

## 6 Die Entwicklung eines Pflanzenschutzmittels

### Schmid, H.

„Eigentlich gibt es im Pflanzenschutz keine ungelösten Probleme“, sagt der junge Wissenschaftler aus der Forschungsabteilung eines führenden Pflanzenschutzunternehmens. „Woran wir arbeiten ist vor allem, zu den vorhandenen Problemlösungen immer bessere Alternativen zu entwickeln.“ Der Obstbauer vom Bodensee, der kein Mittel mehr besitzt, um seine Apfelbäume vor dem Feuerbrand zu schützen, würde das natürlich anders sehen; auch der Gemüsegärtner aus den Vierlanden, dem Herbizide und Insektizide zur Behandlung seiner Kulturen mit Küchenkräutern fehlen; und nicht zuletzt der Landwirt, dessen Maisfeld vom Westlichen Maiswurzelbohrer bedroht wird.

Von welcher Warte man es auch betrachtet: es gibt jede Menge Gründe für die permanente Innovation im Pflanzenschutz. Die Entwicklung von Resistenzen gegen bestehende Produkte und verändertes Auftreten von Unkräutern, Krankheiten und Schädlingen verlangen nach neuen Produkten und Verfahren. Die Anforderungen aus Politik und Gesellschaft an den chemischen Pflanzenschutz wachsen und schlagen sich in immer höheren Hürden für die Zulassung der Mittel nieder. Oft lohnt es sich dann nicht mehr, für ein Produkt immer neue und kostspielige Studien durchzuführen, um allen Gesetzen und Verordnungen gerecht zu werden, und das Mittel verschwindet vom Markt. Schließlich ist da der Wettbewerb zwischen den Unternehmen, die ihren Kunden immer wirkungsvollere, sicherere und umweltverträglichere Produkte und eine möglichst vollständige Palette moderner Problemlösungen anbieten wollen.

Es gibt nur wenige Branchen, die so forschungsintensiv sind wie die Pflanzenschutzindustrie. Die international tätigen forschenden Unternehmen investieren in diesen Bereich zwischen acht und zwölf Prozent ihres Umsatzes. Jeder vierte Beschäftigte ist in Forschung und Entwicklung tätig. Die Unternehmen profitieren dabei von den rasanten Fortschritten in den Lebenswissenschaften, in der Mikroelektronik und in der Nanotechnologie, die in der Pflanzenschutzforschung in den letzten 10 Jahren praktisch ein neues Zeitalter eingeläutet haben.

In diesem Zeitraum haben Wissenschaft und Technologie in atemberaubendem Tempo immer neue Instrumente für die Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln zur Praxisreife gebracht. Molekulargenetik zur Erforschung von Wirkmechanismen in Schadorganismen, kombinatorische Chemie zum Aufbau großer Sub-

stanzbibliotheken, Ultra-Hochdurchsatz-Screening zur schnellen Prüfung Hunderttausender von Substanzen und Scientific Computation zur Verarbeitung der Datenflut: das sind nur einige wenige Beispiele für revolutionäre Forschungsansätze im chemischen Pflanzenschutz. Die Forschungslaboratorien von heute sind nicht mehr vergleichbar mit denjenigen vor zehn Jahren. Bei den Forschungsstrategien hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen. Weit zielgerichteter und effektiver als noch vor zehn Jahren kann nach neuen Produkten gesucht und deren Anwendung optimiert werden.

### **Schloss und Schlüssel kennen**

Genomik heißt heute die Zauberformel für neue Ansatzpunkte, um Schädlinge, Krankheiten und Unkräuter in Schach zu halten. Die Aufklärung des Genoms repräsentativer Tier- und Pflanzenarten ist die Voraussetzung für diese Vorgehensweise.

Das Genom umfasst die Gesamtheit aller Erbanlagen; alle Eigenschaften einer Pflanze, eines Insekts oder eines Pilzes sind darin enthalten. Auf den einzelnen Genen sind die Informationen über den Aufbau der verschiedenen Bausteine einer Zelle abgelegt. Ein Botenstoff übermittelt diesen Code an die „Baustofffabriken“ der Zellen, die auf dieser Basis Eiweißstoffe, beispielsweise Enzyme, herstellen. Die Enzyme wiederum steuern vielfältige Funktionen im Organismus.

Bestimmte Funktionen sind für das Überleben eines Organismus unverzichtbar. Wenn es gelingt, diese Funktionen und die Enzyme, die sie steuern, zu identifizieren, besitzt man einen potenziellen Ansatzpunkt für neue Wirkmechanismen im Pflanzenschutz, ein so genanntes Target (= Ziel, Wirkort) (nach Wollweber, 2000). Besonders attraktiv sind Targets, die nur in Schadorganismen vorkommen, nicht jedoch in Mensch und Tier. Beispielsweise liefert ein Enzym, das eine wichtige Funktion bei der Photosynthese ausübt, einen hoffnungsvollen Ansatz für die Suche nach neuen Herbiziden. Die Photosynthese findet nur im pflanzlichen Organismus statt. Gelingt es, mit einem Wirkstoff diesen Prozess zu stören, hat man einen Mechanismus gefunden, der für Säugetiere keine Bedeutung hat.

Die Suche nach neuen Wirkorten erfolgt nicht nur durch die Pflanzenschutzindustrie selbst. Die Hersteller kooperieren mit wissenschaftlichen Einrichtungen und biotechnischen Unternehmen, um möglichst viele Ansätze zu nutzen. Jedes Jahr wird eine Vielzahl bislang unbekannter Targets entdeckt, die Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Pflanzenschutzwirkstoffe bieten könnten. Dann setzt der nächste Forschungsschritt ein: der Abgleich mit den verschiedensten chemischen Ver-

bindungen, um unter ihnen die eine zu finden, die zum Target passt wie der Schlüssel zum Schloss und seine Funktion blockieren kann.

### **Vom „Hit“ zur neuen Leitsubstanz**

Heute ist es nicht mehr zwingend, dass für die Suche nach neuen Wirkstoffen die chemischen Substanzen real zur Verfügung stehen. Am Rechner können Molekülstrukturen entwickelt werden, die genau zum Target passen und für die Funktion des Schlüssels zum Schloss in Frage kommen. Virtuelles Screening nennt man diese Vorgehensweise. Der Vorteil: Das Moleküldesign erspart zunächst die aufwändige Synthese neuer Substanzen. Erst wenn man eine vielversprechende Struktur entdeckt hat, muss man sie auch tatsächlich herstellen.

Verbreiteter ist jedoch nach wie vor die Arbeit mit tatsächlich vorhandenen Substanzen. Die Moleküle stammen aus den Syntheselabors der Pflanzenschutzindustrie selbst oder aus denen anderer Geschäftsbereiche der Konzerne wie Pharma oder Kunststoff. Fast alle Unternehmen arbeiten auch mit speziellen Syntheselabors zusammen, von denen neue Substanzen zugekauft werden. Zudem werden Pflanzenschutz-Wirkstoffe, die bereits im Einsatz sind, auf neue Verwendungsmöglichkeiten getestet. Dadurch stehen heute Millionen verschiedenster Verbindungen zur Verfügung, die in gigantischen „Substanzbibliotheken“ aufbewahrt werden, neue kommen ständig hinzu. Um diese Bibliotheken sinnvoll und effektiv nutzen zu können, müssen umfangreiche Dateien mit den Beschreibungen der Stoffe und allen Erkenntnissen über ihre Eigenschaften und ihr Verhalten aufgebaut und verwaltet werden. Schließlich musste eine leistungsfähige Logistik entwickelt werden, um die einzelnen Stoffe vollautomatisch in die Läger einzusortieren, sie auf Abruf wieder aufzuspüren, zu konfektionieren, abzufüllen und in die Prüfinstitute zu transportieren.

Dort wird untersucht, ob ein Molekül das Potenzial besitzt, gegen Krankheiten, Schädlinge oder Unkräuter eingesetzt zu werden, ein Prozess, der als Screening (= Aussieben) bezeichnet wird, weil er die biologisch wirksamen von den unwirksamen Substanzen trennt. Was früher im Reagenzglas erfolgte, ist heute in aller Regel miniaturisiert und automatisiert. Im sogenannten Hochdurchsatz-Screening arbeiten die Forscher mit Mikrotiter-Platten, handtellergroßen Kunststoffplatten mit kleinen Vertiefungen, die gleichzeitig 384 verschiedene Prüfsubstanzen aufnehmen können. Von der einzelnen Substanz werden jeweils nur Mengen im Mikrogrammbereich benötigt. Für die Reagenzglas-Tests mussten noch Hunderte von Milligramm einer Substanz eingesetzt werden. Einige zehntausend Substan-

zen pro Tag können im Hochdurchsatz-Screening bearbeitet werden. Das Ultra-Hochdurchsatz-Screening, der nächste Technologiesprung, schafft bereits ein Mehrfaches davon.

Farbreaktionen zeigen, ob eine Substanz bei diesen „in-vitro-Tests“ mit dem zu prüfenden Target reagiert. Bei Treffern sprechen die Forscher von einem „Hit“. Jeder „Primär-Hit“ wird zunächst unter abgewandelten Bedingungen – beispielsweise durch Veränderung der Konzentration - überprüft und gilt erst als validiert, wenn er auch dann die gewünschte Wirkung zeigt. Syntheseroboter können anschließend Hunderte von Analogon dieses Moleküls herstellen, die am gleichen Target getestet werden. Dadurch lassen sich in kurzer Zeit die wirksamsten Verbindungen einer Substanzklasse herausfinden.

Auch der umgekehrte Weg wird beschritten: Zehntausende von Genen eines bestimmten Organismus werden auf einer kleinen Testplatte angeordnet. Dann setzt man die Gen-Reihe einer bestimmten chemischen Substanz aus und beobachtet, ob dieser Stoff Veränderungen in der Aktivität der Gene bewirkt, und ob er Reaktionen hervorruft, die eine Verwendung der Substanz als Pflanzenschutzmittel denkbar machen. (nach Evans, 2000)

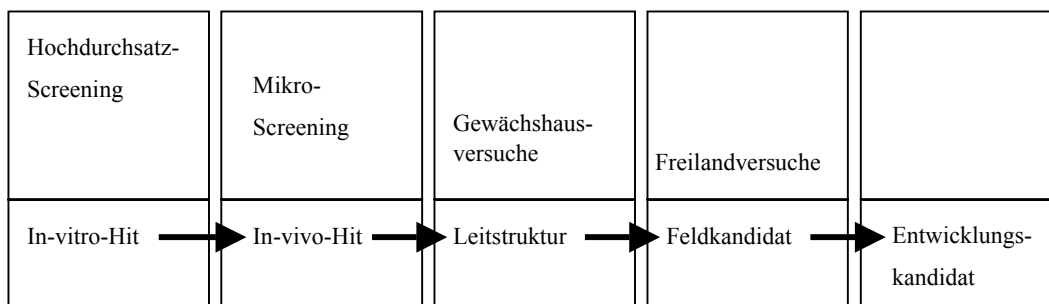
### **Entscheidend: Tests am lebenden Organismus**

Modernste Technik ersetzt nicht das biologische Screening. Erst bei der Prüfung im kompletten Organismus zeigt sich, ob eine Substanz auch im lebenden Objekt – „in-vivo“ - an den gewünschten Wirkort gelangt. Und ob sie den gewünschten Effekt auch dann entfaltet, wenn verschiedenste Gene und die von ihnen produzierten Enzyme in der Zelle zusammenspielen.

Das sogenannte Microscreening, beispielsweise die Prüfung an Zellkulturen, stellt einen ersten Schritt dazu dar. Durch die Miniaturisierung sparen die Forscher Platz und Zeit, und sie benötigen geringere Mengen der zu prüfenden Substanz, ein Kostenfaktor, der in dieser frühen Phase erheblich ins Gewicht fällt.

Hat sich der Proband auch beim Microscreening als „Hit“ erwiesen, erfolgen die Tests in Klimakammern und Gewächshäusern; auf verschiedenen Pflanzen oder anderen Zielorganismen wird die Durchschlagskraft geprüft und bewertet. Interessante neue Moleküle haben schließlich die Chance, als „Feldkandidaten“ in Freilandversuchen erprobt und in die Reihe der Kandidaten für eine Wirkstoff- und Produktentwicklung aufgenommen zu werden.

**Abb. 1: Kandidatenkür bei Pflanzenschutz-Wirkstoffen (Quelle: Bayer research)**



### Von Naturstoffen und „Multitalenten“

Große Erwartungen werden häufig mit der Naturstoffforschung verbunden – dem Aufspüren von Abwehrstoffen gegen Pilze oder Insekten, die von Natur aus von bestimmten Organismen gebildet werden. Tatsächlich ist die wichtige Substanzklasse der Strobilurine, die heute zur Bekämpfung von Pilzkrankheiten weit verbreitet sind, auf dieser Basis entdeckt worden. Es wäre aber ein Irrtum anzunehmen, dass der Entwicklungsprozess bei dieser Vorgehensweise schneller ablaufen oder per se umweltverträglichere oder weniger toxische Substanzen für den Pflanzenschutz hervorbringen würde. Auch die Wirkung von Naturstoffen basiert auf dem Zusammenspiel von Schlüssel und Schloss, auch hier muss ein Molekül die Funktion eines anderen hemmen oder verändern, um eine fungizide oder insektizide Wirkung zu erzielen. Und es ist ein steiniger Weg, in lebenden Organismen unter einer Vielzahl von Proteinen genau die Substanz zu isolieren, die für einen bestimmten Stoffwechselprozess zuständig ist bzw. ihre Gegenspieler, der diese Funktion blockiert.

Ehrgeizigstes Ziel der Wirkstoffforschung ist die Entdeckung völlig neuer Substanzklassen mit neuen Wirkmechanismen. Stehen viele Wirkmechanismen zur Verfügung, können sie kombiniert oder nacheinander gegen Schädlinge und Krankheiten eingesetzt werden. Damit lässt sich die Herausbildung von Resistenzen vermeiden, die sich bei der kurzen Generationenfolge der Schadorganismen rasch einstellen können, wenn ständig Produkte mit demselben Wirkmechanismus verwendet werden. Zum anderen liefert jede neue Leitstruktur die Vorlage für eine Vielzahl verschiedenster Wirkstoffe und Produkte.

Dieses hochgesteckte Ziel wird allerdings nur selten erreicht. Einmal, höchstens zweimal im Jahrzehnt hat man in der Vergangenheit einen völlig neuen Wirkmechanismus gefunden. Wie eng letztlich das verfügbare Spektrum an Wirkstoffklassen ist, zeigt ein Überblick über die aktuellen Marktanteile. Derzeit entfallen 75 Prozent des Marktwerts bei Herbiziden auf nur sechs Substanzklassen. Vergleichbar ist die Situation bei Fungiziden. Bei den Insektiziden sind es sogar nur zwei Substanzklassen, auf die sich drei Viertel des Marktes konzentrieren. (Wollweber, 2000)

Mit den bestehenden Substanzklassen zu experimentieren, die Klassen mit der besten biologischen Wirkung und dem besten toxikologischen Profil auszuwählen, die selektierten Wirkstoffe zu optimieren, neue Analoge zu testen, neue Anwendungsbereiche für bestehende Produkte herauszufinden oder neue Rezepturen für diese Produkte und clevere neue Wirkstoffkombinationen zu entwickeln macht deshalb einen erheblichen Teil der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten in den Unternehmen aus.

„Produktentwickler sind immer auch Spürnasen, die ständig ausprobieren, was vorhandene Substanzen an verborgenen Werten besitzen und wie man damit zusätzliche Wirkungen erreichen kann,“ sagt der Forschungschef eines Pflanzenschutzunternehmens. Er berichtet von einem Wirkstoff seines Hauses, der zunächst wegen seiner Eigenschaft überzeugte, Wachstumshormone zu blockieren, sich inzwischen aber als Multitalent erweist. Durch Zufall stellte man fest, dass die Substanz auch einen Ansatz zur Bekämpfung des Feuerbrands bieten könnte, einer verheerenden Bakterienkrankheit, die den Apfelanbau bedroht. Außerdem fand man heraus, dass der Wirkstoff die Beeren von Weintrauben verkleinert; damit verringert er die Gefahr von Pilzkrankheiten und verbessert gleichzeitig die Beerenqualität, da sich die Inhaltsstoffe „aufkonzentrieren“. Schließlich entdeckte man, dass er bei der Anwendung im Obstbau die Triebe verkürzt: das bedeutet weniger Baumschnitt, effektiveren Pflanzenschutz und bessere Besonnung, wodurch die Früchte schmackhafter werden. Der besondere Charme der Substanz: sie baut sich relativ rasch zu Kohlendioxid und Wasser ab, hinterlässt also praktisch keine Rückstände. (Marr, 2004)

### **Hohe Hürden für Kandidaten**

Hoffnungsvolle neue Substanzen müssen schon in einer sehr frühen Phase nicht nur ihre biologische Aktivität beweisen, sondern einer Vielzahl weiterer Fragen standhalten: Von ganz entscheidender Bedeutung sind die toxikologischen Eigen-

schaften eines Stoffes. Ist er giftig für Mensch und Tier, hat er krebserzeugende Wirkung, verändert er das Erbgut, beeinträchtigt er die Fruchtbarkeit oder schädigt er die Nachkommen? Zeigen sich konkrete Anhaltspunkte für solche Wirkungen, bedeutet dies das sofortige Aus für eine Substanz. Gleichzeitig werden erste Versuche zu den Umwelteigenschaften durchgeführt. Reichert sich der Stoff in der Nahrungskette oder im Boden an, in welche Abbauprodukte zerfällt er, hat er schädliche Wirkungen auf Fische oder Wasserflöhe?

Parallel dazu wird in verschiedenen Regionen der Welt geprüft, in welchen Kulturen und gegen welche Schadorganismen die neue Substanz eingesetzt werden könnte, in welcher Weise und wie effektiv sie wirkt, welche Konzentrationen erforderlich sind und ob sie so eingesetzt werden kann, dass sie bis zur Ernte der jeweiligen Kultur weitgehend abgebaut ist. Produktionstechnische Fragen müssen beantwortet werden: Welche Syntheseschritte sind notwendig, um das Molekül herzustellen? Geht es in zwei Schritten, oder braucht man acht oder zehn? Welche Vorprodukte sind auf dem Markt, und zu welchem Preis? Können vorhandene Produktionsanlagen genutzt oder müssen neue gebaut werden?

Das Marktpotenzial muss getestet werden. Wie passt der Wirkstoff in die Produktpalette des Unternehmens, füllt er dort eine Angebotslücke, droht er eingeführte eigene Produkte zu „kannibalisieren“? Was haben die Wettbewerber in diesem Anwendungsspektrum anzubieten? Und schließlich die sehr zentralen Fragen: Ist der Stoff patentfähig – denn nur dann können die Kosten für Forschung und Entwicklung wieder eingespielt werden –, und kann er entsprechende Umsätze generieren? Ein jährliches Geschäftsvolumen von 50 bis 100 Millionen Dollar weltweit sollte sich zumindest abzeichnen, damit eine Substanz über diese erste Phase hinaus eine Chance bekommt. Denn insgesamt werden rund 200 Mio Euro investiert sein, wenn die ersten Produkte mit diesem Wirkstoff den Markt erreichen (ECPA, 2003).

### **Das ideale Pflanzenschutzmittel und der Januskopf der Moleküle**

„Die schönste Nebenwirkung eines Pflanzenschutzmittels ist seine biologische Wirkung“, pflegte der frühere Kommunikationschef eines Pflanzenschutzunternehmens zu spötteln. Die biologische Wirkung, das ist der „Job“, für den das Produkt eigentlich entwickelt wird, seine Funktion als Herbizid, Fungizid oder Insektizid. Wünschenswert sind Produkte, die zuverlässig, schnell und ausreichend lange wirken, die gut verträglich sind für Nutzpflanzen, die „von innen heraus“ (systemisch) wirken und möglichst nur den speziellen Schädling treffen,

ohne schon nach kurzer Zeit Resistenzen auszulösen. Die Mittel sollen außerdem sicher und einfach anzuwenden und lange lagerfähig sein und mit möglichst niedrigen Aufwandmengen auskommen. Und sie sollen natürlich kostengünstig für den Landwirt, konkurrenzfähig und einträglich für den Hersteller sein.

**Tab. 1: Zielkonflikte bei der Entwicklung eines Pflanzenschutzmittels**

<b>Gewünschter Effekt</b>	<b>Eigenschaft</b>	<b>Unerwünschter Effekt</b>
Geringes Rückstandsrisiko für Boden, Wasser, Lebensmittel	Rascher Abbau	Keine Dauerwirkung Mehrfachanwendung nötig
Keine Versickerung ins Grundwasser	Anlagerung an Bodenteilchen	Langsamer Abbau Anreicherung im Boden
Rascher Abbau durch Mikroorganismen	Hohe Wasserlöslichkeit	Gefahr der Versickerung ins Grundwasser
Eignung als Resistenzbrecher	Neuer Wirkmechanismus	Höhere Forschungs- und Entwicklungskosten
Besserer Schutz für Nicht-Zielorganismen	Hohe spezifische Wirkung	Kleines Marktpotenzial

Längst wird von allen Pflanzenschutzmitteln jedoch weit mehr erwartet, als im Sinne des Herstellers und des Anwenders zu „funktionieren“. Zunächst rückte die Sicherheit für Mensch und Tier in den Vordergrund. Heute stehen die Umweltwirkungen im Fokus, die Auswirkungen eines Pflanzenschutzmittels auf Boden, Wasser und Luft und insbesondere auf die belebte Natur. Die Vielfalt der möglichen Fragestellungen gerade im letztgenannten Bereich lässt eine fast inflationäre Vermehrung entsprechender Anforderungen zu. Und die verschiedenen Anforderungsprofile lassen sich oft nur schwer zur Deckung bringen oder schließen sich sogar gegenseitig aus.

Es braucht besonderes Gespür, unter diesen Voraussetzungen die richtige Wahl unter den Kandidaten für eine Produktentwicklung zu treffen - und eine Portion Glück. Oftmals ist nicht absehbar, wohin die Pflanzenschutzpolitik steuert: ob zum Zeitpunkt der Produkteinführung, die erst in einem halben Jahrzehnt oder noch später erfolgen wird, die Versickerungsneigung eines Pflanzenschutz-Wirkstoffs schwerer wiegt als seine Anreicherung im Boden, oder ob die Rückstandsfreiheit höher bewertet wird als die Notwendigkeit, die Zahl der Anwendungen zu begrenzen.

### **Von der „Black Box“ zum gläsernen Wirkstoff**

Je früher es gelingt, weniger geeignete Kandidaten aus dem Rennen zu werfen, um so besser können die Forschungsmittel auf zukunftsfähige Substanzen konzentriert werden. Etwa drei Jahre vergehen vom ersten Screening eines Moleküls bis zur Entscheidung, ob daraus tatsächlich ein neues Pflanzenschutzmittel werden soll. Zu diesem Zeitpunkt sind 50- bis 70 000 andere Testkandidaten ausgeschieden. Jetzt stehen die Chancen 50 zu 50, dass der neue Wirkstoff die Marktreife schafft. Bis dahin werden mindestens weitere sieben Jahre ins Land gehen.

Während dieser Zeit laufen zwei Prozesse parallel: die intensiven Prüfungen des Wirkstoffs, um alle für dessen Zulassung durch die Behörden notwendigen Daten zu erarbeiten, und die nicht minder intensiven Arbeiten daran, ein marktfähiges Pflanzenschutzmittel zu entwickeln, seine Eigenschaften abzu prüfen und es ebenfalls zur Zulassung zu bringen (Mehr über die Zulassungsverfahren in den nachfolgenden Kapiteln). Alle Eigenschaften und Nebenwirkungen werden entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft ermittelt. In Labortests und Computersimulationen, in Gewächshäusern und Feldversuchen rund um den Globus wird untersucht, wie sich das künftige Pflanzenschutzmittel im pflanzlichen und tierischen Organismus verhält, in welche Stoffe es sich in der Pflanze und im Boden abbaut und welche Eigenschaften wiederum diese Stoffe besitzen. Das künftige Produkt wird auf den verschiedensten Böden und unter unterschiedlichen Witterungseinflüssen geprüft, sein Abbau unter Lichteinfluss und im Wasser, seine Verflüchtigung und die nachfolgende Deposition auf Böden, Pflanzen und Wasserflächen. In Fütterungsversuchen an Nutztieren wird eruiert, wie der Wirkstoff abgebaut wird und welche Rückstände in Fleisch und Milch zu erwarten sind.

Rückstandsversuche werden für jede einzelne Kultur durchgeführt, in der ein Produkt eingesetzt werden soll, und innerhalb der Kulturen auch für die unterschiedlichen Produktionsweisen: Rückstandswerte für Erdbeeren aus dem Freilandanbau können beispielsweise nicht verwendet werden, um auch die Zulassung für den Einsatz des Produkts im Unterglasanbau von Erdbeeren zu erhalten. Anwendung und Abbau des Wirkstoffs erfolgen unter unterschiedlichen Bedingungen, deshalb werden für jede Produktionsweise eigene Versuchsreihen durchgeführt.

Rückstände werden jedoch nicht nur in der Kultur gemessen, in der das Produkt direkt eingesetzt wird. Wenn erforderlich, wird auch bei den im nächsten Jahr angebauten Pflanzen ermittelt, ob aus Produktresten im Boden sich etwas in den

Früchten findet, die nachher in die menschliche Ernährung gehen.

Um mögliche Auswirkungen eines Mittels auf die menschliche Gesundheit zu ermitteln, finden über Jahre hinweg zahlreiche Versuche an den verschiedensten Tierarten statt: an Mäusen, Ratten und Hunden, an Kaninchen, auch an Hühnern, sofern es um die Wirkungen auf das Nervensystem geht, und – in seltenen Fällen – an anderen Tierarten werden die akute Giftigkeit und die Wirkungen erfasst, wenn die Substanz über längere Zeit in kleinen Dosierungen aufgenommen wird. In Mehrgenerationenversuchen wird ermittelt, wie sich ein Stoff auf die Fruchtbarkeit der Elterntiere und die Fruchtbarkeit der Nachkommen auswirkt und ob Veränderungen am Erbgut eintreten. Nicht nur der Wirkstoff selbst wird geprüft, sondern auch seine wichtigsten Abbauprodukte, die als Rückstände in Lebensmitteln oder Wasser auftauchen könnten. Derzeit werden Verfahren entwickelt, um mögliche Wirkungen auf das Hormonsystem und das Immunsystem zu erfassen.

### **Formulierung und Produktion**

Zwischen der Laborsynthese der Wirksubstanz und deren großtechnischer Herstellung liegt nicht nur die Entwicklung eines möglichst kostengünstigen und sicheren Produktionsverfahrens für Wirkstoff und Produkt. Für den Bau einer entsprechenden Anlage muss auch eine Konzession beantragt und erteilt werden. Drei bis vier Jahre sind dafür zu veranschlagen. Ein Wirkstoff kann jedoch nur in Ausnahmefällen als reine chemische Substanz eingesetzt werden – er muss in eine bestimmte Form gebracht werden, die transport- und lagerfähig und vom Anwender einfach und sicher zu handhaben ist. Das ist Aufgabe der „Formulierer“ im Unternehmen. Sie prüfen, ob das Produkt als Granulat, Suspension oder Emulsion auf den Markt kommt, ob es vielleicht sogar als Beize oder als Pillierung von Saatgut eingesetzt werden kann, ob Lösemittel gebraucht werden oder ob man darauf verzichten kann, und welche Formulierung für die einzelnen Feldkulturen optimal ist.

Am Ende dieses Prozesses bleibt keine der Fragen offen, die zum Schutz von Anwendern, Verbrauchern und der Umwelt an das Produkt und den Wirkstoff gestellt wurden. Die umfangreiche Dokumentation der zahlreichen Studien und Versuche und ihrer Ergebnisse geht an die Behörden, die für die Zulassung von Wirkstoff und fertigem Pflanzenschutzmittel zuständig sind. Sie füllt bis zu 70 pralle Aktenordner und wird die Wissenschaftler dort weitere ein bis zwei Jahre beschäftigen.

Abb. 2: Entwicklung eines Pflanzenschutzmittels (Quelle: IVA Jahresbericht 2002/2003)

Entwicklung eines Pflanzenschutzmittels												
Jahre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Mio. Euro
Wirkstoff	Synthese											66
Chemie		Kilolabor										
Formulierung			Entwicklung								Produktion*	
											Produktion*	
Forschung	Screening Labor/Gewächshaus											65
Biologie		Kleinparzellenversuche										
Entwicklung											Feldversuche (weltweit)	
Abbau und Rückstände												69
Toxikologie												
Öko-toxikologie												
Mio. Euro		102						98				200
Substanzen	140 000	→ 1										
* ohne Kosten für Produktionsanlagen												

Abgeschlossen ist die Entwicklung eines Pflanzenschutzmittels genau genommen nie. Ist ein neues Produkt eingeführt, werden die „Spürnasen“ unter den Produktentwicklern aktiv. Sie nutzen die praktischen Erfahrungen, um das Mittel und seine Anwendung zu optimieren, sie suchen nach zusätzlichen Einsatzmöglichkeiten neuen Wirkstoffkombinationen Und nach spätestens zehn Jahren muss eine neue Zulassung erfolgen. Dann sind in aller Regel zahlreiche neue Anforderungen der Behörden hinzugekommen, und die Unternehmen arbeiten kontinuierlich daran, termingerecht alle zusätzlichen Fragen beantworten zu können, die zum Schutz von Anwendern, Verbrauchern und Umwelt dann an das Pflanzenschutzmittel in seinen verschiedenen Anwendungsbereichen gestellt werden.