

Vom Reagenzglas auf den Acker

Die Entwicklung eines Pflanzenschutzmittels am Beispiel von Laudis*



*Zulassung in Deutschland wird erwartet.

Jahr für Jahr stellt Bayer CropScience der weltweiten Landwirtschaft zwei bis drei neue Wirkstoffe zur Verfügung. Eines der jüngsten Beispiele ist Tembotrione, der Wirkstoff des innovativen Maisherbizids Laudis®. Seine Entwicklungsgeschichte erzählt den Weg einer neuen Substanz vom Labor in den Markt. Die Bedürfnisse des Landwirts, seine Sicherheit sowie die von Verbraucher und Umwelt stehen dabei im Mittelpunkt der Forschung.

Kurt Fischer ist begeistert: „Das neue Laudis Plus ist top!“ Der österreichische Landwirt zählte im Vorjahr zu den ersten, die das neue Maisherbizid von Bayer CropScience in der Praxis testeten. Und zwar nicht nur in seinem eigenen Ackerbaubetrieb in Niederneukirchen, sondern auch auf einer weiteren Fläche von 600 Hektar. „Für den überbetrieblichen Einsatz stelle ich an ein Maisherbizid besondere Anforderungen. Eine rasche Regenfestigkeit ist Voraussetzung für hohe Schlagkraft“, betont er. Nicht nur in dieser Hinsicht war er von Laudis überzeugt. „Ein unbedingtes Muss ist für mich auch die gute Kulturverträglichkeit. Auch hier kann Laudis punkten“, nennt er einen weiteren Vorzug des innovativen Produkts. Karl



Die beiden österreichischen Landwirte Kurt Fischer (oben) und Karl Luger zählten zu den ersten, die das neue Maisherbizid Laudis einsetzten. Auf Antrieb lernten sie die Vorzüge des Produkts zu schätzen.



Luger, ein weiterer Landwirt aus Österreich schildert seine Erfahrungen kurz und knapp: „Es gibt für mich zur Zeit nichts Besseres“.

Das sind keine Einzelfälle. Auf ungezählten Maisfeldern in Österreich und im benachbarten Ungarn hat sich Laudis im ersten Jahr der Markteinführung bewährt. „Die Praxis hat genau das bestätigt, was wir zuvor in sechs Versuchsjahren an Erfahrungen gesammelt haben. Landwirte, die Laudis 2007 eingesetzt hatten, gaben uns sehr positive Rückmeldungen, sowohl hinsichtlich Wirkstärke und -geschwindigkeit als auch in Bezug auf die Kulturverträglichkeit“, fasst Karl Neubauer, Leiter Entwicklung von Bayer CropScience Österreich die Erfahrungen seiner Landsleute

zusammen. Inzwischen haben Laudis und weitere Produkte mit dem neuen Wirkstoff Tembotrione die Grenzen Europas überschritten. Auch Maisfarmer in den USA, Brasilien und anderen Ländern setzen seit kurzem auf das Herbizid, das sich durch die Kombination von Wirkstärke und Verträglichkeit auszeichnet.

Neuen Wirkmechanismen auf der Spur

Einer, der den weltumspannenden Erfolg von Laudis und Co. genau beobachtet, ist Dr. Andreas van Almsick. Der Chemiker ist der Erfinder des Wirkstoffs Tembotrione. „Für einen Forscher ist es immer ein besonderes Erlebnis, wenn eine neue Sub-

stanz alle Hürden der Entwicklung nimmt und schließlich auch in der Praxis überzeugt“, erklärt er. Denn der Weg vom Reagenzglas auf den Acker ist lang und steinig. Das weiß nicht nur van Almsick aus Erfahrung.

Mehrere hundert Chemiker und Laboranten sind in den Labors von Bayer CropScience unermüdlich auf der Suche nach innovativen Wirkstoffen für Pflanzenschutzmittel. Denn der Bedarf an neuen Herbiziden, Insektiziden und Fungiziden ist hoch. Zum einen, weil Unkräuter, Schadinsekten und -pilze in rasantem Tempo Resistenzen gegen bekannte Produkte entwickeln. Zudem fühlen sich die Pflanzenschutzforscher von Bayer CropScience ihrer Verantwortung verpflichtet, das Sicherheits-



Dr. Andreas van Almsick ist der Erfinder des Wirkstoffs Tembotrione. Seine Assistentin Kerstin Ulrich synthetisierte den Wirkstoff.

profil der Produkte mit dem Bayer-Kreuz kontinuierlich zu verbessern. Ziel ist es, Wirkstoffe zu entwickeln, die nicht nur durch ihre Wirkstärke überzeugen, sondern die auch weder den Landwirt, noch den Verbraucher, noch die Umwelt gefährden.

Um diese Aufgabe zu erfüllen, synthetisieren die Forscher von Bayer CropScience Jahr für Jahr tausende neuer Verbindungen. Die einen suchen nach absoluten Neuheiten, also vor allem nach neuen Wirkmechanismen. Andere durchforsten bekannte Wirkstoffklassen nach unentdeckten Potenzialen. Dazu zählt auch van Almsick. Als Leiter der Forschungsgruppe Diketoaryle ist er auf bestimmte Herbizidwirkstoffe spezialisiert. Die Wissenschaft nennt sie HPPD-Hemmer, dem Landwirt sind sie auf Grund ihrer bleichenden Wirkung als „Bleacher“ bekannt.

Wirkstoffsuche und -optimierung

Das grundlegende Wirkprinzip ist bei allen Herbiziden dieser Klasse gleich: Sie hemmen ein bestimmtes Enzym in den Blättern der Pflanze. Diese Blockade verhindert die Bildung von Karotinoiden. Damit bricht der UV-Schutzschild in den Blättern zusammen. Die UV-Strahlen können ungehindert zu den Chloroplasten durchdringen, den grünen Blattfarbstoff zerstören und damit die Photosynthese unterbinden. Der Effekt: Das Unkraut stirbt ab.

„Doch die bis 1997 bekannten ‚Bleacher‘ hatten Grenzen“, so van Almsick. In jenem Jahr fand der Forscher erste Hinweise darauf, dass vor allem die Substanzklasse der Triketone ein weit höheres Potenzial haben könnte als bis dahin angenommen.

„Wir vermuteten, dass es gelingen könnte, neben breitblättrigen Unkräutern auch hartnäckige Ungräser wie Borsten- und Hühnerhirse erfolgreich zu bekämpfen“, berichtet der Erfinder. Anlass genug, um sich die Grundstruktur noch einmal vorzunehmen. Ziel war es, durch gezielte Molekülveränderungen die Eigenschaften der Substanz dahingehend zu verbessern, dass sie bei möglichst geringer Aufwandmenge von möglichst vielen Unkräutern und Ungräsern möglichst gut und schnell aufgenommen wird und dort im Blattgewebe zur Wirkung kommen kann.

Mehrere Laborteams zogen an einem Strang, jedes Team synthetisierte jährlich bis zu 400 Verbindungen. Und sie hatten Glück: Bereits nach einem Jahr hielten die Forscher die Substanz in Händen, die heute als Tembotrione Karriere macht.

Das ahnten van Almsick und seine Mitarbeiter zu dieser Zeit jedoch noch nicht. Die Substanz hieß damals AE 0172747, von den Forschern kurz 747 genannt, und kam zunächst gemeinsam mit einigen weiteren aussichtsreichen Verbindungen in die engere Wahl. Allen gemeinsam war: Sie hatten sich in ersten Tests in den Gewächs-



Der Wirkstoff Tembotrione gehört zur Gruppe der HPPD-Hemmer. bleichenden Wirkung als „Bleacher“ bekannt.

häusern von Bayer CropScience im Industriepark Frankfurt-Hoechst an einer für den Maisanbau relevanten Auswahl von Gräsern und breitblättrigen Unkräutern als hoffnungsvolle Kandidaten bewährt.

Gewächshaustests bestanden

Die Antwort auf die Frage: ‚Wirkt die Substanz und wirkt sie auch besser als der bisher bekannte HPPD-Standard?‘ lautete ‚Ja‘. Dies ist in der modernen Pflanzenschutzforschung zwar ein entscheidender, letztlich jedoch nur ein erster kleiner



Vereinfachte schematische Darstellung eines sehr komplexen



Dem Landwirt sind sie auf Grund ihrer



Dr. Erwin Hacker leitete die Feldversuche mit dem neuen Herbizid Laudis.

Schritt. „Von großer Bedeutung ist es dann, zu erfahren, ob auch die Kulturpflanzen selbst beeinträchtigt werden und wenn ja, was wir dagegen tun können“, nennt van Almsick eine weitere Aufgabenstellung.

Für diesen Fall haben die Herbizidforscher von Bayer CropScience einen starken Trumpf in der Hand – die „Safener“. Diese Stoffe besitzen das Potenzial, Kulturpflanzen sozusagen gegen das Herbizid zu immunisieren. Bei der Entwicklung von Tembotrione gingen die Forscher keine Risiken ein und setzten schon sehr früh auf die Safener-Technologie. Diese Substanzen

versetzen die Kulturpflanze in die Lage, den Wirkstoff abzubauen und dadurch die schützende Karotinschicht zu erhalten.

Dass dies gelingt, bewiesen bereits die ersten Versuche im Gewächshaus. Inzwischen hatte die Biologie um Dr. Hermann Bieringer die Federführung übernommen, um weitere vielfältige Fragestellungen zu beantworten. Wirkt die neue Substanz mindestens genauso gut wie das gegenwärtige Standardprodukt? Wie schnell ist die Wirkung? Werden möglichst viele und vor allem auch die hartnäckigsten Gegner der Kulturpflanzen erfasst? Dies und mehr

galt es auch für die Substanz 747 und ihre Verwandten zu klären. In den Gewächshausversuchen trennt sich die Spreu vom Weizen. Denn dort fällt die Entscheidung, welche der Kandidaten den Sprung ins Freiland schaffen. Eine Hürde, die Nummer 747 damals nur als eine von 15 weiteren Feldkandidaten bewältigte und nicht einmal unbedingt als die von Anfang an beste. Der Biologe Dr. Hansjörg Krähmer und spätere Vorprojektleiter ahnte den Grund: „Im Gewächshaus ist es nicht so hell wie in der freien Natur. Und HPPD-Hemmer brauchen viel Licht.“

Die Entwicklung eines Pflanzenschutzmittels

Jahre		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Mio €
Chemie	Forschung	Wirkstoff-Synthese	Kilolabor										66
	Entwicklung			Verfahrensentwicklung									
	Formulierung		Entwicklung			Verpackungsentwicklung				Produktion*			
Biologie	Forschung	Screening (UHTBS) Labor / Gewächshaus											65
	Entwicklung		Kleinparzellen- und Feldversuche (weltweit)										
Sicherheit/Umwelt	Abbau und Rückstände		Pflanze, Tier, Wasser, Luft										69
	Toxikologie		akute u. chronische Toxizität, Kanzerogenität, Mutagenität, Teratogenität, Reproduktion										
	Ökotoxikologie			Algen, Daphnien, Fische, Vögel, Bienen, Mikroorganismen, Nützlinge, Nicht-Ziel-Organismen									
Substanzen		> 100.000							1	*ohne Kosten für Produktionsanlagen			200

und miteinander vernetzten Prozesses. Die Steuerung aller Schritte erfolgt durch ein effektives Projektmanagement.



In Feldversuchen – in der rauen Wirklichkeit – muss jeder neue Wirkstoff zeigen, ob er hält, was er verspricht. Und bei Bayer CropScience sind die Bedingungen hart: Schließlich sollen Landwirte in aller Welt die späteren Produkte zu schätzen wissen. Deshalb werden neue Substanzen von Anfang an unter unterschiedlichsten Bedingungen getestet – in der nördlichen Hemisphäre ebenso wie im Süden. Auf verschiedenen Böden, unter diversen klimatischen Verhältnissen. Herbizide müssen sich im natürlichen Spektrum bewähren, zudem sind die Unkräuter im Freiland robuster.

Nagelprobe Feldversuch

In den Feldversuchen unter Leitung von Dr. Erwin Hacker gewann die Substanz 747 schnell an Boden. Nur eine Substanz war ihr an Wirkstärke voraus. „Doch bei dieser Verbindung gelang es uns nicht, den Mais hundertprozentig zu schützen“, berichtet van Almsick. Anders bei 747. „In Kombination mit dem von uns gewählten Safener Isoxadifen konnten wir eine bis dahin unerreichte Kulturpflanzenverträglichkeit erzielen“, fasst er das beeindruckende Ergebnis zusammen. Und zwar in allen Maissorten. Auch dies ist eine wichtige Erkenntnis für die spätere Anwendung in der Praxis. Denn jeder Landwirt weiß es zu schätzen, wenn er für verschiedene Sorten auf ein und dasselbe Produkt zurückgreifen kann. Zudem zeigten die Daten, dass der Wirkstoff 747 ein ungewöhnlich breites Spektrum von Unkräutern und -gräsern – von der Ackerdistel über den Flohknöterich und die Hühnerhirse bis hin zum Zweizahn – erfolgreich bekämpfen kann.

Wirkstärke und -breite hatte die Substanz damit ebenso bewiesen wie die gute Kulturpflanzenverträglichkeit. Aber ist sie auch sicher für den Anwender, ungefährlich für den Verbraucher, wie verhält sie sich in der Umwelt? Welche Formulierung ist die beste und wie können wir den Wirkstoff produzieren? Bereits in der frühen Forschungsphase finden diese Fragestellungen erste Berücksichtigung.

Umfangreiche Fragestellungen

Wirkstärke und -breite hatte die Substanz damit ebenso bewiesen wie die gute Kulturpflanzenverträglichkeit. Aber ist sie auch sicher für den Anwender, ungefährlich für den Verbraucher, wie verhält sie sich in der Umwelt? Welche Formulierung ist die beste und wie können wir den Wirkstoff produzieren? Bereits in der frühen Forschungsphase finden diese Fragestellungen erste Berücksichtigung.





Mit dem Start der weltweiten Entwicklung jedes neuen Pflanzenschutzmittels stehen sie im Vordergrund. Die Substanz 747 erreichte diesen wichtigen Meilenstein zwei Jahre nach der Erstsynthese und meisterte in den folgenden Jahren weitere Hürden mit Bravour. So entwickelten die Formuliertechner des Unternehmens eine Anwendungsform, die Landwirte in der Praxis zu schätzen wissen: Das Herbizid erreicht so schnell seinen Zielort in der Pflanze, dass es bereits eine Stunde nach der Anwendung regenfest ist. Während der Entwicklungszeit wird auch der Wirkstoffname festgelegt. 2006 wurde aus der Nummer 747 der Entwicklungskandidat Tembotrione.

Im Zentrum hunderter Studien und tausender weltweiter Feldversuche standen jedoch die Fragen nach der Sicherheit und Verträglichkeit des neuen Herbizids. „Dies müssen und wollen wir klären, bevor wir ein viel versprechendes Produkt auf den Markt bringen“, erklärt Dr. Thomas Wegmann, als Projektleiter verantwortlich für die weltweite Entwicklung von Tembotrione. „Für uns ist es selbstverständlich, dass wir die strengen gesetzlichen Anforderungen an die Sicherheit und Umweltverträglichkeit an Pflanzenschutzmittel erfüllen“, ergänzt er. Und zwar nicht nur, weil es für die Marktzulassung unabdingbar ist. „Das Unternehmen Bayer CropScience steht wie der gesamte Bayer-Konzern zu seiner Verantwortung für Mensch und Umwelt“, unterstreicht der Chemiker Wegmann. „Pflanzenschutzmittel zählen neben Arzneimitteln zu den am besten untersuchten Produkten in Bezug auf Wirkung, Sicherheit und Umweltverhalten.“

Sicherheit für Mensch und Umwelt

Auch dies zeigt die Entwicklung von Tembotrione. In mehr als drei Jahren untersuchten Experten von Bayer CropScience intensiv, wie sich der Wirkstoff in Pflanzen, in Tieren, im Boden, im Wasser und in der Luft verhält. Dank ausgefeilter Methoden ist die moderne Wissenschaft in der Lage, den Weg des Wirkstoffs zu verfolgen. Selbst geringste Spuren von möglichen Rückständen werden nachverfolgt und identifiziert. Diese Untersuchungen

berücksichtigen jedoch nicht nur den eigentlichen Wirkstoff. Da dieser um- und abgebaut wird, werden auch die Stoffwechselzwischenprodukte untersucht. „Im Idealfall baut jeder Wirkstoff am Ende zu Kohlendioxid und Wasser ab“, nennt Wegmann das Ziel aller Pflanzenschutzforscher. Weit über 1.000 Studien dokumentieren die Verträglichkeit und Sicherheit der Verbindung.

„Unsere empfohlenen Applikationen beruhen auf diesen Studien. Landwirte, die unseren Empfehlungen folgen, sind auf der sicheren Seite“, betont Wegmann. Bei Laudis sind sie es ohnehin. Denn in der Maispflanze ist schon einige Stunden nach der Anwendung kein Wirkstoff mehr zu finden – und bis zur Maisernte werden noch Monate vergehen. „Basierend auf Toxikologiestudien und mittels extrem konservativer Risikobetrachtungen und Modellrechnungen können wir bei sachgemäßer Anwendung die Unbedenklichkeit der Substanz für den Landwirt sowie die Sicherheit für den Verbraucher gewährleisten“, erklärt der Projektleiter. „In allen Szenarien werden zusätzlich hohe Sicherheitsfaktoren eingearbeitet, um jedes Risiko auszuschließen“, unterstreicht er.

Auch in Sachen Umweltverträglichkeit können Landwirte und Verbraucher dem Laudis-Wirkstoff Tembotrione vertrauen. „Unsere Studien haben gezeigt, dass Nützlinge geschont werden, dass der Wirkstoff nicht ins Grundwasser gelangt und dass er nicht im Boden verbleibt oder sich dort anreichert“, fasst er zusammen. Letzteres ist auch aus wirtschaftlichen Gründen wichtig. Denn der Landwirt möchte nach der Anwendung von Laudis sicher sein, dass seine Folgekulturen ungehindert wachsen. ■

Iris Freundorfer



Um eine höchstmögliche Produktsicherheit und Umweltverträglichkeit zu gewährleisten, erforschen die Wissenschaftler das Verhalten der Produkte in Boden, Wasser und Luft sowie in Pflanzen und im Tier.