

Achema 2009 Trendbericht Pharmamarkt

Validierung bremst Innovation

- **Hohes Wachstum unter geänderten Rahmenbedingungen**
- **Biopharmazie ist Zukunftsmarkt**
- **Hochaktive Wirkstoffe fordern intelligenten Personen- und Produktschutz**

Ungeachtet der wirtschaftlichen Turbulenzen ist die Pharmabranche nach wie vor ein klarer Wachstumsmarkt. Gründe gibt es zuhauf: Die zunehmende Alterung der Bevölkerung in den westlichen Industriestaaten, aber auch aufsteigende Märkte wie China erhöhen weiter den Medikamentenbedarf. So werden sich bestimmte Krankheiten, wie Diabetes oder Alzheimer und einige Krebsarten, mit der höheren Lebenserwartung weiter ausbreiten. Gleichzeitig werden Medikamente zunehmend auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten ausgerichtet. Möglich machen dies Fortschritte in der Molekular- und Zellbiologie, die ebenfalls Anreize für neue Therapieansätze geben. Die ACHEMA 2009 vom 11.-15. Mai in Frankfurt am Main zeigt in allen Schritten Lösungsansätze von der Forschung bis zur Verpackung von Pharmaprodukten. Insgesamt werden rund 4.000 Aussteller und 180.000 Besucher aus über 100 Ländern zu diesem Weltforum für die Prozessindustrien erwartet.

Nach Angaben des IMS World Review 2008 lag der Umsatz mit Arzneimitteln 2007 weltweit mit insgesamt 713 Mrd. US-\$ erneut rund 10 % über dem Vorjahresniveau. 82 % des Gesamtumsatzes auf dem Weltpharmamarkt werden von Nordamerika, Europa und Japan abgedeckt. Der Umsatz in Nordamerika ist um 4,5 % auf fast 305 Mrd. US-\$ gestiegen und stellt damit fast die Hälfte (43 %) des weltweiten Pharmamarkt-Umsatzes in 2007 dar. Der Pharmamarkt in Europa wuchs um knapp 16 % auf rund 213 Mrd. US-\$ an. Die Steigerung wurde unter anderem durch den erstarkten Euro möglich. Lateinamerika steigerte seinen Umsatz im Jahr 2007 um mehr als 17 % auf fast 43 Mrd. US-\$.

Obwohl generische Produkte einen erheblichen Druck auf die Medikamentenpreise ausüben, bleiben die Aussichten positiv. Dafür wurden einige Anstrengungen seitens der Pharmaindustrie unternommen, wie das Outsourcing, die Verlagerung oder die Zusammenlegung von Standorten, das Ertüchtigen der Produktionsanlagen, aber auch die Reduzierung von Personal. Die Bemühungen haben sich gelohnt. So erwartet IMS Health für einen Fünfjahreszeitraum ein durchschnittliches jährliches Wachstum der EU-Mitglieder von rund 5,5 %. Im Vergleich wird für die Nicht-EU-Mitglieder ein Zuwachs von fast 11 % prognostiziert.

Fünf Jahre weiter sieht eine Studie von PricewaterhouseCoopers (PwC) sogar mehr als eine Verdoppelung der Umsätze – bis zum Jahr 2020 sollen weltweit rund 1,3 Billionen US-\$ umgesetzt werden. Schrittmacher dieser Entwicklung sind nach PwC vor allem der demographische Wandel und der Wirtschaftsaufschwung in den so genannten E7-Ländern (China, Indien, Brasilien, Russland, Indonesien, Mexiko und die Türkei).

Mehr Geld für Forschung

Dennoch: Die Pipelines der Pharmaindustrie sind längst nicht mehr so gut gefüllt wie noch vor einigen Jahren. Nach wie vor sind für die Forschung und Entwicklung eines neuen Medikaments mit neuem Wirkstoff Investitionen in Höhe von durchschnittlich 800 Mio. US-\$ erforderlich. Mehr als die Hälfte der Ausgaben entfallen auf die klinische Entwicklung, insbesondere auf die logistisch aufwändigen, multinationalen Phase-III-Studien. Auch die Komplexität der zu behandelnden Krankheiten, etwa Morbus Parkinson, nimmt zu. Daher sind die F&E-Ausgaben der pharmazeutischen Hersteller in Europa, Japan und den USA im Jahr 2006 nach Angaben des VFA (Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., Berlin) auf 60,2 Mrd. Euro gestiegen. Dies entspricht einem Zuwachs seit 2000 um 52 % (unter Ausschaltung von Devisenkursänderungen). In lokaler Währung gerechnet, sind die F&E-Ausgaben in den USA (61 %) und Japan (57 %) stärker gestiegen als in Europa (39 %). Fast die Hälfte der weltweiten F&E-Ausgaben wird weiterhin in den USA getätigt.

Zukunft liegt in der Biopharmazie

Bei der Entwicklung stehen besonders Arzneimittel auf biotechnischer Basis im Fokus. Ende 2007 waren nach Angaben des VCI (Verband der Chemischen Industrie e.V., Frankfurt/M.) in Deutschland 177 Biopharmazeutika zugelassen, die inzwischen über alle Indikationen einen Anteil von 15 % am gesamten Pharmamarkt in Deutschland erreicht haben. Den Hauptanteil (rund ein Drittel) machen auf dem Weltmarkt die Insuline aus, gefolgt von Immunmodulatoren und Erythropoetinen sowie Impfstoffen und weiteren Hormonen.

Ist die Entwicklung von synthetischen Arzneimitteln bereits aufwändig, stellt die Gewinnung von biopharmazeutischen Arzneimitteln komplexe Anforderungen an die Konzeption der Anlagen. Auch betragen die Kosten von der Entwicklung eines Produktes bis zur Produktionsaufnahme in manchen Fällen über eine Milliarde Euro. Daher werden nur wenige Produkte bis zur Zulassung entwickelt; diese sind aber wirtschaftlich hoch interessant und können einen perspektivisch hohen Umsatzanteil von mehr als einer Milliarde Euro pro Jahr haben.

Diese Produkte sind in der Herstellung ausgesprochen schwierig. Neben den Kontaminationsrisiken ist die Isolierung und die Reinigung solcher Substanzen sehr komplex. Auch die Formulierung fordert ein spezielles Know-how. Um nur einige Unterschiede zu konventionellen Produkten zu nennen: Die Moleküle sind meist sehr groß und instabil. Selbst bei schonender Lagerung werden sie rasch abgebaut. Und das Scale-up ist schwieriger als bei herkömmlichen Arzneimitteln.

Indien als Produktionsstandort stark im Kommen

Unabhängig ob es sich um die Herstellung eines klassischen oder biopharmazeutischen Medikaments handelt – der Druck auf Anlagen- und Apparatebauer erhöht sich. Die Zeiten, in denen Produktionskosten in der Pharmaindustrie keine Rolle zu spielen schienen, sind lange vorbei. Kaum ein namhaftes Unternehmen, in dem nicht ein Fitnessprogramm dem anderen folgt. Produktionsstandorte eines Konzerns stehen untereinander im Wettbewerb. Unrentablen Standorten droht die Schließung oder der Verkauf. Dem VFA zufolge werden bis 2020 weitere wichtige Produktionsstandorte in Indien und China etabliert werden. Demnach könnte sich Indien beispielsweise als wichtiges Produktionsland für gentechnische Produkte hervor tun. Experten sind sich einig, dass nur die Aufrechterhaltung des technologischen Vorsprungs vor preiswerten Produkten aus Niedriglohnländern dem europäischen Apparatebau weiterhin dauerhaften Markterfolg sichert.

Abfüllung im Hochgeschwindigkeitstakt

Aus diesen Anforderungen heraus ist ein hochspezialisierter Pharmamaschinenbau entstanden, dessen Größenordnung der VDMA (Verband Deutscher Maschinen- und Anlagenbau e.V., Frankfurt/M.) weltweit auf etwa 4 Mrd. Euro schätzt. Dieser hat ein Jahrzehnt rapiden Wachstums hinter sich. Ein Beispiel sind Abfüll- und Verschleißmaschinen für flüssige Arzneimittel. Hier geben neue Darreichungsformen die Entwicklungsgeschwindigkeit vor.

Eindeutig im Trend liegen vorgefüllte Fertigspritzen und gefriergetrocknete Produkte. Diese müssen schnell, sicher und schonend befüllt werden. Seit etwa fünf Jahren ist ein stetiges Wachstum im zweistelligen Bereich bei den Einmalspritzen zu beobachten. Die technischen Herausforderungen bei der Spritzenverarbeitung liegen vor allem in der Leistung. Lange Zeit arbeiteten die Anlagen für Einmalspritzen mit Produktionsgrößen von etwa 5000 Stück pro Stunde. Heute füllen und verschließen Hochleistungsanlagen bis zu 60.000 Einwegspritzen pro Stunde. Bereits bei der Konzeption dieser Anlagen müssen sämtliche Anforderungen in Bezug auf eine Sterilproduktion berücksichtigt und durch entsprechende Konstruktionen verwirklicht werden. Dafür muss jede einzelne Baugruppe auf engstem Raum untergebracht werden, trotzdem ist die problemlose Zugänglichkeit und Reinigungsmöglichkeit der Maschine zu gewährleisten. Dazu kommen weitere Anforderungen an die Maschinen, etwa im Hinblick auf vollautomatisierte CIP- / SIP- (Cleaning-in-place- / Sterilising-in-place-)Systeme, Inprozesskontrollen (IPC) und Isolatortechnik.

Ein weiteres Thema, das die Abfüllbranche bewegt, ist die Zunahme gefriergetrockneter Produkte. Mit dieser Methode können viele Medikamente länger haltbar gemacht werden. Das ist besonders interessant für Medikamente, die Eiweißstoffe enthalten. Übertragen auf die Abfülltechnik bedeutet dies, dass hier geeignete Füllsysteme eingesetzt werden müssen, die einen besonders schonenden Transport ermöglichen.

Aufwand für Validierung ist sprunghaft angestiegen

Neben dem PAT (Process Analytical Technology)-fähigen Anlagendesign, den kurzen Projektlaufzeiten und hochautomatisierten Produktionsanlagen steht bei allen Pharmaanlagen die Reduzierung des Bedarfs an GMP(Good Manufacturing Practice)-Fläche für die Aufstellung, die Verringerung der Rüstzeiten und Optimierung der Verfahrenssicherheit bei höchster Flexibilität im Vordergrund. Aber auch eine höhere Ausbeute, ein geringerer Verbrauch an Hilfsstoffen oder die höhere Anlagenverfügbarkeit liegen im Fokus der Entwickler. Übergeordnetes Ziel ist ein möglichst hoher Sicherheitsstandard für den Patienten und die Reproduzierbarkeit des einmal validierten Herstellungsprozesses.

Der Aufwand für die Validierung und Dokumentation des Herstellungsverfahrens ist immens und in den letzten zehn Jahren sprunghaft gestiegen. An den einmal zugelassenen Herstellverfahren wird wenig verändert. Dies ist aus Gründen der Sicherheit nachvollziehbar, verhindert jedoch auch technische Neuerungen. Neue Technologien kommen erst dann wieder ins Spiel, wenn neue Produkte auf den Markt kommen. Die aufwändigen Validierungen sind auch der Grund, weshalb das Thema PAT für die Pharmaindustrie so interessant ist. So könnte man mit PAT-Lösungen die bisher nach dem Produktionsprozess folgenden Qualitätskontrollen in den Herstellprozess verlagern. Dadurch gäbe es eine Möglichkeit, die Kosten für die Qualitätsüberprüfung zu senken und die Chargen schneller freizugeben.

Das wichtige Stichwort ist hier Real Time Release. Dabei handelt es sich um eine Freigabe in Echtzeit, bislang musste auf die jeweiligen Analysenergebnisse gewartet werden. Gleichzeitig ließe sich mit der Messung von Qualitätsparametern der Herstellungsprozess besser verstehen. Über die Auswertung von Messdaten können Einflussfaktoren auf die Arzneimittelqualität identifiziert und der Wirkzusammenhang empirisch ermittelt werden. Dies ermöglicht, den Gesamtprozess immer genauer zu regeln und die definierte Arzneimittelqualität in immer engeren Bandbreiten sicher zu stellen. Bis sich dieses jedoch in neuen Prozessen durchsetzt und letztendlich zur parametrischen Freigabe von Produkten führt, werden sicher noch 10 bis 15 Jahre vergehen.

Auf der ACHEMA 2009 wird PAT bei vielen Maschinenherstellern im Fokus stehen. Aussteller werden den Besuchern zeigen, welche qualitätsrelevanten Parameter bereits heute auf Pharmamachines erfasst werden können oder wie sich neue Analysemethoden sinnvoll in die Maschinen integrieren lassen.

Trend zu hochaktiven Wirkstoffen

Wie bereits in den vergangenen Jahren verstärkt sich noch einmal der Trend zu hochaktiven Wirkstoffen. In die Galenik von Medikamenten wird viel Aufwand gesteckt. Der Wirkstoff soll noch schneller und direkter beim Patienten wirken. So ist die Dosis von modernen pharmazeutischen Produkten erheblich niedriger als bei älteren Varianten; sie besitzen jedoch eine größere

Wirksamkeit. Die Folgen sind nicht nur beim Patienten zu spüren, sondern auch bei den Konstrukteuren von Reinräumen.

Pharmaunternehmen, welche hochpotente Wirkstoffe herstellen oder zur Produktion einsetzen, sind vor die Aufgabe gestellt, Personen- und Produktsicherheit in Einklang zu bringen. Dabei ist die Situation häufig komplex und konstruktiv alles andere als einfach. Ein Einsatz von persönlicher Schutzausrüstung für die Mitarbeiter wird aus Sicht des Arbeitsschutzes nur in begrenztem Umfang und Zeitraum akzeptiert, deshalb müssen andere Konzepte greifen. Geringe Arbeitsplatzbelastungen werden technisch mit geschlossenen Prozessführungen erreicht. Um Kreuzkontaminationen und mikrobiologische Beeinträchtigungen zu verhindern, sind die gleichen technischen Maßnahmen wie beim Personenschutz notwendig. Dazu zählen geschlossene Prozesse, aerodynamische und physische Barrieren, reinigungsoptimierte Konstruktion und hochwertige Werkstoffe.

Die AICHEM 2009 wird ein breites Spektrum für das kontaminationsfreie Handling hochaktiver Wirkstoffe (API – Active Pharmaceutical Ingredients), sowie andere Neuheiten rund um das Containment und die Isolatortechnik zeigen.

Pharmaverpackungen geben Sicherheit

Ein weiterer Faktor bei der Behandlung von Krankheiten ist die Verpackung. Allein in Deutschland, so schätzt das britische Marktforschungsunternehmen MSI (Marketing Research for Industry), stieg das Marktvolumen von 27,5 Mrd. Medikamentenverpackungen (2001) um 14 % auf etwa 31,4 Mrd. Stück (2005). Für das Jahr 2010 erwartet MSI ein Aufkommen von 37,2 Mrd. Stück. Aber nicht nur die Stückzahl steigt, auch die Anforderungen seitens der Patienten, der Ärzte und der Pharmazeuten. Dabei spielen heute funktionale Aspekte bei rezeptpflichtigen Pharmaverpackungen die größte Rolle. Der Trend zu noch komfortablerem und vor allem sicherem Handling von Pharma-Verpackungen ist unübersehbar: Dazu zählt beispielsweise die Wiederverschließbarkeit, der Einbau von Taschen für die Packungsbeilage oder Laschen für weitere Informationen oder Erinnerungshilfen, wie die Medikamente einzunehmen sind. Denn es gibt Schätzungen, dass rund die Hälfte aller Medikamente nicht verschreibungsgemäß eingenommen wird.

Nach Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft pharmazeutischer Verfahrenstechnik e.V. (APV) sind derzeit nach Stückzahl 80 % der produzierten Arzneimittel feste Formen wie Tabletten oder Kapseln. Die restlichen 20 % teilen sich auf in halbfeste Formen (z. B. Salben, Cremes, Suppositorien), flüssige Formen (z. B. orale Lösungen, Injektionen, Infusionen, Aerosole) sowie therapeutische Systeme (z. B. transdermale Systeme). Im Gegensatz zu anderen Märkten wie beispielsweise dem amerikanischen, wo Tabletten zumeist in Kunststoffbehältern geliefert werden, ist in Deutschland auf diesem Gebiet traditionell die Blisterverpackung dominant und hat beim Endverbraucher das Image der seriösen Pharma-Verpackung.

Im Vergleich zu nicht-festen sind feste Arzneimittel eine relativ kostengünstige Applikationsform: Bei einem Marktanteil von 80 % machen sie nur 50 % des Umsatzes aus. Der Trend geht hin zu Parenteralia und Alternativen wie Aerosolen und therapeutischen Systemen. Unabhängig von der Darreichungsform kommt es neben dem optimalen Produktschutz mehr denn je auf ein gutes Preis-Leistungs-Verhältnis an.

Ein anderer Schwerpunkt ist die Markenbindung. Selbst eine Standardfaltschachtel muss sich inzwischen vom Durchschnitt abheben. Dazu stehen verschiedene konstruktive Möglichkeiten wie Formgebung oder spezielle Öffnungshilfen oder Drucktechnologien zur Verfügung. Letztere kommen auch zum Einsatz, um professionellen Fälschern Einhalt zu gebieten. Neben der Gratwanderung zwischen hoher Leistung und Flexibilität ist das Thema Fälschungssicherheit nach wie vor das Topthema unter den Verpackungsspezialisten in der Pharmaindustrie. Heute sind viele Technologien verfügbar, die von pharmazeutischen Herstellern im Kampf gegen Arzneimittel-fälschungen eingesetzt werden können, von sehr einfachen bis hoch komplexen Systemen. Dazu zählen etwa Sicherheitsmerkmale, wie Guillochen, Moirémuster oder Hologramme und Spezialfarben. Der sicherste Weg ist neben der Kombination aus verschiedenen Sicherheitsmerkmalen die Überwachung des gesamten Vertriebsweges. Track & Tracing-Technologien sind daher auf dem Vormarsch. Bereits bei der Herstellung wird das Medikament so gekennzeichnet, dass es sich durch die gesamte Lieferkette verfolgen lässt.

Auch bei diesem Thema ist die ACHEMA 2009 ganz vorne dabei, so dass der Besucher viele spannende Eindrücke für die Pharmaindustrie aus Frankfurt mitnehmen kann.

ANALYTIK NEWS ist auf der ACHEMA 2009 erstmals mit einem eigenen Stand vertreten. Besuchen Sie uns in Halle 5.1 Stand B14.

www.achema.de