

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Zielstellung	8
3	Material und Methodik	9
4	Zur Entwicklung von Steroidarzneimitteln	13
4.1	Die Entdeckung der hormonellen Wirkung	13
4.1.1	Die Organtherapie	13
4.1.2	Die Hormontherapie	15
4.1.3	Die Entdeckung der Steroidhormonrezeptoren	16
4.2	Adolf Windaus	17
4.2.1	Cholesterin und Gallensäuren	17
4.2.2	Ergosterol und Vitamin D ₂	18
4.3	Steroidforschung bei der Schering AG	18
4.3.1	Vom Ovarextrakt zum Progynon	18
4.3.2	Zusammenarbeit mit Adolf Butenandt	20
4.3.3	Walter Hohlweg entdeckt den Regelkreis der Sexualhormone	23
4.3.4	Ethinylierung am C-17	25
4.3.5	Ausgangssubstanzen für Steroidwirkstoffe	26
4.3.6	Neue Steroid-Arzneimittel ab 1949	28
4.3.7	Wegbereiter für Progestine und Kontrazeptiva	29
4.3.8	Das Hauptwerk Adlershof	32
4.4	Schering Corporation	34
4.4.1	Erschließung des Absatzmarktes USA	34
4.4.2	Wissenstransfer durch Vertreibung und Emigration	35
4.4.3	Prednisolon und Betamethason	37
4.5	Die Firma Organon in den Niederlanden	38
4.5.1	Insulin und Estron mit Ernst Laqueur	38
4.5.2	Testosteron aus Stierhoden	41
4.5.3	Exkurs: Testosteron in der Frauenheilkunde	44
4.5.4	Cortison – Organon gemeinsam mit Tadeus Reichstein	45
4.5.5	Das Steroid-Kartell	48
4.5.6	Die Besatzungszeit von 1940 bis 1945	49
4.5.7	Eigene Rohstoffbasis	51
4.5.8	Eigene Wirkstoffe	51
4.6	CIBA in Basel	52
4.7	Merck & Co. (MSD)	53
4.7.1	Technische Cortison-Synthese bei Merck & Co.	53
4.7.2	Exkurs: Etymologie Cortison	56

4.7.3 Die künstlichen Corticosteroide	57
4.8 Syntex in Mexiko	59
4.8.1 Diosgenin als Lösung des Rohstoffproblems	59
4.8.2 Herstellung von Cortison aus Diosgenin	60
4.8.3 Norethisteron	61
4.8.4 Chlormadinonacetat	62
4.8.5 Infrarotspektroskopie	63
4.9 G. D. Searle & Co	65
4.9.1 Enovid® – Norethinodrel und Mestranol	65
4.9.2 Nilevar®	66
4.9.3 Spironolacton	66
4.9.4 Die Pincus-Pille	66
4.10 Wyeth Laboratories	68
4.11 E. Merck in Darmstadt	68
4.11.1 Gelbkörperhormone für Ludwig Haberlandt	68
4.11.2 Schlüsselprodukte	69
4.11.3 Chlormadinonacetat	70
4.11.4 Emdabol®	71
4.12 Diskussion	71
5 Rahmenbedingungen für die Entwicklung des VEB Jenapharm bis 1970	81
5.1 Zur allgemeinen politischen Entwicklung	81
5.1.1 Die Werke Schott und Zeiss unter amerikanischer Kontrolle	82
5.1.2 Die Werke Schott und Zeiss unter sowjetischer Kontrolle	83
5.1.3 Vom VVB Pharma zum VVB Pharmazeutische Industrie	86
5.1.4 Exkurs: Der 17. Juni 1953 im VEB Jenapharm	89
5.2 Zur wissenschaftspolitischen Entwicklung	91
5.2.1 Der Forschungsrat der DDR	91
5.2.2 Das Chemieprogramm von 1958 bis 1965	95
5.2.3 Der betriebliche Perspektivplan von 1960 bis 1965	99
5.2.4 Die Forschungsgemeinschaft Steroide	101
5.2.5 Die Arbeitsgruppe Steroid-Hormone	103
5.2.6 Der Plan Neue Technik	104
5.2.7 Die Ärztekommision beim Politbüro der SED	105
5.2.8 Die Disziplinierung der Wissenschaft	106
5.3 Zur wirtschaftspolitischen Entwicklung	108
5.3.1 Zur Entwicklung des innerdeutschen Handels	108
5.3.2 Die <i>Aktion Störfreimachung</i> bei Steroidarzneimitteln	108
5.3.3 Der Verteidigungsfall – Plan Sonderregime der Arbeit	116
5.3.4 Die Rentabilität der Steroidarzneimittel	116

XI

5.3.5 Das Neue Ökonomische System (NÖS) ab 1963	120
5.3.6 Die Industriepreisreform 1964	121
5.3.7 Zur Devisenrentabilität	123
5.4 Rechtliche Rahmenbedingungen	126
5.4.1 Die Patentgesetzgebung	126
5.4.2 Die Arzneimittelgesetze 1947/48	128
5.4.3 Das Arzneimittelgesetz von 1964	132
5.4.4 Der Nachtrag 1954 zum DAB 6 und das DAB 7-DDR	133
5.4.5 Internationale Arzneibücher	135
5.4.6 Der Zentrale Gutachterausschuss für Arzneimittelverkehr	135
5.4.7 Institut für Arzneimittelprüfung (IfAp)	136
5.5 VVB Pharmazeutische Industrie	137
5.5.1 Planungsebene VEB Jenapharm ab 1958	137
5.5.2 Die Planungsebene VVB Pharmazeutische Industrie	138
5.5.3 Die Wissenschaftlich Technischen Zentren (WTZ)	138
5.5.4 Die Zentralkonfektionierung	140
5.5.5 Steroidproduktion im RGW	142
5.5.6 Die Wortbildmarke GERMED	144
5.6 Diskussion	145
6 Zur Entwicklung des VEB Jenapharm / IMET	149
6.1 Das Betriebsarchiv des VEB Jenapharm	149
6.1.1 Die Überlieferung	149
6.1.2 Archivgesetzliche Regelungen in der DDR	149
6.1.3 Verschlussachen-Archive (VS-Archive)	151
6.1.4 Das Provisorium Betriebsarchiv im VEB Jenapharm	151
6.1.5 Das gescheiterte Endarchiv des VEB Jenapharm	153
6.1.6 Die Überführung in das Staatsarchiv Rudolstadt	156
6.1.7 Der Bestand im Thüringischen Staatsarchiv Rudolstadt	156
6.2 Zur Vorgeschichte des VEB Jenapharm	157
6.2.1 Das Bakteriologische Laboratorium 1938–1944	157
6.2.2 Das Institut für Mikrobiologie 1944/45	158
6.2.3 Das Institut für Mikrobiologie unter amerikanischer Besatzung	159
6.2.4 Das Institut für Mikrobiologie unter sowjetischer Besatzung	160
6.2.5 Errichtung der Penicillin-Großproduktion im Bau 23	163
6.2.6 Das Warenzeichen <i>Jenapharm</i>	165
6.3 Das IMET	166
6.3.1 Das BCG-Institut	166
6.3.2 Das Institut für Mikrobiologie und experimentelle Medizin (IMET) 1950–1955	167

XII

6.3.3 Das Institut für Mikrobiologie und experimentelle Medizin (IMET) 1956–1966 als Einrichtung der Akademie	169
6.3.4 Der Bereich Steroidforschung des IMET	174
6.4 Der VEB Jenapharm von 1950 bis 1960	176
6.4.1 Die Ausgründung des VEB Jenapharm	176
6.4.2 Der Betriebsteil Mühlenstraße	177
6.4.3 Die Chemischen Fabriken Kahla und Lobeda	178
6.4.4 Die Produktionsstätte Erfurt	178
6.4.5 Übernahme des VEB Saaleck Naumburg	179
6.4.6 Das Sortiment	180
6.4.7 Der VEB Jenapharm als Leitbetrieb für Steroidhormone	181
6.5 Der VEB Jenapharm 1960 bis 1967	181
6.5.1 Einstellung der Penicillinproduktion	181
6.5.2 Die Zersplitterung des Sortiments	182
6.5.3 Fehlende Räume, Anlagen und Arbeitskräfte	183
6.5.4 Fehlende Forschungskapazitäten	184
6.5.5 Die neue Mehrzweck-Fermentationsanlage	186
6.5.6 Rentabilität der Steroidproduktion	188
6.6 Planung einer Steroidgroßanlage	192
6.6.1 Der Partner VEB Chemische Werke Berlin-Grünau	192
6.6.2 Die geplante Großanlage für Steroide	193
6.6.3 Das Werk Neubrandenburg	195
6.7 Organisation der Steroidforschung bis 1967	196
6.7.1 Die wissenschaftliche Steroidabteilung	196
6.7.2 Die überörtliche Forschungsgemeinschaft Steroide	199
6.7.3 Innerbetriebliche „Sozialistische Arbeitsgemeinschaften“	201
6.7.4 Themengemeinschaften der Steroidabteilung	201
6.8 Diskussion	203
7 Chemische Steroidforschung in Jena 1950–1967	207
7.1 Vorgeschichte	207
7.1.1 Arzneistoffsynthesen am Chemischen Institut der Universität Jena	207
7.1.2 Vom Ergosterol zum Vitamin D ₂	209
7.1.3 Dekristol® und Vitamin-D-Stoß	211
7.2 Von der Schweinegalle zu den Hormonen	213
7.2.1 Bekannte Steroid-Partialsynthesen bis 1952	213
7.2.2 Das Schweinegalle-Verfahren	214
7.2.3 Diolon Synthese	222
7.2.4 Triolon Synthese	224
7.2.5 Beschaffung von Schweinegallen	226

XIII

7.2.6 Steigerung der Ausbeuten von Hyoster	233
7.2.7 Nebengallensäure	237
7.2.8 Die Nutzung von Hyoster wird eingestellt	238
7.3 Cortexonacetat	239
7.3.1 Herstellung von Cortexonacetat über Enolisierung	239
7.3.2 Herstellung Cortexonacetat über Claisen-Kondensation	239
7.4 Progesteronderivate	240
7.4.1 Progesteron	240
7.4.2 6-Methyl-progesteron aus Diolon	241
7.4.3 Progesteronester	242
7.5 Oral wirksame Gestagene	243
7.5.1 Vorgeschichte	243
7.5.2 17 α -Acetoxyprogesteron	244
7.5.3 Chlormadinonacetat	245
7.6 Corticosteroide	250
7.6.1 Anfänge	251
7.6.2 Mikrobiologische Umsetzungen	252
7.6.3 Cortison und Prednison	256
7.6.4 Prednisolon	260
7.6.5 Ein innovatives Verfahren zur Papierchromatografie	263
7.6.6 Das Scheitern der Prednisolonproduktion	264
7.7 Neue Steroide	265
7.7.1 Methyltestosteron	266
7.7.2 Metandienon	267
7.7.3 Clostebolacetat (Turinabol®)	268
7.7.4 Clostebol-p-chlorphenoxyacetat	272
7.7.5 Chlordehydromethyltestosteron (Oral-Turinabol®)	274
7.7.6 Nandrolonderivate	277
7.7.7 Chloroxydienon	278
7.7.8 Nandrolon	285
7.7.9 Antiandrogene Verbindungen	287
7.7.10 Anabolika gegen Altersbeschwerden	287
7.8 Naturstoffe als Ausgangsstoffe	289
7.8.1 Diosgenin aus Submerskulturen	289
7.8.2 Solanum-Alkaloide	291
7.8.3 Sitosterol aus Holz	296
7.8.4 Cholesterol aus Rückenmark	298
7.8.5 Stigmasterol aus Zuckerrohrwachs	303
7.8.6 Die ungelöste Rohstofffrage	304
7.8.7 Die Wirtschaftlichkeit im internationalen Vergleich	307

7.9	Die Entwicklung der Totalsynthese	309
7.9.1	Vorgeschichte	309
7.9.2	Vorbereitung	312
7.9.3	Die Torgov-Synthese	317
7.9.4	Erste praktische Arbeiten	318
7.9.5	Die Synthese des D-Ringes	319
7.9.6	Neue Konzepte der Racemattrennung	320
7.9.7	Eine neue asymmetrische Synthese	321
7.9.8	Mikrobiologische Umsetzungen von 19-Norsteroiden	321
7.9.9	Umwandlung der Zwischenprodukte	322
7.9.10	Die Nutzung des Schlüsselproduktes	322
7.9.11	Das Projekt Schwarzheide	324
7.9.12	Prognose der Totalsynthese	326
7.9.13	Die Wirtschaftlichkeit der Totalsynthese	328
7.10	Diskussion	333
8	Forschung zur Galenik der Steroide	339
8.1	Allgemeine Entwicklung	339
8.1.1	Anfang im VEB Jenapharm	339
8.1.2	Die Unterabteilung Präparateentwicklung von 1957 bis 1961	339
8.1.3	Die Abteilung Galenische Entwicklung von 1961 bis 1967	342
8.2	Galenische Steroidforschung	346
8.2.1	Steroidhormone als Pharmaka	346
8.2.2	Farbsteroid zur Analytik	346
8.2.3	Biopharmazie	348
8.3	Arzneiformen	349
8.3.1	Einfache ölige Lösungen	349
8.3.2	Kristallsuspensionen	350
8.3.3	Hoch dosierte ölige Lösungen	351
8.3.4	Salben	354
8.3.5	Prednisolon-Augensalben	355
8.3.6	Die „Hormon-Tablette“	361
8.3.7	Weitere Fertigarzneimittel	363
8.3.8	Exkurs: Prednisolon-Salbe beim Grubenunglück von Zwickau	365
8.4	Diskussion	366
9	Die Wunschkindpille	369
9.1	Geburtenkontrolle in der DDR	369
9.2	Chlormadinonacetat im VEB Jenapharm	373
9.3	Ovosiston®	378
9.3.1	Ovosiston® Tabletten 3 mg / 0,1 mg	378
9.3.2	Ovosiston® Dragees 2 mg / 0,08 mg	380

9.3.3	Ovosiston® ist sicher	381
9.3.4	Ovosiston® „neu“ wird nicht produziert	382
9.4	Chlormadinonacetat-Präparate vom VEB Jenapharm	382
9.4.1	Chlormadinon-Tabletten	382
9.4.2	Die Minipille Chlormadinon 0,5	382
9.4.3	Syngynon® oral	383
9.5	Chlormadinonacetat der E. Merck AG	384
9.5.1	Derivate des natürlichen Progesterons	384
9.5.2	Langzeitversuche in den USA	388
9.5.3	Vertriebseinstellung	389
9.5.4	Berichterstattung in den Medien	391
9.5.5	Chlormadinonacetat wird endgültig eingestellt	391
9.6	Diskussion	392
10	Ergobiografien zweier Forscher	395
10.1	Alfred Schubert (1915–2000)	395
10.2	Reinhard Hüttenrauch (1929–1991)	397
10.3	Diskussion	404
11	Gesamtdiskussion	407
12	Zusammenfassung	421
13	Verzeichnisse	425
13.1	Abkürzungsverzeichnis	425
13.2	Glossar	426
13.3	Abbildungsverzeichnis	428
13.4	Tabellenverzeichnis	428
13.5	Quellen- und Literaturverzeichnis	430
13.5.1	Siglenverzeichnis	430
13.5.2	Ungedruckte Quellen	433
13.5.3	Patente	442
13.5.4	Gedruckte Quellen und Literatur	444
13.5.5	Verzeichnis der Personen	469