohne Geld? Nein, das gab es nicht. Und für ein Pharmaunternehmen wäre das nicht interessant gewesen, noch zu früh und zu teuer. (N/2)

Zweitens schließlich ist der Konkurrenzdruck zwischen den Anbietern um die Kunden gewachsen, agieren auf dem internationalen Parkett inzwischen genügend Biotechfirmen. Die Pharmafirmen können deshalb abwarten und die besten herauspicken. Im international aufgestellten Geschäft der Medikamententwicklung müssen dies dann nicht unbedingt deutsche Firmen sein. Im Hinblick auf den Kundenzugang gilt gerade in diesem Zuliefersegment, dass Kunden aktiv gesucht und überzeugt werden müssen.

Business-mäßig kommt (von den Pharmafirmen, A.d.Verf.) immer noch erstaunlich wenig. Das heißt, es ist immer noch - und ich vermute, das wird immer so bleiben - eine proaktive Handlung, dass der Kleine den Großen anspricht. Es ist selten so, dass der Große zum Kleinen kommt.(...) Ja, das ist auch ein bisschen verständlich. Ich war selbst Business-Developer bei X, die zu dem Zeitpunkt 3.500 Leute für den Geschäftsbereich Vakzine hatte, und ich bin zugeschossen worden mit Angeboten von Universitäten und kleinen Firmen. Das aktiv aufzunehmen und selbst etwas zu suchen, das ist etwas, was man immer macht. Man macht auch irgendwelche großen strategischen Symposien, man schickt fünf Leute hin, um zu gucken, mit wem kann ich was machen, aber den Schritt dann zu machen, das steht immer hinten an. Ich denke, der Kleine muss vernünftig an den Großen rangehen.

Wettbewerbliche Nischen können Biotechs in den Bereichen nutzen, in denen der Innovationsdruck schwächer ist. Dies zeigt das Beispiel Morphosys, das sich mit der synthetischen Herstellung von Antikörpern ein Alleinstellungsmerkmal auf dem Biotech-Markt erarbeitet hat und nun über ein intelligentes Standardprodukt verfügt. Aber auch hier gilt, dass mittelfristig die Konkurrenz nicht schläft und zusätzliche besondere Herausforderungen in Marketing und Vertrieb entstehen.

Alles in allem geht der Trend der Pharmafirmen insgesamt zu den Later-Stage-Finanzierungen. Eine wichtige Ausnahme bilden allerdings die Antikörper. Eine entscheidende Rolle für den Auftrieb dieser Wirkstoffe spielen derzeit Erfolgsmeldungen aus der klinischen Erprobung von Krebsantikörpern in den USA sowie die Zulassung von gleich vier Antikörpern im Jahr 2003. Die Pharmafirmen wittern hier Morgenluft und steigen wesentlich früher als in den bislang im Verhältnis gesehen wesentlich unsichereren Produkt- und Technologiefeldern ins Geschäft ein (vgl. Ernst&Young 2004). Ob und welche Konsequenzen dies für die deutsche Biotechnologielandschaft hat, bleibt abzuwarten. Nur zwei Prozent der Unternehmen sind 2003 überhaupt im Bereich der Antikörper tätig. Wie weit der Trend nun auch in Deutschland in Richtung Antikörpern geht, wird mit Sicherheit auch davon abhängen, wie viel Kapital mittelfristig zur Verfügung steht.

Gerade die deutschen Biotechunternehmen trifft diese Entwicklung an einer empfindlichen Stelle. Das Gros der Unternehmen startete Ende der 1990er Jahre und ist seitdem mit dem ohnehin mit einigen Unwägbarkeiten behafteten Prozess des Etablierungsmanagements beschäftigt (vgl. 4). Sie traten damit zu einem Zeitpunkt in den Markt, an dem die wissenschaftlich-technologische Entwicklung bereits einen erheblichen Sprung im Bezug auf das Reifestadium gemacht hatte, die Grenzen des Erklärbaren sich beinahe monatlich verschoben. Im Gegensatz zu ihren US-amerikanischen Geschwistern konnten die deutschen Biotechunternehmen sich nicht auf „No brainer“ stürzen, sondern mussten in die aufwändigeren Produkt- und Technologieentwicklungen und einen bereits hart umkämpften Markt einsteigen. Viele von ihnen erreichten just in dem Moment den Zeitpunkt für Zweitrundenfinanzierungen, als das Wagniskapital in seinem Winterschlaf versackte. Dass das Zusammenspiel dieser Faktoren - mittelfristig gesehen - die Bestandssicherung vieler Biotechnologieunternehmen in Frage stellt, liegt auf der Hand. Die prominenten Strategiewechsel deutscher Biotechnologieunternehmen wie etwa von MediGene (Schließung der kardiologischen Forschung sowie des Forschungsstandorts in den USA), von Lion Bioscience (Aufgabe der Wirkstoffforschung) oder auch von Morphosys (Rückstellung der Medikamententwicklung) zeigen, dass die deutsche Biotech-Szene aktuell flexibel mit der Situation umzugehen vermag. Und auch Insolvenzen bedeuten derzeit nicht das Aus. So hatte beispielsweise eine Münchner Firma 2003 Konkurs angemeldet. Die Gründer konnten die Patente sichern, fanden im Dezember

2003 einen US-Investor und warben 2004 Fördermittel vom BMBF sowie der EU erfolgreich ein. Die Entwicklung eines Produkts steht freilich seitdem nicht mehr auf der Agenda.

Die Produktidee ist sozusagen nur auf Eis gelegt, für den Fall - was nicht so schnell passieren wird - dass (X) über die Dienstleistung genügend Geld einfährt. Dann wird man die eigenen Produkte wieder verfolgen, aber erst mal passiert da gar nichts. (S/5)

Wir können nicht sagen, wie viele solcher Forschungs- und Entwicklungsprojekte derzeit auf Eis liegen und welche Rückwirkungen dies auf den Abfluss von Know-how wie auch von Know-how-Trägern hat. Fest steht aber, dass viele vielversprechende Firmen nicht gleich ihr Tafelsilber, d.h. die Patente ihrer Produkte, verkaufen, sondern lieber den Umweg des Dienstleistungsangebots gehen. Inwieweit hier die intrinsische Motivation der Gründer eine Rolle spielt, konnten wir im Rahmen der Fragestellung dieses Projekts leider nicht eruieren. Die bislang recht wenigen Geschäftsaufgaben wie auch der Relaunch mancher Firmen nach einer Insolvenz sprechen jedenfalls dafür, dass von „Wegwerfunternehmen“ nicht die Rede sein kann. Und sicher nicht alle Beteiligten sehen es so lakonisch, wie der Gründer eines kleinen Biotechunternehmens die Ausgangsposition der Biotechs zusammenfasst:

Entweder sie kaufen mir mein Wissen als Dienstleistung ab. Vielleicht kaufen sie es mir ab, in dem sie mit mir eine Partnerschaft eingehen und mich am Erfolg partizipieren lassen. Vielleicht kaufen sie es mir ab, indem sie mich ganz aufkaufen. Das sind einfach drei verschiedene Eskalationsstufen, aber letztendlich läuft es immer auf dasselbe hinaus, dazu sind wir da. (S/1)

Die Taktgebung durch die Pharmafirmen ist alles in allem für die strategische Ausrichtung der Biotechunternehmen folgenreich. Nachdem die Jahre 2002 und 2003 veritable Krisenjahre für die jungen Unternehmen darstellten, geben sich die Akteure in der Öffentlichkeit derzeit durchaus optimistisch. Peter Stadler, der Vorsitzende der Deutschen Industrievereinigung Biotechnologie (DIB) und selbst Geschäftsführer eines deutschen Biotechs, sieht „Licht am Ende des Tunnels“. Der Preis dieser Entspannung ist freilich hoch. Denn Stadler begründet seine Hoffnung damit, dass viele der etwa 350 Firmen ihre Strategie angepasst hätten: „Statt sich auf Forschung und Entwicklung zu konzentrieren, vermarkten sie ihre Dienstleistungen nun stärker an Kunden aus Pharma-Fir-

men“.⁹⁹ Die Eintrübung der Geschäftsperspektiven in den vergangenen zwei Jahren bedeutet also nicht, dass die Biotech-Start ups am Ende ihrer Möglichkeiten angelangt sind.

Trotz dieser angespannten Ausgangssituation können die meisten deutschen Biotech-Unternehmen auf wie auch immer geartete Deals mit großen Pharmafirmen verweisen. Die Output- und Anbindungsstrukturen an die Wertschöpfungskette sind dabei nicht immer eindeutig, wohl aber die Motivlagen für die Kooperation. Wie immer genau Haben und Soll einer Zusammenarbeit im Einzelfall austariert sein mögen, lässt sich doch eines sagen: Für die Biotechs ist die oberste Zielsetzung beim Eingang einer Partnerschaft nicht der Zugewinn an Wissen, sondern der Zugewinn an organisatorischem Nutzen und die Verbesserung der Geschäftsfähigkeit. Sie *brauchen* Kooperationen, um den Marktzugang zu erreichen, um zu wachsen, kritische Masse zu generieren und profitabel zu werden. Mit Kooperationen bekommen sie nicht nur ein Finanzierungsinstrument in die Hand, das am Kapitalmarkt vorbeigeht. Sie erwerben vor allem Reputation, was die Voraussetzung nicht nur für den nächsten Deal, sondern dafür ist, gestärkt in die nächste Finanzierungsrunde gehen zu können. So bringt es ein Laborleiter auf den Punkt:

Schering ist in Berlin um die Ecke, mit denen **muss** man ein Projekt haben. Die Leute dort im Labor, die Wissenschaftler, wollten eigentlich die X-Technologie nicht ausprobieren. Aber das wurde dann über das Management so nach unten gedrückt, das Projekt. Man versucht, anderen was aufzudrängen, weil es auch eine Wertsteigerung ist für die VC, wenn man sagen kann, wir haben ein Projekt mit Schering...Projekt ist ja ein schönes Wort, da kann sich ja viel hinter verstecken. (T/1)

Big Pharma, small Pharma, die Kooperationen funktionieren so: Auf der einen Seite habe ich Reputation, Big Pharma, einen Namen, auf der anderen Seite habe ich eine Idee, die Biotechfirma. Die Firma generiert Ergebnisse, und die werden an Big Pharma weitergegeben. Es gibt keine Kooperation auf Laborebene, höchstens: Wir schicken jetzt die Proben los, schickt ihr uns dann in zwei Wochen die Resultate. Aber es gibt keine Kooperation im klassischen Sinne, sagen wir mal Kommunikation, wo was neues entsteht, wo man Ideen von der einen Seite und Ideen von der anderen Seite kombiniert.

99 Vgl. Süddeutsche Zeitung vom 07.09.2004: „Eine Branche wird erwachsen“.

Der Begriff Kooperation, wie der verwendet wird heutzutage, das ist letztlich auch bei IT so gewesen. Das sind keine klassischen Kooperationen, da gibt es auch keine Synergien. Da hat der eine was, was der andere nicht hat, und das wird dem dann schmackhaft gemacht, das heißt dann Kooperation. Und was kommt zurück? Die Biotechfirma kann sagen, wir haben eine Kooperation, wir haben ein gemeinsames Projekt mit Big Pharma, dadurch kann ich zu einem VC gehen und sagen: Guckt mal, Schering findet uns so toll, dass sie mit uns zusammen dieses Projekt entwickeln. (T/2)

Interessant war für uns zu erfahren, dass die Biotechunternehmen aus der Not heraus auch solche Projekte an Kunden verkaufen, von denen sie bereits ahnen, dass sie aussichtslos sind.

Es ist klar, man versucht mit anderen Pharmafirmen zusammen zu arbeiten und nimmt mit, was geht. Mein erstes Projekt bei X war eins, wo ich von Anfang an gesagt habe, das geht nicht, das ist zu schwierig, das können wir nicht leisten. Aber natürlich haben wir das Projekt gemacht, weil es erstens mit einer bekannten Firma war, zweitens hat es damals fast 1 Mio. DM gebracht, das war für X ein Haufen Geld. Man konnte nicht sagen, das können wir nicht machen, und natürlich hat es am Ende nicht geklappt...Aber es hat zumindest bis zu dem Punkt, wo es geklappt hat, 600.000 DM an Meilensteinzahlungen eingefahren. (N/3)

Um Reputation und Geld zu erhalten, muss Biotech also Know-how in Richtung Big Pharma schieben - und ist dabei oft sehr harten Vertragskonditionen ausgesetzt. Werden diese nicht erfüllt, sieht sich der Partner in der Regel nicht mehr gebunden. Dies ist ein Reputationsverlust, den sich kaum ein deutsches Biotechunternehmen innerhalb der recht überschaubaren Szene leisten kann und will.

Die Meilensteine (der Pharmafirmen, A.d.Verf.) wollen erfüllt sein, denn es sind Meilensteine, die fest stehen. Die kann man vielleicht einmal kurz verschieben, aber wenn man sie dauernd verschiebt, dann verliert man seine Partner. (T/2)

Vom Selbstverständnis her verstehen sich die meisten Biotechunternehmen auch als Zulieferer, als Dienstleister, die ihr Know-how verkaufen. Dies schließt Verhandlungen und Beratungen (Dialog) über die genaue Modellierung des Produkts sowie Serviceleistungen mit ein, begründet darüber hinaus aber keine besonderen Informations- und Kommunikationsinfrastrukturen.

Das sind alles Sachen, worüber man mal mit dem einen oder anderen redet, man macht mal ein eigenes Experiment, man stellt es vor, und dann dauert es wieder ein paar Monate. Dann denken die im ersten Moment: Sind die bescheuert? Dann überlegt sich einer, aber wenn dann doch? Dann kommt wieder ein Anruf, wenn man Glück hat, macht man eine Kooperation. Solche Kooperationen sind die klassischen, wo in der Regel die Arbeiten beim kleineren Partner von dem größeren bezahlt werden. Wenn etwas dabei heraus kommt und der größere Partner zufrieden ist, kriegt man vielleicht das zweite Projekt. Auf jeden Fall kriegt man Anteile am Erlös. (N/5)

Der instrumentelle Charakter dieser Form von Wissensverkauf und Wissensnutzung manifestiert sich nicht zuletzt in der Austauschbarkeit der Unternehmen. Ein Forschungsleiter eines etablierten Unternehmens meint dazu gelassen:

Die Verträge sind so geschlossen, dass wir jederzeit aussteigen können, wenn wir sie nicht mehr brauchen oder die Technologie von einer anderen überholt ist. (B/1)

Dieser Zuschnitt gilt für die Mehrheit der Vereinbarungen, die zwischen Biotech und Big Pharma abgeschlossen werden. Er dominiert zwar im Bereich der „reinen“ Technologienutzung, findet sich aber auch im Rahmen von Substanz-Vorentwicklungen.

Daneben sind wir auf - wenige - Konstellationen gestoßen, in denen Big Pharma und Biotech gemeinsam eine Projektorganisation und ein Projektmanagement auf Zeit etablieren. Dabei steht auch hier der Bezug (teilweise auch die Weiterentwicklung) einer biotechnologischen Kompetenz im Vordergrund, deren Erbringung nun aber von der Pharmafirma selbst mit gesteuert wird und an der sie sich Rechte zur Weiterverwertung sichert. Das Biotechunternehmen erhält hierfür Geld und die Möglichkeit, das Entwicklungsrisiko zu teilen. Dafür muss es große Teile des potentiellen Gewinns und der Rechte etwa im Bereich der Vermarktung des Produkts in bestimmten Ländern abgeben. Die genauen Ziele, der Ablauf, die Definition von Meilensteinen, die Zahlungsmodalitäten, der Zeitplan sowie Ergebnisverwertungsrechte und Ausstiegsoptionen werden vorab festgelegt und der Projektfortschritt fortlaufend überprüft. Die genauen Konditionen werden jeweils von Juristen ausgehandelt. Der Know-how-Transfer vom Biotechunternehmen zum Kunden findet im Rahmen von Projektmeetings statt, bei denen der Projektfortschritt evaluiert und die Leistung in den definierten Umfängen geliefert wird. Im

Rahmen dieser Vereinbarung kann, muss es aber nicht zwangsläufig zu Formen der direkten Zusammenarbeit auf Labor- und Wissenschaftlerebene kommen. Wird dieser gemeinsame Erfahrungskontext nicht hergestellt, bleibt es im Grunde genommen bei einer Auftragsforschung, die vom Auftraggeber mit gesteuert wird. Dort, wo es über den reinen Ergebnisdialog hinaus zu einer direkten Kommunikation auf Wissenschaftlerebene und im Labor kommt, sind offenbar unterschiedlich weitreichende Übertragungs- und Lernformen im Spiel. In einem unserer Fälle ist in beiden Unternehmen jeweils ein Projektteam installiert, das sich auf direktem Weg austauscht:

Die beiden Projektmanager reden bestimmt dreimal die Woche miteinander. Die Teams treffen sich auch, Technologien werden zum Teil ausgetauscht. Wir haben zum Teil Sachen, die wir hier entwickelt haben und die bei X produziert werden. Unsere Leute sind dann zum Teil für Wochen da in den Produktionsanlagen gewesen. (N/2)

Dieser produktive Austausch scheint aber, deuten wir unsere Ergebnisse richtig, eine seltene Ausnahme zu sein. Während es für die Biotechunternehmen zumeist um ein außerordentlich wichtiges Projekt unter wenigen geht, ist es umgekehrt für die etablierten Anwender nicht mehr als eins unter vielen. Die Großunternehmen können dann aufgrund ihres Organisations- und Hierarchiegefüges sogar hemmend für das interne Projektmanagement wirken.

Das sind die Lektionen, die man aus dem Projektmanagement lernt, die ja hauptsächlich mit Dritten zu tun haben: Man muss Puffer einbauen. Das hängt an Verträgen. Es kann intern das Business-Development sein, die überlastet sind, nicht alle Verträge hinbekommen oder die Kontakte nicht hinbekommen. Dass in der anderen Firma die Leute nicht da sind oder die Firma gekauft wird, solche Sachen sind das. Da ist es immer ein bisschen wackelig... (M/5)

Wenn so ein Vertrag erst einmal unterschrieben ist, springen eine bestimmte Gruppe von Leuten wieder davon ab. Die Anwälte, die intern mitgewirkt haben, springen wieder ab. Die Business-Developer springen meistens wieder ab, es sei denn, sie sitzen in einem Komitee, wo man sich zweimal im Jahr in Paris oder London trifft, um sich von den Projektmanagern anzuhören, was so passiert ist. Das Ganze wird auch hierarchisch drei Stufen zurückdelegiert. Es hat nicht mehr die Aufmerksamkeit, denn entweder man hat das Geld ausgegeben, oder man hat das Geld eingenommen, und der Rest ist Ver-

waltung. Ich würde sagen, der Durchschnitts-Developer ist genauso faul und dumm wie ich auch, der guckt da, wo er zu dem bestimmten Zeitpunkt am meisten machen kann. Es ist selten so, dass diese alten Dinge - viel Feind, viel Ehr heißt nicht, das, was man vor einem halben Jahr besiegt hat, noch einmal hinterher zu ziehen. Das ist schlimm, es ist nicht richtig, das weiß auch jeder, aber die Personalressourcen sind überall so zusammengebündelt, dass sehr selten die Kapazitäten und Ressourcen da sind, diese Dinge wirklich richtig zu betreuen. (N/2)

Die Unterstützung, die die Forscher der Biotechunternehmen von ihren Kooperationspartnern bekommen, ist darüber hinaus nicht immer punktgenau auf das Projekt zugeschnitten. So stellt ein Laborleiter aus einem Biotechunternehmen fest:

Da sitzt mal einer, der vielleicht schon mal Molekularbiologie gemacht hat, aber normalerweise ist der Input gefährlich niedrig. Das bedeutet auch das die Leute sehr wenig mitreden können. Es gibt wenige Firmen, die gute Partner vom inhaltlichen her sind. (A/3)

Während die Biotechs im Bereich der Forschung den Pharmafirmen durchaus eine Nase voraus sein können, sieht es bei Entwicklung und Produktion schon anders aus. Dass die Biotechnologieunternehmen in diesem wie auch in anderen Feldern (Präklinik, Toxikologie, Pharmakologie, Marketing, Marktanalyse) Nachholbedarf und Big Pharma ein Wissensmonopol hat, dass so leicht nicht zu durchbrechen ist, ist ein allgemein anerkannter Sachverhalt in der Branche. Neben der Rekrutierung von Experten aus der Pharmaindustrie sind Partnerschaften eine andere Möglichkeit, diese Defizite zu reduzieren und Wissen, das für den Einstieg in die nächste Wertschöpfungsstufe notwendig ist, anzueignen. Auf Seiten der Biotechs ist es eher so, dass sie ihr Know-how auf Gebieten erweitern, die nicht zu ihrer Kernkompetenz gehören, die aber zur Erhöhung der Wertschöpfung durchaus von Nöten sind. Im Rahmen der Zusammenarbeit fließt folglich auch Know-how von Big Pharma in Richtung Biotech zurück, sei es in der hier skizzierten direkten Form, sei es am grünen Tisch. Dennoch ist auch hier festzustellen: Von einer gemeinsamen Aneignung und Weiterentwicklung, von einer innovativen Rekombination und Revision ihres jeweiligen Wissens sind diese Formen der Zusammenarbeit auch in der Wahrnehmung der Biotechunternehmen noch weit entfernt.

Der Fokus liegt vielmehr darauf, Wissen, das man nicht hat, von den jeweils anderen Beteiligten abzuziehen. Dies geschieht im Rahmen der Projektmeetings in offizieller, vielfach aber auch hier ebenso wie im Labor in informeller Form. Da sich beide Seiten so verhalten, folglich für beide Seiten auch Vorteile entstehen, scheint hieraus, vorausgesetzt ein gewisses Gleichgewicht pendelt sich ein, kein gravierendes Problem zu erwachsen. Trotz aller Machtasymmetrien, die aus der Verbindungen von Groß und Klein resultieren, werden die Kooperationen als durchaus positiv eingeschätzt.

Die Erwartungshaltung ist sowohl von dem Industriepartner als auch einem Unternehmen der Biotech-Szene, in dem Fall uns, eine ganze Menge mehr aus der Kooperation rauszuholen. (M/1)

Biotech- wie Pharmaunternehmen haben in Verbindung miteinander ein erhebliches Innovationspotential freilegen können. Sie haben darüber hinaus neue Formen der Kosten-, vor allem aber auch der Risikoteilung in einem Produkt- und Marktumfeld etabliert, das alle Akteure mit erhöhten Unwägbarkeiten und wachsenden Unsicherheiten konfrontiert. Das heißt, die neuen Formen der Arbeitsteilung sind nicht nur als Antwort auf veränderte Inhalte, sondern zugleich auch auf wachsende Risiken der Innovationsproduktion zu interpretieren. Von daher impliziert die Tatsache der zwischenbetrieblichen Arbeitsteilung nicht nur einen Übergang zu neuen, produktiveren Austausch- und Generierungsformen von Innovationen, die bei hoher Interdependenz einen positiven Ertrag für beide Seiten versprechen. Gerade weil dieser Ertrag für die Akteure oft genug nur schwer zu realisieren ist, bezeichnen die neuen Muster komplementärer Spezialisierung auch den Übergang zu fragileren Organisationsformen. Die Konsequenzen dieser Fragilität stellen sich freilich für die Biotechunternehmen ungleich problematischer dar.

Bislang liefern unsere Recherchen keine stichhaltigen Anhaltspunkte für ein Szenario, wonach sich die Pharmafirmen langfristig nur noch auf Entwicklung und Marketing als Kernkompetenzen konzentrieren und die Forschung weitgehend externalisieren werden. Stattdessen spricht momentan aus unserer Sicht vieles dafür, dass sich die Trennung zwischen klassischer pharmazeutischer Industrie und neuer Biotechindustrie zugunsten weiter verfeinerter Annäherungs- und Übersetzungsversuche immer stärker aufheben wird (vgl. Zeller 2001).

7 Schlussbemerkungen: Wie nachhaltig kann der pharmazeutische Innovationsprozess sein?

Jenseits von Ethikräten, Podiumsdiskussionen und einer erhöhten öffentlichen Rechenschaftspflicht zeichnet sich derzeit eine breite politische und gesellschaftliche Akzeptanz sowohl der privaten Aneignung als auch marktorientierter Finanzierungsmodi der Wissens- und Innovationsproduktion für den Bereich der roten Biotechnologie ab. Die seitens der Öffentlichkeit an die Industrie und die Wissenschaft gerichteten positiven Erwartungen gedeihen auf dem Nährboden überzogener Heilungsversprechen und wirtschaftlicher Wachstumserwartungen der Industrie, flankiert von staatlichen Förderprogrammen und einer Politik, die eher durch eine Deregulierung als eine Intensivierung der politisch-administrativen Kontrolle gekennzeichnet ist. Im Zeichen dieses Politikregimes finden institutionelle Veränderungen statt, die insbesondere im Bereich der Biowissenschaften/Biotechnologie von nicht unbeträchtlicher Dynamik sind. Zwischen Wissenschafts- und Wirtschaftssystem sind engere Kopplungen entstanden, die ihren Ausdruck nicht nur in Gestalt neuer Leitbilder und Verwertungsbedingungen wissenschaftlichen Wissens, sondern vor allem auch in neuen Transferformen sowie ihrer Finanzierung durch Risikokapital finden. Die Biotechunternehmen als eine solche neue Form ermöglichen gerade den etablierten Pharmaunternehmen den Zugang zu neuem Wissen, Technologien und Forschungsansätzen (etwa über Lizenzen, Kooperationen oder Kauf) und stellen zugleich sicher, dass Basisinnovationen ihren Weg von den Hochschullaboren zur kommerziellen Realisierung und damit letztendlich zum Markt finden. Ein solches institutionelles Setting gilt in der Innovationsforschung als wichtige Voraussetzung für die Fähigkeit, technologische Durchbrüche zu erzielen und diese in die Entwicklung und Herstellung neuer Produkte umzusetzen.

Unsere auf den deutschen Fall fokussierten Befunde belegen eine veränderte institutionelle Entwicklung, die mit einer neuen industriellen Innovationsdynamik konvergiert. Der Innovationsprozess findet nicht mehr exklusiv unter dem Dach einiger forschender Großunternehmen, sondern in neuen Technologiefeldern, Akteurskonstellationen und komplementären Formen der Innovationserzeugung von Pharma- und Biotechunternehmen statt. Auf diese Weise haben die Pharmaunternehmen *radikale Neuerungen in Forschungsdesign und Methode* erreicht und für *inkrementelle Produktinnovationen*,

hier verstanden als Medikamente mit einem verbesserten Wirkungsgrad und/oder Nebenwirkungsprofil, nutzbar machen können. Im Rahmen dieses Restrukturierungsprozesses haben die Pharmaunternehmen zwar eine Fragmentierung ihrer Innovationskette hinnehmen müssen, die insbesondere die frühe Phase der Forschung betrifft. Die Pharmaunternehmen geben aber keineswegs die Forschung und schon gar nicht die Regie des Innovationsprozesses an die Newcomer ab. Unter den derzeitigen Bedingungen spricht nichts dafür, dass sich die Biotechunternehmen aus dem hegemonialen Kontext von Big Pharma herauslösen könnten: Denn warum sollten sich Unternehmen mit einer Pipeline aus drei Medikamenten, die bislang vor allem als schöne Hoffnungen gelten dürften, auf Dauer am Pharmamarkt etablieren können, wo selbst große Unternehmen mit einem halben Dutzend ertragsstarker Medikamente am Markt in die Knie gehen, wenn ihnen eines davon wegfällt.

Evident ist: Das breite Spektrum innovativer Technologien hat die analytischen Potentiale und stoffliche Basis für Arzneimittelinnovationen erheblich erweitert. Dabei steht die Industrieforschung jedoch vor der komplizierten Aufgabe, Wissen zu produzieren, zu transferieren und zu profitablen Anwendungen weiterzuentwickeln, das noch in einem sehr frühen Reifestadium, in seinen Eigenarten und Tiefenstrukturen nur unvollständig erforscht ist und veränderten regulatorischen Anforderungen genügen muss. Darüber hinaus wird der ökonomische Ertrag dieses Wissens immer schwerer vorhersehbar und findet seine Produktion zunehmend in fragilen organisatorischen Erzeugungskontexten statt. Für die technologisch-industrielle Nutzung der Biotechnologie werden somit vier Typen von Ungewissheit zum limitierenden Faktor der Innovations- wie Produktivitätsentwicklung.

Erstens wächst das wissenschaftliche Nicht-Wissen.¹⁰⁰ Bezogen auf biotechnologische Erkenntnisse heißt dies, dass zwar das Verständnis einzelner Gene und Genabschnitte zu großen Fortschritten bei der Erklärung, teilweise auch bei der Therapie monokausaler Erkrankungen geführt hat. Modelle, die an monogenen Erkrankungen entwickelt wurden, reichen für die Analyse des Ursache- und Wirkungsgeflechts multifaktorieller

100 Dieses Nicht-Wissen umfasst sowohl Bereiche des *Noch*-Nicht-Wissens, also exakt beschreibbare Wissenslücken und potentielles Wissen (vgl. Böschen 2002) als auch Nicht-Wissen-*Können* als unerkanntes, nicht aufhebbares Phänomen (vgl. Wehling 2002).

Krankheiten (etwa Krebs), die durch das Zusammenspiel mehrerer Gene und Umweltfaktoren ausgelöst werden, nicht hin. Bestimmend für den pharmazeutischen Innovationsprozess ist, dass Wissensfortschritte - etwa auf dem Gebiet der Targetidentifizierung, der Targetvalidierung oder auch bei Identifizierung responsiver oder nicht responsiver Patienten - permanent neue Grenzen des Erklärbaren konturieren, deren Erforschung enorme Ressourcen, neue Denkansätze und Methodensets erfordert. Die Handlungsmöglichkeiten der Industrieforschung werden durch diese in ihrer Komplexität anfänglich vielfach unterschätzten Wissenslücken restringiert. Vor diesem Hintergrund überrascht es nicht, dass der Prozess der industriellen Forschung und Entwicklung zwar bereits nachhaltig restrukturiert wurde, radikale Produktinnovationen bislang aber noch ausbleiben.

Zweitens gewinnen Unsicherheiten in Bezug auf die regulatorischen Handlungsbedingungen in doppelter Weise an Relevanz. Zum einen stehen die Unternehmen beim Einsatz innovativer Wirkstoffe und Technologien vor der Herausforderung, den hohen Ansprüchen der Zulassungsbehörden zu genügen. Gerade weil biotechnologische Wissensfortschritte den state of the art praktizierter Routinen des Innovationsprozesses beständig in Frage stellen, lassen sich zukünftige Standards immer weniger langfristig planen und erodieren einstmals stabile Bewertungsmaßstäbe immer schneller. Zum anderen ist die pharmazeutische Industrie in dem Maß, in dem mit der biotechnologischen Wissenschaftsentwicklung die Verfügbarkeit der inneren Natur des Menschen zur Disposition steht, in neuer Qualität legitimations- und begründungspflichtig. Denn immer häufiger spielen bei der Zulassung neuer Methoden und Medikamente ethische Aspekte sowie Fragen der gesellschaftlichen Verantwortbarkeit und Akzeptanz eine Rolle. Damit gewinnen neue normative Standards, institutionalisierte Formen des Diskurses (Ethikkommissionen) und nicht zuletzt gesetzliche Neuregelungen für die industriellen Handlungsbedingungen an Bedeutung.

Drittens wächst die Kontingenz der Ordnung des Marktes. Beispielhaft dafür stehen die von uns skizzierten Entwicklungen im Bereich der individualisierten Medizin. Im Durchschnitt erzielen Medikamente bei 30 Prozent der Patienten keine nachhaltige Minderung der Krankheitssymptome. Auf Basis innovativer Testverfahren können nun

Krankheitsursachen von genetischen Dispositionen der Individuen abgeleitet werden, um zu bestimmen, welche Patientengruppen in welcher Form auf neue Wirkstoffe ansprechen. In der Tendenz dürften damit die Zielgruppen und Absatzmärkte deutlich kleiner, die Hoffnung auf die Entwicklung umsatzstarker Blockbuster immer unwahrscheinlicher werden.

Viertens schließlich stellen die Biotechunternehmen eine überaus fragile und für die Realisierung radikaler Innovationen letztlich wenig geeignete Organisationsform dar. Die Biotechunternehmen stehen unter erheblichen Druck ihrer Risiko-Kapitalgeber, die nicht ohne Einfluss auf die Entwicklungsrichtung der Innovations- und Wissensproduktion der Biotechs sind. In der Regel bleibt die Erforschung - trotz der Wissenschaftsnähe der Biotechunternehmen - grundlegend neuartiger Therapieansätze auf der Strecke, weil die Kapitalgeber im hochriskanten Feld der biotechnologischen Forschung und Entwicklung die vermeintlich sicherere Technologie- oder Produktplattform favorisieren. Diese Tendenz wird verstärkt durch den starken strukturellen Anpassungsdruck, der von den strategischen Produkt- und Technologieentscheidungen der großen Pharmaunternehmen auf die Biotechnologiefirmen ausgeht. Im Endeffekt setzt sich nicht das innovativste Produkt, sondern das anschlussfähigste und verwertbarste durch, mit durchaus prekären Implikationen für die Gewährleistung erfinderischen Engagements wie der Überlebensfähigkeit der Newcomer (vgl. 4.2).

Das therapeutische und wissenschaftliche Potential der Gentechnologie ist unbestritten, die Möglichkeiten ihrer nachhaltigen Entwicklung, Gestaltung und Beeinflussung werden allerdings eindeutig von den aus ihrem ökonomischen Anwendungskontext erwachsenden Kriterien bestimmt. Vor diesem Hintergrund lassen sich positive Rhetorik (Heilung, bessere Lebensqualität und kostengünstige Präparate für alle) und die real beobachtbaren Produkt- und Marktentwicklungen schwerlich auf einen Nenner bringen: Die unter Einsatz gen- und biotechnologischer Methoden entwickelte Medikamentengeneration führt bislang in keinem Fall zur Heilung bislang unheilbarer Krankheiten. Und auch der Entwicklung und Einführung von Produkten für vergleichsweise kleine Patientenpopulationen (Orphan Drugs) sind durch Profitinteressen bislang enge Grenzen gesetzt. Die therapeutischen Bedürfnisse der an einer seltenen Krankheit leidenden Menschen, vor allem aber auch der verarmten Mehrheit der Weltgesellschaft (z.B. im

Hinblick auf Malariabehandlung und Prophylaxe) lassen sich nicht in funktionierende Märkte umsetzen und werden deswegen von der Pharma- wie der Biotechindustrie weitgehend ignoriert. Anders formuliert: Von der vorherrschenden Biotechnologieentwicklung vermögen die Entwicklungs- und Schwellenländer - abgesehen von einigen mildtätigen Medikamentenspenden der Pharmaindustrie - auch in Zukunft nicht zu profitieren.

Derartige industrielle Schließungs- und Selektionsvorgänge lassen sich durch außer-ökonomische Interventionen möglicherweise modifizieren oder abbremsen, was etwa in Form der Auflage spezieller, auf die akademische Wissenschaft abzielender Forschungsprogramme zu Infektionskrankheiten durchaus auch geschieht. Nur selten lassen sie sich jedoch substantiell mitgestalten (Dolata 2000:198). Für staatliche Interventionen im Sinne eines institutionellen Wandels sind gerade im Bereich der Biotechnologie angesichts ihres frühen Reifestadiums, ihres Querschnittscharakters und der dementsprechenden Vielzahl an involvierten Akteuren harte strukturelle Grenzen der Handlungs- und Gestaltungsspielräume gesetzt, die wenig mehr als eine indirekte Kontextsteuerung zulassen. Wissenschafts- wie Wirtschaftssystem haben, wie wir zeigen konnten, längst eine Fakten setzende Eigendynamik durchgesetzt, in der dem Staat eine eher instruierende wie moderierende Rolle zukommt (ebd.:301 ff.). Allerdings scheint gerade im Bezug auf Potentiale der Biotechnologie die Gestaltung der vorhandenen Spielräume recht eng an die Interessen der wirtschaftlichen Leistungsfähigkeit gekoppelt und wenig auf gesellschaftliche Erwartungslinien fokussiert. Allzu häufig werden die Möglichkeiten der Biotechnologie dabei nicht nur maßlos überschätzt, sondern ihre Weiterentwicklung darüber hinaus vorrangig der Schonungslosigkeit des ökonomischen Imperativs und damit verbunden des Marktgeschehens überlassen.

Indes hängt gerade die Steigerung der biotechnologischen Innovationsfähigkeit von einer starken akademisch-wissenschaftlichen Kapazität und Kompetenz ab bzw. ist ohne sie undenkbar (Weingart 2001:189). Die Biotechunternehmen haben zwar den direkten Wissenstransfer aus der Grundlagenforschung in die industrielle Anwendung übernommen und gemeinsam mit den Pharmafirmen neue Formen der Übertragung, Kombination und Koordination von Innovationsaktivitäten begründet. Aber: Die Biotechunter-

nehmen sind schon sehr bald nach Gründung nicht mehr in der Lage, beständig an der Frontier der Wissenschaftsentwicklung und schon gar nicht im Sinne akademischer Wahrheitsproduktion zu agieren. Anders formuliert: Sie sind Zulieferer von Innovationen, aber keinesfalls Ersatz für eine Grundlagenforschung, die nicht trotz sondern vielfach gerade wegen ihrer „Anwendungsferne“ und begrenzten Ökonomisierbarkeit Quelle für wirklich Neues und Motor umfassender Veränderungsprozesse ist. Dies ist zumindest ein zentraler Aspekt der Erfolgsgeschichte der US-amerikanischen Biowissenschaften/Biotechnologie. Es wäre nicht zuletzt im Hinblick auf die derzeit stattfindenden institutionellen Veränderungsprozesse gut, wenn dieser Aspekt auch hierzulande ein klein wenig stärker berücksichtigt würde.

8 Literatur

- Ahrweiler, Petra (2004): Innovationsnetzwerke in biotechnologiebasierten Industrien. Vortrag im Rahmen der Tagung „Wissenschaft und Technik des Lebens“ der DGS-Sektion Wissenschafts- und Technikforschung und des kulturwissenschaftlichen Instituts der Humboldt-Universität in Berlin am 09.01. 2004.
- Allansdottir, Agnes; Bonacorsi, Andrea; Gambardella, Alfonso; Marianni, Myiam; Orsenigo, Luigi; Pamolli, Fabio; Riccaboni, Massimo (2002): Innovation and competitiveness in European biotechnology. Enterprise Papers No.7. European Commission. Brüssel.
- Allmendinger, Jutta; Hinz, Thomas (2002): Perspektiven der Organisationssoziologie. In: dies. (Hg.): Organisationssoziologie. Sonderband 42, KZfSS. S. 9-28.
- Audretsch, David B.; Weigand, Jürgen; Weigand, Christine (2002): The Impact of the SBIR on Creating Entrepreneurial Behavior. In: Economic Development Quarterly, 16 (1), S. 32-38.
- Baecker, Dirk (1999): Organisation als System. Aufsätze. Frankfurt a. M.
- Bandemer, Stephan von (1997): Innovationen als kollektive Lernprozesse: Stärken und Schwächen des Europäischen Forschungs- und Innovationssystems. In: Institut Arbeit und Technik. Jahrbuch 1996/97. Gelsenkirchen, S. 28-37.
- Barben, Daniel; Abels, Gabriele (Hg.) (2000): Biotechnologie - Globalisierung – Demokratie. Politische Gestaltung transnationaler Technologieentwicklung. Berlin.
- Bastian, Dietmar; Hilpert, Ulrich (2004): Innovation und Beschäftigung. Globalisierung des Innovationsprozesses. Abschlussbericht an die Hans-Böckler-Stiftung.
- Beck, Ulrich (1986): Risikogesellschaft. Auf dem Weg in eine andere Moderne. Frankfurt a.M.
- Becker, Steffen; Sablowski, Thomas; Menz, Wolfgang (1998): Shareholder Value gegen Belegschaftsinteressen: der Weg der Hoechst AG zum "Life-Sciences"-Konzern. Hamburg.
- Beckert, Jens (2003): Soziologie des Marktes – Überlegungen für ein Forschungsprogramm. unveröffentlichtes Manuskript. Göttingen.
- Beckert, Jens (1999): Agency, Entrepreneurs, and Institutional Change. The Role of Strategic Choice and Institutionalized Practices in Organizations. In: Organization Studies 20, S. 777-799.
- Bender, Gerd (Hg.) (2001): Neue Formen der Wissenserzeugung. Frankfurt a.M./New York.
- BMBF (2004): Existenzgründungen mit Hochschulpatenten: Gutachten über Gestaltungsmöglichkeiten von Hochschulen. Bonn.
- BMBF (2003): Starke Impulse für die nationale Technologieentwicklung: Bioregionen in Deutschland. Bonn.
- BMBF (2001): Zur Einführung der Neuheitsschonfrist im Patentrecht – ein USA-Deutschland-Vergleich bezogen auf den Hochschulbereich. BMBF-Studie. Bonn.
- BMBF (2000): Funding of Growth: Initiatives in Biotechnology. Bonn.
- Böhme, Gernot; Stehr, Nico (Hg.) (1986): The Knowledge Society. Dordrecht.
- Boltanski, Luc; Chiapello, Eve (2003): Der neue Geist des Kapitalismus. Konstanz.

- Böschen, Stefan (2002): Risikogenese. Metamorphose von Wissen und Nichtwissen. In: Soziale Welt 53, S. 67-86.
- Böschen, Stefan; Schulz-Schaeffer, Ingo (Hg.) (2003): Wissenschaft in der Wissensgesellschaft. Wiesbaden.
- Boston Consulting Group (2001): Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und –entwicklung. München.
- Braun, Dietmar; Merrien, Francois-Xavier (Hg.) (1999): Towards a new model of governance for universities? A comparative view. Higher Education Policy Series 53. London/Philadelphia.
- Bréchnignac, Catherine (2000): Die Rolle von Wissenschaft und Technik im 21. Jahrhundert. In: Krull, Wilhelm (Hg.): Zukunftsstreit. Weilerswist.
- Brettel, M.; Reißig-Thust, Solveig, Witt, P.(2001): Die Beziehung zwischen VC-Gesellschaft und Start-Up-Unternehmen. WHU-Forschungspapier Nr. 81. Vallendar/Rhein.
- Brettel, Malte (2001): Entscheidungskriterien von Venture Capitalists. WHU-Forschungspapier Nr. 82. Vallendar/Rhein.
- Briken, Kendra; Kurz, Constanze (2004): Die industrielle Arzneimittelforschung. Innovationsschub durch Biotechnologie? In: WSI Mitteilungen 8/2004. S. 414-420.
- Briken, Kendra; Kurz, Constanze (2003): Neue Formen der Nutzung und Steuerung wissenschaftlicher Arbeits(kraft) in der Pharma- und Biotechindustrie. In: SOFI-Mitteilungen Nr. 31. S. 67-74.
- Buchholz, Klaus (1979): Die gezielte Förderung und Entwicklung der Biotechnologie. In: van den Daele, W. (Hg.): Geplante Forschung. Vergleichende Studien über den Einfluß politischer Programme auf die Wissenschaftsentwicklung. Frankfurt a.M., S. 64-116.
- Bultmann, Torsten (1996): Die standortgerechte Dienstleistungshochschule. In: Prokla, Bd. 104. S. 329-356.
- Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) (2003): Pharma-Daten 2003. Berlin.
- Bundesverband Deutscher Kapitalbeteiligungsgesellschaften (BVK) (2004): BVK. Statistik 2004. Das Jahr in Zahlen. Berlin.
- Buse, Stephan (2000): Wettbewerbsvorteile durch Kooperationen: Erfolgsvoraussetzung für Biotechnologieunternehmen. Wiesbaden.
- Buss, Klaus-Peter; Wittke, Volker (2001): Wissen als Ware. Überlegungen zum Wandel der Modi gesellschaftlicher Wissensproduktion am Beispiel der Biotechnologie. In: Bender, G. (Hg.): Neue Formen der Wissenserzeugung. Frankfurt a.M. / New York. S. 123-144.
- Buss, Klaus-Peter; Wittke, Volker (1999): Wissenstransfer in ausdifferenzierten Innovationsketten. Neue Formen der Organisation von Innovationen in forschungs- und entwicklungsintensiven Industrien am Beispiel der Biotechnologie. Antrag für den Niedersächsischen Forschungsverbund „Technikentwicklung und gesellschaftlicher Strukturwandel am Anfang des 21. Jahrhunderts.“ Göttingen.
- Casper, Steven (2000): Institutional Adaptiveness, Technology Policy, and the Diffusion of New Business Models: The Case of German Biotechnology. In: Organization Studies 21. S. 887-914.

- Casper, Steven; Kettler Hannah (2001): National Institutional Frameworks and the Hybridization of Entrepreneurial Business Models: The German and UK Biotechnology Sectors. In: *Industry and Innovation*, Vol. 8. S. 5-30.
- Casper, Steven; Lehrer, Mark; Soskice, David (1999): Can high-technology industries prosper in Germany? Institutional frameworks and the evolution of the German software and biotechnology industries. In: *Industry and Innovation*, 6 (1). S. 5-24.
- Castells, Manuel (2001): *Der Aufstieg der Netzwerkgesellschaft. Teil 1 der Trilogie: Das Informationszeitalter*. Opladen.
- Cho, Mildred, Shohara, K.; Schissel, R.; Rennie, D. (2000): Policies on Faculty Conflicts of Interest at U.S. Universities. *JAMA* 284. S. 2203-2208.
- Clark, Burton R. (1995): *Places of Inquiry. Research and Advanced Education in Modern Universities*. Berkeley/Los Angeles/London.
- Clark, Burton R. (1998): *Creating Entrepreneurial Universities. Organizational Pathways of Transformation*. Oxford.
- Clark, Burton R. (2001): The entrepreneurial university. New foundations for collegiality, autonomy and achievement. In: *Higher Education Research*. Bd. 13. S. 9-24.
- Clark, Burton R. (1983): *The Higher Education System: Academic Organizations in Cross-National Perspective*. Berkeley/Los Angeles/London.
- Clark, Burton R.; Neave, Guy (Hg.) (1992): *The Encyclopedia of Higher Education*. Oxford.
- Cooke, Philip (2001): New Economy Innovation Systems: Biotechnology in Europe and the USA. In: *Industry and Innovation*. Vol. 8,3. S. 267-289.
- Cooke, Philip; Heidenreich, Martin; Braczyk, Hans-Joachim (Hg.) (2004): *Regional Innovation Systems: The role of governance in a globalized world*. 2nd edition. London; New York.
- Coriat, Benjamin; Orsi, Fabienne (2002): Establishing a New Intellectual Property Rights Regime in the United States. Origins, Content and Problems. In: *Research Policy* 31. 1491-1507.
- Crouch, Colin; Farrel, Henry (2002): *Breaking the Path of Institutional Development? Alternatives to the New Determinism*. MPIfG Discussion Paper 02/5. Köln.
- Czarnitzki, Dirk; Doherr, Thorsten; Fier, Andreas; Licht, Georg; Rammer, Christian (2002): *Öffentliche Förderung der Forschungs- und Innovationsaktivitäten von Unternehmen in Deutschland*. Mannheim. ZEW. Unter Mitarbeit von Hiltrun Niggemann.
- Daumard, Pierre (2001): Enterprise Culture and University Culture. In: *Higher Education Research*. Bd. 13. S. 67-73.
- Davies, John L. (2001): The Emergence of Entrepreneurial Cultures in European Universities. In: *Higher Education Research*. Bd.13. S. 25-42.
- Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung (DIW) (2004): *Forschung und Entwicklung in multinationalen Unternehmen* (Belitz, Heike). In: *Studien zum deutschen Innovationssystem*, BMBF (Hg.), 8-2004. Berlin.
- Deutschmann, Christoph (2001): Die Gesellschaftskritik der Industriesoziologie - ein Anachronismus? in: *Leviathan* Jg. 29, Nr. 1, S. 58-69.

- DiMaggio, Paul (1988): Interest and Agency in Institutional Theory. In: Lynne Zucker (Hg.): Institutional Patterns and Organizations. Cambridge MA, S. 3-22.
- Dolata, Ulrich (2003): Unternehmen Technik. Berlin.
- Dolata, Ulrich (2000): Hot House – Konkurrenz, Kooperation und Netzwerke in der Biotechnologie. In: Barben, D.; Abels, G. (Hg.): Biotechnologie – Globalisierung – Demokratie. Berlin. S. 181-204.
- Dolata, Ulrich (1996): Politische Ökonomie der Gentechnik. Konzernstrategien, Forschungsprogramme, Technologiewettläufe. Berlin.
- Dominguez Lacasa, Iciar; Reiß, Thomas (2003): Effectiveness of Innovation Policies. Biotechnology in Germany (1994-2001). Working Paper. Stuttgart.
- Dosi, Giovanni (1988): Sources, procedures, and microeconomic effects of innovation. In: Journal of economic literature, 26 (1988), 3. S. 1120-1171.
- Drews, Jürgen (2001): Muster der industriellen Innovation: das Beispiel Biotechnologie. In: Innovationsräume. S. 141-144.
- Drews, Jürgen (1998): Die verspielte Zukunft. Wohin geht die Arzneimittelforschung? Basel.
- Enders, Jürgen (2004): Higher education, internationalisation, and the nation-state: Recent developments and challenges to governance theory. In: Higher education, Bd. 47 (2004), 3. S. 361-382
- Enders, Jürgen; Fulton, Oliver (Hg.) (2002): Higher education in a globalising world: international trends and mutual observations. Festschrift in honour of Ulrich Teichler. Dordrecht.
- Ernst & Young (2004): Per aspera ad astra. 5. Deutscher Biotechnologie-Report. Mannheim.
- Ernst & Young (2003): Zeit der Bewährung. 4. Deutscher Biotechnologie-Report. Mannheim.
- Ernst & Young (2002): Neue Chancen. 3. Deutscher Biotechnologie-Report. Mannheim.
- Ernst & Young (2000): Gründerzeit. 2. Deutscher Biotechnologie-Report. Mannheim.
- Ernst & Young (1998): Aufbruchstimmung. 1. Deutscher Biotechnologie-Report. Mannheim.
- Ernst & Young (1999): European biotech 99. Communicating value. Brüssel.
- Ernst & Young (1998): European Life Science. Continental Shift. London.
- Etzkowitz, Henry (2003a): Research groups as “quasi-firms”: the invention of the entrepreneurial university. Research Policy, Bd. 32 (2003), 1. S. 109-121.
- Etzkowitz, Henry (2003b): The European Entrepreneurial University. An Alternative to the US model. In: Industry & Higher Education. Oct. S. 325-335.
- Etzkowitz, Henry (2002): MIT and the Rise of Entrepreneurial Science. London. New York.
- Etzkowitz, Henry (1983): Entrepreneurial scientists and entrepreneurial universities in American academic science. In: Minerva. 21(1983). S. 198 – 233.
- European Commission (2003a): European Innovation Scoreboard 2003. www.cordis.lu/trendchart.

- European Commission (2003b): The Competitiveness of European biotechnology: a case study of innovation. www.cordis.lu/trendchart.
- Feick, Jürgen (2000): Wissen, Expertise und regulative Politik – das Beispiel der Arzneimittelforschung. In: Schimank, Uwe, Werle, Raymund (Hg.): Gesellschaftliche Komplexität und kollektive Handlungsfähigkeit. Frankfurt a.M. S 208-238.
- Fraunhofer Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung (ISI) (2003): Entwicklung des internationalen Patentaufkommens. (Frietsch, Rainer). In: Studien zum deutschen Innovationssystem. BMBF (Hg.), 12-2004. Karlsruhe.
- Freeman, Christopher (1994): The economics of technical. In: Cambridge journal of economics. Oxford.18 (1994) 5. S. 463-514.
- Freeman, Christopher (1987): Technology Policy and Economic Performance. Lessons from Japan. London/New York.
- Freier, Peter (2000): Etablierungsmanagement innovativer Unternehmensgründungen. Eine empirische Analyse der Biotechnologie. Wiesbaden.
- Fuchs, Gerhard (Hg.) (2003): Biotechnology in comparative perspective. London.
- Gambardella, Alfonso (1995): Science and Innovation. The US Pharmaceutical Industry during the 1980s. Cambridge/New York.
- Gibbons, Michael; Limoges, Camille; Nowotny, Helga; Schwartzman, Simon; Scott, Peter; Trow, Martin (1994): The New Production of Knowledge: The Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies. London.
- Giesecke, Susanne (2000): The contrasting roles of government in the development of biotechnology industry in the U.S. and Germany. In: Research Policy. 29 (2000). S. 205-223.
- Giesecke, Susanne (2001): Von der Forschung zum Markt. Innovationssysteme und Forschungspolitik in der Biotechnologie. Berlin.
- Gill, Bernhard (1991): Gentechnik ohne Politik. Frankfurt a.M.
- Gläser, Jochen (2003): Privatisierung von Wissenschaft? In: Stefan Bösch; Ingo Schulz-Schaeffer (Hg.): Wissenschaft in der Wissensgesellschaft. Wiesbaden. S. 55-76.
- Gläser, Jochen; Laudel, Grit; Hinze, Sibylle; Butler, Linda (2002): Impact of evaluation-based funding on the production of scientific knowledge: What to worry about, and how to find it out. Expertise for the German Ministry for Education and Research. <http://www.sciencepolicystudies.de/Expertisen.htm>.
- Grande, Edgar (2000): Von der Technologie- zur Innovationspolitik. Europäische Forschungs- und Technologiepolitik im Zeitalter der Globalisierung. In: Politische Vierteljahresschrift. Sonderheft 31. Politik und Technik. Wiesbaden. S. 368-387.
- Gruss, Peter (2004): Forschung vernetzen. Über die Bündelung von Ressourcen für Forschung und Lehre. In: Laborjournal 7/8. S. 24-27.
- Hack, Lothar (2001): "Ich hab da eine Theorie" oder: Neue Fokussierung von Kontext/en und Kompetenz/en. In: Bender, G. (Hg.): Neue Formen der Wissenserzeugung. Frankfurt a.M. S. 23-46.

- Haese, Angela; Wadzack, Jörg; Hrabé de Angelis, Martin (2002): Baupläne des Lebens. Humangenomforschung. Von Genen und deren Bedeutung. In: VdBiol (Hg.): Wohin die Reise geht. Weinheim. S. 4-13.
- Hall, Peter A.; Gingerich, Daniel W. (2004): Varieties of Capitalism and Institutional Complementarities in the Macroeconomy: An Empirical Analysis. MPIfG Discussion Paper 04/5. Köln.
- Hall, Peter A.; Soskice, David (2001): Varieties of Capitalism: The Institutional Foundations of Comparative Advantage. Oxford.
- Hausberg, Bernhard; Becker, Carsten; Ekert, Stefan; Glitz, Raimund; Krux, Miguel; Stahl-Rolf, Silke (2001): Zur Einführung der Neuheitsschonfrist im Patentrecht – ein USA-Deutschland-Vergleich bezogen auf den Hochschulbereich. Schlussbericht für das BMBF. Düsseldorf.
- Heidenreich, Martin (2004): Knowledge-Based Work: An International Comparison. In: International Management, Vol.8, No.3.(forthcoming). S. 87-110.
- Henderson, Rebecca; Orsenigo, Luigi; Pisano, Gary P. (1999): The Pharmaceutical Industry and the Revolution in Molecular Biology: Interactions among scientific, institutional and organizational change. In: Mowery, D. C.; Nelson, R. R. (Eds.): Sources of Leadership. Studies of Seven Countries. Cambridge/New York. S. 267-311.
- Henkel, Mary (2000): Academic Identities and Policy Change in Higher Education. London. Philadelphia.
- Herstatt, Cornelius; Müller, Christian (2002): Management- Handbuch Biotechnologie. Strategien, Finanzen, Marketing, Recht. Stuttgart.
- Hollingsworth, J. Rogers (2000): Doing institutional analysis: implications for the study of innovation. Review of International Political Economy, 7, Heft 4. S. 595-644.
- Hollingsworth, J. Rogers; Boyer, Robert (Hg.) (1997): Contemporary Capitalism. The Embeddedness of Institutions. Cambridge.
- Höpner, Martin (2003): Wer beherrscht die Unternehmen? Shareholder Value, Managerherrschaft und Mitbestimmung in Deutschland. Frankfurt.
- Informationsdienst Wissenschaft (idw) (2004): Gentherapiestudien zeigen erste Behandlungserfolge. 16.04.2004.
- InformationsSekretariat Biotechnologie (ISB) (2004): Informationsportal für Biotechnologie. <http://www.i-s-b.org>.
- Isfan, Katrin; Moog, Petra (2003): Hochschulen als Gründungsinkubatoren. Wiesbaden.
- Jasanoff, Sheila (1985): Technological Innovation in a Corporatist State. The Case of Biotechnology in the Federal Republic of Germany. In: Research Policy, Nr. 14. S. 23-28.
- Jürgens, Ulrich; Lippert, Inge (1997) Schnittstellen des deutschen Produktionsregimes. Innovationshemmnisse im Produktenstehungsprozess. In: Naschold, Frieder; Soskice, David; Hancké, Bob; Jürgens, Ulrich (Hg.): Ökonomische Leistungsfähigkeit und institutionelle Innovation. Das deutsche Produktions- und Politikregime im globalen Wettbewerb. Berlin. S. 65-94.
- Kädtler, Jürgen (2004): Globalisierung und Industrielle Beziehungen in Deutschland - am Beispiel der Chemischen Industrie. Habilitationsschrift. unveröffentlichtes Manuskript. Göttingen.

- Kädtler, Jürgen (2000): Die Großen werfen ihre Netze aus: zum Verhältnis von Zentralisierung und Netzwerkkonfigurationen in der deutschen Chemieindustrie. In: Minssen, H. (Hg.): Begrenzte Entgrenzungen. Wandlungen von Organisation und Arbeit. Berlin. S. 56-80.
- Kalkowski, Peter; Mickler, Otfried (2002): Zwischen Emergenz und Formalisierung. Zur Projektifizierung von Organisation und Arbeit in der Informationswirtschaft. In: SOFI-Mitteilungen, Nr. 30, S. 119-134.
- Kenney, Martin (1986): Biotechnology: The University-Industrial Complex. New Haven.
- Knie, Andreas; Simon, Dagmar; Truffer, Bernhard; von Grote, Claudia (2002): Wissenschaft als Cross-Over-Projekt: Die Wandlung der Forschungseinrichtungen von Teilelieferanten zu Komplettanbietern. Eine Sondierungsstudie auf Initiative des BMBF. Berlin. <http://sciencepolicystudies.de/Expertisen.htm>.
- Knorr-Cetina, Karin (2002): Wissenskulturen. Ein Vergleich naturwissenschaftlicher Wissensformen. Frankfurt a.M.
- Kogan, Maurice; Bauer, Marianne; Bleiklie, Ivar; Henkel, Mary (2000): Transforming Higher Education. A Comparative Study. Higher Education Policy Series 57. London/Philadelphia.
- Kowol, Uli; Krohn, Wolfgang (2000): Innovation und Vernetzung. Die Konzeption der Innovationsnetzwerke. In: Weyer, J., Abel, J. (Hg.): Soziale Netzwerke: Konzepte und Methoden der sozialwissenschaftlichen Netzwerkforschung. München. S. 135-160.
- Kowol, Uli; Krohn, Wolfgang (1995): Innovationsnetzwerke. Ein Modell der Technikgenese. In: Bechmann, G.; Halfmann, J.; Rammert, W. (Hg.): Jahrbuch Technik und Gesellschaft 8. Frankfurt/New York. S. 77-105.
- Krauss, Gerhard; Stahlecker, Thomas (2003): The Rhine-Neckar-Triangle BioRegion. Scientific excellence and catching up in development. In: Fuchs, G. (Hg.): Biotechnology in comparative perspective. London. S. 98-123.
- Krauss, Gerhard; Stahlecker, Thomas (2000): Die BioRegion Rhein-Neckar-Dreieck: Von der Grundlagenforschung zur wirtschaftlichen Verwertung? Stuttgart.
- Krebs, Michael (1998): Organisation von Wissen in Unternehmungen und Netzwerken. Wiesbaden.
- Krohn, Wolfgang (2003) Das Risiko des (Nicht-)Wissens. In: Schulz-Schaeffer, Ingo; Böschen, Stefan (Hg.): Wissenschaft in der Wissensgesellschaft, Wiesbaden. S. 97-118.
- Kurz, Constanze (2002): Innovation und Kompetenzen im Wandel industrieller Organisationsstrukturen. In: Mitteilungen aus der Arbeitsmarkt- und Berufsforschung, 35. S. 601-615.
- Kurz, Constanze (2000): „Nicht nur Techniker sein“ – Zur Beschäftigung und Arbeit von Ingenieuren in der Industrie. In: ISF-München, INIFES Stadtbergen, IfS Frankfurt; SOFI-Göttingen, IAB Nürnberg (Hg.): Jahrbuch Sozialwissenschaftliche Technikberichterstattung. Schwerpunkt Innovation und Arbeit. Berlin. S. 59-106.
- Kurz, Constanze; Mickler, Otfried (2000): Neue Anforderungsprofile und Perspektiven der Kompetenzentwicklung für Ingenieure in: Lutz, B.; Meil, P., Wiener, B. (Hg.):

- Industrielle Fachkräfte für das 21. Jahrhundert. Aufgaben und Perspektiven für die Produktion von morgen. Frankfurt/ New York. S. 195-218.
- Lemke, Thomas (2001): Zurück in die Zukunft? Genetische Diagnostik und das Risiko der Eugenik. In: Graumann, Sigrid: Die Genkontroverse. Grundpositionen. Freiburg. S. 37-44.
- Leydesdorff, Loet; Etzkowitz, Henry (1998): Triple Helix of Innovation. In: Science and Public Policy 25 (6). S. 358-364.
- Luhmann, Niklas (2000): Organisation und Entscheidung. Opladen/Wiesbaden.
- Lundvall, Bengt-Ake (1993): User-producer relationships, national systems of innovation and internationalization. In: Foray, D.; Freeman, C. (Hg.): Technology and the Wealth of Nations. The Dynamics of Constructed Advantage. London/New York, S. 277-300.
- Lundvall, Bengt-Ake (Hg.) (1992): National Systems of Innovation. Towards a Theory of Innovation and Interactive Learning. London/New York.
- M.I.T. (2003): Tecnology Review. Nr. 9. September.
- McMillan, Steven G.; Narin, Francis; Deeds, David L. (2000): An Analysis of the Critical Role of Public Science in Innovation. The Case of Biotechnology. In: Research Policy 29, S. 1-8.
- Menrad, Klaus; Blind, Knut; Frietsch, Rainer; Hüsing, Bärbel; Nathani, Carsten; Reiß, Thomas; Strobel, Oliver; Wals, Rainer; Zimmer, René (2003): Beschäftigungspotenziale in der Biotechnologie. Endbericht an das Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit im Rahmen der Studie Nr. 43/01. Karlsruhe.
- Menz, Wolfgang; Becker, Steffen; Sablowski, Thomas (1999): Shareholder-Value gegen Belegschaftsinteressen. Der Weg der Hoechst-AG zum "Life-Sciences"-Konzern. Hamburg.
- Mickler, Otfried (1996): Zwei Ingenieurkulturen im Konflikt: Mechaniker und Elektroniker im Innovationsprozess des Maschinenbaus. In: Laske, G. (Hg.): Lernen und Innovation in Industriekulturen. Institut Technik und Bildung. Bremen. S. 109-118.
- Mietzsch, Andreas (2002): Wachstum und Konsolidierung der deutschen Biotech-Branche. In: Herstatt, C.; Müller, C. (Hg.): Management-Handbuch Biotechnologie. Stuttgart. S. 33-42.
- Murray, Fiona; Worren, Nicolay (2001): Why less knowledge can lead to more learning: Innovation processes in small vs. large firms. In: Knowledge management and organizational competence, (2001). S. 137-156.
- Naschold, Frieder; Soskice, David; Hancké, Bob; Jürgens, Ulrich (Hg.) (1997): Ökonomische Leistungsfähigkeit und institutionelle Innovation. Das deutsche Produktions- und Politikregime im globalen Wettbewerb. Berlin.
- Nefiodow, Leo A. (2000): Der sechste Kondratieff. St. Augustin.
- Nelson, Richard R. (Hg.) (1993): National Innovation Systems. A Comparative Analysis. New York/Oxford.
- Niedersächsisches Institut für Wirtschaftsforschung (NIW) (2003): Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten im internationalen Vergleich. (Legler, Harald). In: Studien zum deutschen Innovationssystem. BMBF (Hg.), 9-2004. Hannover.

- North, Douglas C. (1992): Institutionen, institutioneller Wandel und Wirtschaftsleistung. Tübingen.
- Nowotny, Helga (1999): Es ist so. Es könnte auch anders sein. Über das veränderte Verhältnis von Wissenschaft und Gesellschaft. Frankfurt.
- Nowotny, Helga; Scott, Peter; Gibbons, Michael (2001): Re-Thinking Science. Knowledge and the Public in an Age of Uncertainty. Cambridge.
- OECD (2003): Bio Information. In: OECD Observer No. 240/241. Paris.
- OECD (2002): A Statistical Framework for Biotechnology Statistics. Paris.
- OECD (1999): Managing National Innovation Systems. Paris.
- Ollig, Wolfgang (2001): Strategiekonzepte für Biotechnologie-Unternehmen. Gründung, Entwicklungspfade, Geschäftsmodelle. Wiesbaden.
- Orsenigo, Luigi; Pammoli, Fabio; Riccaboni, Massimo (2001): Technological change and network dynamics. Lessons from the pharmaceutical industry. In: Research Policy 30 (2001) 3. S. 485 – 508.
- Peter, Viola (2003): Institutionen im Innovationsprozess. Eine Analyse anhand der biotechnologischen Innovationssysteme in Deutschland und Japan. Heidelberg.
- Pfirrmann, Oliver; Feldman, Maryann P. (2000): How Science comes to Life: Ein deutsch-amerikanischer Vergleich von Unternehmensgründungen in der Biotechnologie. In: Barben, D; Abels, G. (Hg.): Biotechnologie – Globalisierung – Demokratie. Berlin.
- Porter, Michael E. (1991): Nationale Wettbewerbsvorteile. Erfolgreich konkurrieren auf dem Weltmarkt. München.
- Powell, Walter; Owen-Smith, Jason; Pammolli, Fabio; Riccaboni, Massimo (2002): A Comparison of U.S. and European University-Industry Relations in the Life Sciences. In: Management Science, 48,1. S. 24-43.
- Powell, Walter; Koput, Kenneth W.; Smith-Doerr, Laurel (1996): Interorganizational collaboration and the locus of innovation: networks learning in biotechnology. Administrative Science Quarterly. 41. S. 116-145.
- Prange, Heiko (2003): Technologie- und Innovationspolitik in Europa: Handlungsspielräume im Mehrebenensystem, in: Technikfolgenabschätzung - Theorie und Praxis 12(2), S. 11-20.
- Prevezer, Martha (2003): The development of biotechnology clusters in the USA from the late 1970s to the early 1990s. In: Fuchs, Gerhard (Hg.): Biotechnology in comparative perspective. London. S. 33-55.
- Prevezer, Martha (1998): Clustering in Biotechnology in the USA. In: Swann, P. G.M.; Prevezer, M.; Stout, D. (Hg.): The Dynamics of Industrial Clustering. International Comparisons in Computing and Biotechnology. New York/Oxford.
- Rammert, Werner (2003): Zwei Paradoxien einer innovationsorientierten Wissenspolitik: Die Verknüpfung heterogenen und die Verwertung impliziten Wissens. In: Soziale Welt 54. S. 483-508.
- Rammert, Werner (1988): Das Innovationsdilemma: Technikentwicklung im Unternehmen.

- Reger, Guido (2002): Internationalisierungsstrategien und die Rolle von Innovation in der Biotechnologie. In: Herstatt, C.; Müller, C. (Hg.): Management-Handbuch Biotechnologie. S. 173-194.
- Reiß, Thomas (2001): Drug discovery of the future: the implications of the human genome project. Trends in biotechnology, Bd. 19 (2001), 12. S. 496-499.
- Roelandt, Theo; Hove, Norbert H. L. van den (1998): Cluster specialisation patterns and innovation styles. Den Haag : Dir. Algemeen Technologiebeleid, Ministerie van Economische Zaken.
- Schimank, Uwe (2002): Neue Steuerungssysteme an den Hochschulen. (unter Mitarbeit von Frank Meier). Abschlussbericht für die Förderinitiative des BMBF: Science Policy Studies. <http://sciencepolicystudies.de/Expertisen.htm>.
- Schimank, Uwe (2001): Festgefahrene Gemischtwarenläden – Die deutschen Hochschulen als erfolgreich scheiternde Organisationen. In: Stölting, E.; Schimank, U. (Hg.): Die Krise der Universitäten. Leviathan Sonderheft 20. Wiesbaden. S. 223-242.
- Schmoch, Ulrich (2003): Hochschulforschung und Industrieforschung. Perspektiven der Interaktion. Frankfurt a.M./New York.
- Schumpeter, Joseph A. (1942): Capitalism, socialism and democracy. New York.
- Senker, Jacqueline; (Hg.) (1998): Biotechnology and competitive advantage: Europe's firms and the US challenge. Cheltenham u.a.
- Simonis, Georg (1995): Ausdifferenzierung der Technologiepolitik – vom hierarchischen zum interaktiven Staat. In: Martinsen, Renate; Simonis, Georg (Hg.): Paradigmenwechsel in der Technologiepolitik? S. 381-404.
- Socher, Carolin (2004): Kooperation bei deutschen Biotechnologieunternehmen. Unveröffentlichtes Paper. München 2004.
- Soskice, David (1997): Technologiepolitik, Innovation und nationale Institutionengefüge in Deutschland. In: Naschold, F.; Soskice, D.; Hancké, B.; Jürgens, U. (Hg.): Ökonomische Leistungsfähigkeit und institutionelle Innovation. Berlin. S. 319-348.
- Spielkamp, Alfred, Czarnitzki, Dirk; Rammer, Christian (2002): Ideenmotor Hochschule? Wege des Wissenstransfers und die Bedeutung von Spin-offs. In: Heinze, R. G.; Schulte, F. (Hg.): Unternehmensgründungen zwischen Inszenierung, Anspruch und Realität. Wiesbaden. S. 79-100.
- Statistisches Bundesamt (2002): Unternehmen der Biotechnologie in Deutschland: Ergebnisse einer Pilotstudie für das Jahr 2000. (Macht, Alois; Binder-Kleinegees, Ute). Wiesbaden.
- Stein, Nico (1994): Arbeit, Eigentum und Wissen: Zur Theorie von Wissensgesellschaften. Frankfurt a.M.
- Sternberg, Rolf; Bergmann, Heiko; Lückgen, Ingo: Global Entrepreneurship Monitor (GEM). Länderbericht Deutschland 2003. Köln: Wirtschafts- und Sozialgeographisches Institut, Universität zu Köln. 2004.
- Stölting, Erhard; Schimank, Uwe (Hg.) (2001): Die Krise der Universitäten. Leviathan Sonderheft 20. Wiesbaden.

- Streeck, Wolfgang (1997): German Capitalism. Does it exist? Can it survive? In: Crouch, C.; Streeck, W. (Eds.): Political Economy of modern Capitalism. Mapping Convergence and Diversity. London. S. 33-54.
- Streeck, Wolfgang (1992): Social institutions and economic performance: studies on industrial relations in advanced capitalist economies. London.
- Streeck, Wolfgang; Höpner, Martin (2003): Alle Macht dem Markt? In: Streeck, Wolfgang; Höpner, Martin: Alle Macht dem Markt? Fallstudien zur Abwicklung der Deutschland AG. Frankfurt u.a., S. 11-59.
- Streeck, Wolfgang; Schmitter Philippe (Hg.) (1985): Private interest government: beyond market and state. London.
- Stucke, Andreas (1999): Higher Education Policy in Germany. Is there any strategy? In: Braun, D.; Merrien, F.-X. (Hg.): Towards a new model of governance for universities? A comparative view. Higher Education Policy Series 53. London Philadelphia. S. 163-178.
- Sydow, Jörg (2001): Management von Netzwerkorganisationen. 2. Aufl. Wiesbaden.
- Sydow, Jörg (1992): Strategische Netzwerke. Evolution und Organisation. Wiesbaden.
- Thurau, Martin (2003): Stufen des Fortschritts. In: Süddeutsche Zeitung vom 26./27. April.
- Türk, Klaus (1989): Neuere Entwicklungen in der Organisationsforschung: Ein Trend-Report. Stuttgart.
- Ulmer, Peter (1997): Vorwort. In: Ruperto Carola, Sonderheft "BioRegio". www.uni-heidelberg.de/uni/presse/BioRegio/editor.htm.
- Verband forschender Arzneimittelhersteller (VFA) (2004): Statistics 2004. Die Arzneimittelindustrie in Deutschland.
- Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) (2000): Arzneimittelentwicklung. Berlin.
- Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) (2003): Jahresbericht. Berlin.
- Vereinigung deutscher Biotechnologie-Unternehmen (VBU) (2003): VBU Guide of German Biotech R&D Companies. Berlin.
- Wehling, Peter (2002): Weshalb weiß die Wissenschaft nicht, was sie nicht weiß? – Forschungsperspektiven einer Soziologie des wissenschaftlichen Nichtwissens. Expertise im Rahmen der BMBF-Ausschreibung „Politik, Wissenschaft und Gesellschaft“.
- Weingart, Peter (2001): Die Stunde der Wahrheit? Zum Verhältnis der Wissenschaft zu Politik, Wirtschaft und Medien in der Wissensgesellschaft. Weilerswist.
- Whitley, Richard (1999): Divergent Capitalism: The Social Structuring and Change of Business Systemes. Oxford.
- Whittacker, Erica; Bower Jane D. (1994): A Shift to External Alliances for Product Development in the Pharmaceutical Industry. R&D Management 24 (3). S. 249-260.
- Winnacker, Ernst L. (2004): Per innovationem ad astra. Strategische Schwerpunkte künftiger Forschungsförderung. In: Laborjournal 7/8. S. 12-17.
- Winnacker, Ernst L. (2003a): Interdisciplinary sciences in the 21st century In: Current opinion in biotechnology, Bd. 14, 3. S. 328-331.

- Winnacker, Ernst L. (2003b): Wissenschaftliche Perspektiven der Biotechnologie. Vortrag im Rahmen der 21. Dechema-Jahrestagung der Biotechnologen vom 02.-04. April in München.
- Wissenschaftsrat (2003): Empfehlungen zum 33. Rahmenplan für den Hochschulbau 2004 – 2007. Köln.
- Wittke, Volker (2003): Innovationsmodelle und nationale Kapitalismen. Zur Frage der Pfadabhängigkeit industrieller Restrukturierung am Beispiel der Mikroelektronik. Habilitationsschrift. Göttingen.
- Wittke, Volker; Kurz, Constanze; Briken, Kendra (2003): Organisation von Innovationen in der Pharma- und Biotechindustrie. Problemlagen und Lösungsansätze (Zwischenbericht). In: Niedersächsischer Forschungsverbund Technikentwicklung und gesellschaftlicher Strukturwandel I. Programm, Projekte und erste Zwischenergebnisse. Göttingen. S. 87-113.
- Wörter, Martin (2001): Verborgene Fusionen. Symbiotische Forschungs- und Entwicklungskooperationen der Pharmaindustrie aus wettbewerbspolitischer Sicht. Innsbruck. Wien. München. Bozen.
- Wurzer, Jörg (1999): Pioniere, Gründer, High-Tech-Unternehmer. Deutschland auf Innovationskurs. Stuttgart.
- Yamamura, Kozo; Streeck, Wolfgang (2003): The End of Diversity? Prospects for German and Japanese Capitalism. Ithaka/New York.
- Zeller, Christian (2003): Restructuring knowledge acquisition and production in the pharmaceutical and biotech industries. In: Lo, Vivien; Schamp, Eike W. (Hg.): Knowledge, learning, and regional development. Münster. S. 131-166.
- Zeller, Christian (2002): Teams as Means of Restructuring Research and Development in the Pharmaceutical Industry. In: Regional Studies, Bd. 36, 3. S. 275-290.
- Zeller, Christian (2001): Globalisierungsstrategien – Der Weg von Novartis. Berlin.
- Zentrum für Europäische Wirtschaftsforschung GmbH (ZEW) (2003): Unternehmensdynamik in forschungs- und wissensintensiven Wirtschaftszweigen in Deutschland und der deutsche Wagniskapitalmarkt. (Rammer, Christian; Metzger, Georg). In: Studien zum deutschen Innovationssystem. BMBF (Hg.), 14-2004. Mannheim.
- Ziman, John (1994): Prometheus bound: science in a dynamic steady state. Cambridge.
- Zucker, Lynne G.; Darby, Michael R.; Brewer, Marilyn B. (1998): Intellectual capital and the birth of U.S. Biotechnology enterprises. In: American Economic Review. 88 (1998). S. 290 – 306.
- Zukin, Sharon; DiMaggio, Paul (1990): Introduction. In: (dies.) Structures of Capital. The Social Organization of the Economy. Cambridge MA. S. 1-36.