



Dagmar Fischer
Jörg Breitenbach *Hrsg.*

Die Pharma- industrie

Einblick – Durchblick – Perspektiven

4. Auflage

 Springer Spektrum

Die Pharmaindustrie

Dagmar Fischer
Jörg Breitenbach
(Hrsg.)

Die Pharmaindustrie

Einblick – Durchblick – Perspektiven

4. Auflage

Mit Beiträgen von Achim Aigner, Robert Becker, Jörg Breitenbach, Frank Czubayko, Dagmar Fischer, Tobias Jung, Ulrich Kiskalt, Gerhard Klebe, John B. Lewis, Peter Riedl, Manfred Schlemminger, Milton Stubbs, Hagen Trommer

Prof. Dr. Dagmar Fischer
Universität Jena
Deutschland

Dr. Jörg Breitenbach
IPSICO Mannheim
Deutschland

ISBN 978-3-8274-2923-0
DOI 10.1007/978-3-8274-2924-7

ISBN 978-3-8274-2924-7 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1.–3. Aufl.: © Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 2010
4. Aufl.: © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Planung und Lektorat: Dr. Ulrich G. Moltmann, Bettina Saglio
Einbandentwurf: deblik Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Spektrum ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.

www.springer-spektrum.de

Vorwort zur vierten Auflage

Die *Frankfurter Allgemeine Zeitung* schrieb Ende 2010 in einem Kommentar ihrer Sams- tagsausgabe: »Pharmaindustrie vor mageren Jahren?« und hob dabei einerseits auf die mas- siven Veränderungen in der Gesundheitspolitik vieler Länder ab, andererseits auf die zu- nehmende Schwierigkeit, wirkliche Durchbrüche mit neuen Medikamenten zu erzielen.

Hierzulande wurde das Arzneimittel-Sparpaket des Bundesgesundheitsministers Philipp Rösler diskutiert. Zum 1. August 2010 erhöhte er im Rahmen des GKV-Änderungsgesetzes den Zwangsrabatt von sechs auf 16 Prozent, den nun Pharmaunternehmen den gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) einräumen müssen. Über eine Milliarde Euro ließen sich so für die Krankenkassen einsparen, erklärte Rösler. Zum 1. Januar folgten Teil 2 und 3 der Reformen: Rund 160 Seiten umfasst das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes, kurz AMNOG. Der Kern der Botschaft ist deutlich und wurde auch so von den Medien auf- gegriffen: Getragen wird dies durch die forschenden Pharmaunternehmen sowie den Groß- handel und die Apotheken.

Andererseits bringen neue, zukunftssträchtige Technologien starke Impulse. Innovative Stra- tegien helfen, die eigene Marktposition zu stärken. Biotechnologie und Nanowissenschaft spielen eine immer wichtigere Rolle bei der Entwicklung pharmazeutischer Produkte im Bereich von Therapeutika und Diagnostika. Kooperationen und Allianzen insbesondere auch zwischen kleinen und mittelständischen stark spezialisierten Unternehmen und Big Pharma sind an der Tagesordnung.

Zeit für eine 4. Auflage!

Die 4. Auflage wurde überarbeitet, aktualisiert, und wieder wurden neue Aspekte und Kapi- tel eingefügt. Erstmals ist das Thema der »*emerging markets*« vertreten. Die Ausrichtung der großen Pharmakonzerne auf dieses Thema gebot es, auch diesem Aspekt Platz in der neuen Auflage zu verschaffen.

Nach der ersten Auflage 2003, der zweiten Auflage 2006 und einer dritten Überarbeitung 2009 liegt nun eine weitere Neufassung vor, die durch viele wertvolle Hinweise von unseren Lesern ergänzt wurde. Alle Autoren haben sich dankenswerterweise erneut bereit erklärt, ihre Kapitel zu überarbeiten. Ferner möchten wir all denen danken, die uns mit ihrem Bei- trag und ihrer Expertise, ihrer Diskussionsbereitschaft und ihren Ideen bei der Entstehung der vierten Auflage mit Rat, Tat und auch schonungsloser Kritik zur Seite gestanden haben.

Wir freuen uns, dass das Buch mittlerweile sowohl an Hochschulen als auch in Fortbil- dungsseminaren der pharmazeutischen Industrie als Literatur ein fester Bestandteil gewor- den ist. getAbstract wählte *Die Pharmaindustrie* zum Buch der Woche und es erschien als Besprechung auf der ECO-Website des Schweizer Fernsehens sowie im Lufthansa Exklusive Magazin. Mit so viel Publizität hatten wir nicht gerechnet. Es zeigt einmal mehr, dass der Bedarf für ein solches Buch gegeben ist.

Ein herzlicher Dank geht an das bewährte Team des Spektrum-Verlags, insbesondere Herrn Dr. Ulrich Moltmann und Frau Bettina Saglio für ihr Engagement und ihren unermüdlichen Einsatz.

Dr. Jörg Breitenbach und Prof. Dr. Dagmar Fischer
Mannheim, im September 2012

Autorenliste

Prof. Dr. Achim Aigner

Medizinische Fakultät
Selbständige Abteilung für
Klinische Pharmakologie
am Rudolf-Boehm-Institut
für Pharmakologie und
Toxikologie
Universität Leipzig
Härtelstraße 16–18
D-04107 Leipzig

Dr. Robert Becker

Stresemann Straße 40
D-88400 Biberach

Dr. Jörg Breitenbach

IPSICO
Hans-Sachs-Ring 95
D-68199 Mannheim

Prof. Dr. Frank Czubyko

Pharmakologisches Institut
Philipps-Universität Mar-
burg
Karl-von-Frisch-Straße 1
D-35033 Marburg

Prof. Dr. Dagmar Fischer

Professur für Pharmazeuti-
sche Technologie
Friedrich-Schiller-Universi-
tät Jena
Otto-Schott-Straße 41
D-07743 Jena

Dr. Tobias Jung

Am Neubrunnen 9
79588 Efringen-Kirchen

Ulrich Kiskalt

Edelweißstraße 5 A
D-84032 Landshut

Prof. Dr. Gerhard Klebe

Institut für Pharmazeutische
Chemie
Philipps-Universität Mar-
burg
Marbacher Weg 6–10
D-35032 Marburg

Dr. Jon B. Lewis

Business Development
Consultant
Summerton House
Spring Lane
UK-Wymondham, Leics.
LE14 2AY

Dr. Peter Riedl

Patentanwalt
Reitstötter, Kinzebach &
Partner
Sternwartstraße 4
D-81679 München

Manfred Schlemminger

PharmaPart GmbH
Rheingastr. 190–196
D-65203 Wiesbaden

Prof. Dr. Milton Stubbs

Institut für Biotechnologie
Martin-Luther-Universität
Halle
Kurt-Mothes-Straße 3
D-06120 Halle (Saale)

Dr. Hagen Trommer

B.-Kellermann-Str.16
D-04279 Leipzig

Inhaltsverzeichnis

1	Wandel und Herausforderung – die pharmazeutische Industrie	1
	<i>Jörg Breitenbach und Dagmar Fischer</i>	
1.1	Entwicklung der pharmazeutischen Industrie	2
1.1.1	Von Extrakten zu Industrieprodukten	2
1.1.2	Zusammenschlüsse	8
1.2	Wandel und Herausforderung	11
1.2.1	Der Markt für pharmazeutische Produkte	11
1.2.2	Die Industriezweige	28
1.3	Der lange Weg der Entwicklung neuer Therapeutika	42
1.3.1	Projektmanagement	42
1.3.2	Der Prozess der Arzneimittelentwicklung	44
	Literatur	51
2	Das Nadelöhr – von der Forschung zur Entwicklung	53
	<i>Achim Aigner, Frank Czubayko, Gerhard Klebe und Milton Stubbs</i>	
2.1	Vom Zufall zum Konzept: Das wachsame Auge entdeckt neue Arzneimitteltherapien	54
2.1.1	Ein prominentes Beispiel: Entdeckung und Entwicklung der β -Lactamantibiotika	54
2.1.2	Die molekularen Grundlagen einer Arzneimittelwirkung	56
2.1.3	Von der Biochemie geprägt: hin zu einer Target-orientierten Arzneistofftherapie	64
2.1.4	Die Suche nach neuen Leitstrukturen: Von Vorlagen aus der Natur bis zu Verbindungsbibliotheken aus der kombinatorischen Chemie	71
2.1.5	Neue Leitstrukturen aus dem Computer	74
2.1.6	Aus dem Reagenzglas in den Organismus: Was eine Leitstruktur noch alles braucht, um zu einem Arzneimittel zu werden	80
2.2	Entwicklung – Was gehört dazu?	83
2.2.1	Vorklinische Arzneimittelprüfung – Experimentelle Pharmakologie	83
2.2.2	Vorklinische Arzneimittelprüfung – Toxikologie	94
2.2.3	Statistik und Biometrie	101
2.2.4	Klinische Arzneimittelprüfung vor der Zulassung – Phasen I–III	105
2.2.5	Phase IV: Therapeutische Anwendung nach der Zulassung	113
	Literatur	114
3	Dem Arzneistoff eine Chance – die Arzneiform	117
	<i>Robert Becker</i>	
3.1	Galenik oder Pharmazeutische Entwicklung	119
3.2	Der Entwicklungsprozess – Chance und Risiko	119
3.3	Die Arzneizubereitung – die Arzneiform als Applikationssystem	120
3.4	Galenik für den Tierversuch – Applikation von Forschungssubstanzen	122
3.5	Die Vorschulzeit des Arzneistoffs – physikalisch-chemische und biopharmazeutische Effekte	123
3.5.1	Löslichkeit	124
3.5.2	Stabilität	126
3.5.3	Verteilungskoeffizient	126
3.5.4	Permeabilität	127

3.6	Die Tablette – Mädchen für alles	128
3.6.1	Kompatibilitätsprüfung	128
3.6.2	Verpressbarkeitsuntersuchungen	129
3.6.3	Hilfsstoffauswahl	129
3.6.4	Granulierung	130
3.6.5	Tablettierung	130
3.7	Arzneistofffreisetzung – was drin ist, muss auch wieder raus	130
3.7.1	Auflösung (Dissolution)	130
3.8	Die Stabilitätsprüfung – haltbar unter allen Bedingungen?	131
3.9	Verfahrensentwicklung – vom Labormuster zur Tonnage	134
3.9.1	Physikalische Eigenschaften	134
3.9.2	Einfluss der Prozesstechnologie	134
3.9.3	Festlegen der Prozessparameter und In-Prozess-Kontrolle	135
3.9.4	Risikoanalyse	135
3.9.5	Technologietransfer und Prozessvalidierung	135
3.10	Therapeutische Systeme – ohne Umwege ins Zielgebiet	136
3.10.1	Passive, geschwindigkeitskontrollierte Arzneistofffreisetzung	137
3.10.2	Aktive Wirkstofffreisetzung	138
3.10.3	Drug Targeting	140
3.10.4	PEGylierung	141
	Literatur	143
4	The proof of the pudding – die Zulassung	145
	<i>Manfred Schlemminger</i>	
4.1	Zulassung	146
4.1.1	Gesetzliche Grundlagen	146
4.1.2	Die Zulassungsunterlagen	150
4.1.3	Antragsverfahren (EU)	152
4.1.4	Antragstypen (EU)	155
4.1.5	Antragstypen (USA)	157
	Literatur	157
5	Menschen, Prozesse, Material – die Produktion	159
	<i>Tobias Jung</i>	
5.1	Einleitung	160
5.2	Gesetzlicher Rahmen und GMP-Bestimmungen	160
5.2.1	Der GMP-Begriff	160
5.2.2	GMP-Regeln	161
5.3	Organisation, Struktur, Verantwortlichkeiten	163
5.3.1	Qualitätssicherungssystem	164
5.3.2	Struktur und Aufbau	165
5.3.3	Verantwortlichkeiten	165
5.3.4	Mitarbeiter in der Pharmaproduktion	167
5.3.5	Produktionsabläufe am Beispiel einer Kapselherstellung	168
5.4	Material: Equipment und Produktionsräume	172
5.4.1	Geräte, Maschinen, Anlagen	172
5.4.2	Anforderungen	172
5.4.3	Maschinen- und Gerätequalifizierungen	173

5.4.4	Produktionsräume	175
5.4.5	Dokumentation	178
5.5	Sonderformen der Arzneimittelherstellung	179
5.5.1	Lohnherstellung	179
5.5.2	Herstellung klinischer Prüfmuster	179
5.6	Ausblick	180
5.6.1	Lean Manufacturing – Die pharmazeutische Produktion wird schlank	181
5.6.2	Chargen-basierte versus kontinuierliche Herstellung	184
5.6.3	Vermehrter Einsatz statistischer Methoden – Six Sigma hilft, die Produktqualität zu erhöhen	185
	Literatur	187
6	Gewährleistung der Produktsicherheit auf hohem Niveau – Qualitätssicherung bei der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln ...	189
	<i>Hagen Trommer</i>	
6.1	Einleitung	191
6.2	Von der Qualitätskontrolle zum Qualitätsmanagement	191
6.3	Organisation der Qualitätssicherung in einem pharmazeutischen Unternehmen ...	192
6.4	Validierung – das Zauberwort der Pharmaindustrie	193
6.4.1	Prozessvalidierung	195
6.4.2	Reinigungsvalidierung	197
6.4.3	Qualifizierung	197
6.4.4	Methodenvalidierung	198
6.4.5	Computervalidierung	199
6.5	Die Risikoanalyse – das Rückgrat einer jeden Validierung	200
6.5.1	Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse	200
6.5.2	Fehlerbaumanalyse	200
6.5.3	Ishikawa-Methode	200
6.5.4	HACCP-Konzept	201
6.5.5	Weitere Verfahren	201
6.6	Statistische Prozesskontrolle – von Kennzahlen und Toleranzen	201
6.7	Die kontinuierliche Mitarbeiterschulung – eine unverzichtbare Aktivität der Qualitätssicherung	203
6.8	Was tun, wenn es anders kommt als vorgesehen? – der Umgang mit Abweichungen und Änderungen	204
6.9	Neuere Konzepte der Qualitätssicherung – von PAT bis QbD	205
6.10	Zusammenfassung und Ausblick	207
	Literatur	207
7	Konzert der Vielfalt – Projektmanagement	209
	<i>Ulrich Kiskalt</i>	
7.1	Einführung	211
7.2	Grundsätzliche Charakteristika zur Kennzeichnung eines Projekts	211
7.2.1	Einsatz-/Anwendungsbereiche für Projektmanagement	211
7.2.2	Organisationsformen	211
7.3	Funktionsträger (Projektbeteiligte) im Projektmanagement	212
7.4	Der Projektleiter – Die Anforderungen	214
7.5	Teambildung	214

7.6	Das Projekt - Die Herausforderung	216
7.6.1	Projektauftrag klären	216
7.6.2	Definition des Projektziels	217
7.6.3	Rahmenbedingungen für ein Projektziel	217
7.6.4	Festlegung von Prioritäten	219
7.7	Information und Kommunikation im Projekt	219
7.8	Risikoerkennung und -bewertung	220
7.8.1	Identifikation potentieller Risiken	220
7.8.2	Risikobewertung	220
7.8.3	Risikotabelle	221
7.8.4	Risiko-Portfolio	221
7.9	Projektdarstellung	221
7.9.1	Aktivitäten-Planung	221
7.9.2	Aufgabenpaket	222
7.9.3	Projektstrukturplan (PSP)	222
7.9.4	Meilenstein	222
7.9.5	Kritischer Pfad	222
7.9.6	Gantt-Diagramm	222
7.10	Meetings	223
7.10.1	Kick off-Meeting	223
7.10.2	Projekt-Meeting	224
7.10.3	Meilenstein-Meeting	225
7.11	Führen im Projekt	225
7.12	Projektsteuerung und -kontrolle	225
7.12.1	Projektstatus	225
7.12.2	Problemanalyse	225
7.13	Projektabschluss und -übergabe	226
7.13.1	Projekt-Dokumentation	226
7.13.2	Abschlussbilanz	226
7.13.3	Abschlussfeier	226
	Literatur	226
8	Intellectual Property – Patente und Marken	227
	<i>Peter Riedl</i>	
8.1	Überblick über die für die pharmazeutische Industrie wesentlichen Schutzrechte	228
8.1.1	Patente	228
8.1.2	Gebrauchsmuster	230
8.1.3	Geschmacksmuster	230
8.1.4	Marken und Kennzeichen	231
8.2	Patente	231
8.2.1	Wie erlangt man Patente?	231
8.2.2	Angriff auf ein Patent	241
8.2.3	Wirkung und Schutzbereich eines Patents	242
8.2.4	Durchsetzung eines Patents	245
8.2.5	Gesetz über Arbeitnehmererfindungen	246
8.3	Marken und Unternehmenskennzeichen	247
8.3.1	Schutzfähige Zeichen und Unternehmenskennzeichen	248

8.3.2	Wie entsteht der Schutz von Marken und Unternehmenskennzeichen?	249
8.3.3	Angriff auf eine Marke	250
8.3.4	Wirkung und Schutzzumfang einer Marke und eines Unternehmenskennzeichens	251
	Literatur	252
9	Business Development – Geschäftsentwicklung und Lizenzgeschäft	253
	<i>Jörg Breitenbach und Jon B. Lewis</i>	
9.1	Modelle und Strategien der Kooperation	255
9.1.1	Die Lizenzvereinbarung	256
9.1.2	Die Optionsvereinbarung (<i>option agreement</i>)	256
9.1.3	Die Patentlizenz	256
9.1.4	Die Forschungsk Kooperationen	256
9.1.5	Marketing-kooperationen	257
9.1.6	Co-Marketing eines Herstellers	259
9.1.7	Ausbietung eines Eigengenerikums	259
9.1.8	Einführung von <i>friendly generics</i>	260
9.1.9	Die <i>line extension</i>	260
9.1.10	<i>product fostering</i>	261
9.1.11	Lifecycle-Management	261
9.2	Liefer- und Herstellverträge (<i>supply and manufacturing agreements</i>)	262
9.3	Zahlungen und Zahlungsbedingungen	263
9.4	Das Verhandlungsteam (<i>licensing team</i>)	264
9.5	Vertrags-Checkliste	264
9.6	Projektbewertung	265
9.6.1	Wann lohnt sich ein Projekt? - Methoden der Investitionsrechnung	265
9.6.2	Der Kapitalwert	266
9.6.3	Das Entscheidungsbaummodell	267
	Literatur	267
10	Pharma-Marketing: Sozioökonomische Trends bestimmen die Zukunft ...	269
	<i>Dagmar Fischer und Jörg Breitenbach</i>	
10.1	Der Gesundheitsmarkt im Umbruch	270
10.2	Marken-Management	275
10.3	Dienstleistungs-Marketing	278
10.4	Apotheken-Marketing	280
10.5	CRM – Kundenorientierte Unternehmensausrichtung	282
10.6	Innovative Ansätze zur Preisfindung im Rx-Markt	284
10.6.1	Die klassische Preispolitik als Basis für optimale Preissetzung	285
10.6.2	Vorgehensweise bei der Preisfindung für pharmazeutische Produkte	286
10.6.3	Rückkopplung	287
10.7	Best Practice Transfer – die lernende Organisation	288
10.8	Resümee	289
	Literatur	289
11	Auf zu neuen Ufern – emerging markets	291
	<i>Jörg Breitenbach und Dagmar Fischer</i>	
11.1	Emerging markets: Pharmamärkte und ihre Entwicklung	292
11.2	Das branded generics-Modell	293

11.3	Strategien der Wettbewerber	296
11.3.1	Das Beispiel AstraZeneca	297
11.4	Betrachtung ausgewählter emerging markets	298
11.4.1	China als Pharmamarkt	298
11.4.2	Brasilien und Russland als Pharmamärkte	299
11.4.3	Vergleich der Entwicklung der Pharmamärkte Indien und China	301
11.4.4	Zentral- und Osteuropa als Pharmamarkt	302
	Literatur	303
12	Quo vadis? – Versuch eines Ausblicks	305
	<i>Dagmar Fischer und Jörg Breitenbach</i>	
12.1	Der Status quo	306
12.1.1	Die Situation in der Pharmaindustrie	306
12.1.2	Risiken und Herausforderungen	307
12.2	Neue Technologien, die die Zukunft der Pharmaindustrie verändern	313
12.2.1	Biotechnologie oder Genhieroglyphen als neue Wirtschaftsmacht?	313
12.2.2	Informationstechnologie (IT) und Internet: Datenautobahnen zum rasanten Transfer von Informationen	317
12.2.3	Pharma 3.0	322
12.2.4	Nanotechnologie: Zwerge mit Riesenschritten auf dem Vormarsch	323
12.3	Der Patient der Zukunft: Eine neue Herausforderung für die Pharmaindustrie	325
12.3.1	Medikamente nach Maß: »Zu Risiken und Nebenwirkungen befragen Sie Ihre Gene«	326
12.3.2	Veränderung der Bevölkerungsstruktur: Senioren als Zielgruppe	328
12.3.3	Lifestyle-Medikamente: Auf der Suche nach dem Jungbrunnen	330
12.3.4	Der aufgeklärte Patient	331
12.4	Neue Strukturen in der Pharmaindustrie	332
12.4.1	Fusionen, Merger und Zusammenschlüsse: Elefantenhochzeiten und Biotech-Ehen als Schlüssel zum Erfolg?	332
12.4.2	Umstrukturierung, Lizenzierung, Outsourcing und Fokussierung des Portfolios	334
12.4.3	Die Diskussion um die Kernkompetenzen	336
12.4.4	Pharmakoökonomie – den Wert der Therapien messbar machen	338
12.4.5	Kreative Köpfe und Know-How als Erfolgsstrategie und Kernkompetenz	340
12.5	Quo vadis Pharmaindustrie?	341
	Literatur	342
	Anhang	343
	A Nützliche Internet-Links zur Pharmaindustrie	344
	B Zulassungsformat	346
	Stichwortverzeichnis	351

Abkürzungen

AABG	Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz 2002
ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry
ACE	Angiotensin converting enzyme, Angiotensin-Konversionsenzym
ADE	Adverse drug effects
ADME	Adsorption, distribution, metabolism, excretion (Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung)
AG	Auftraggeber
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoff-Herstellungs-Verordnung
ANDA	Abbreviated New Drug Application
APHA	American Pharmacists Association
AR	Assessment Report
ATC	Acute toxic class test
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
BCG	Boston Consulting Group
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Bundesgesundheitsamt
BGH	Bundesgerichtshof
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BLA	Biologics Licensing Application
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPI	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie
BSE	Bovine Spongiforme Encephalitis
BVMed	Bundesfachverband Medizinprodukteindustrie
CANDA	Computer Assistance in New Drug Applications
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CEFIC	European Chemical Industry Council
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	Current good manufacturing practices
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHO	Chinese hamster ovary
CMO	Contract manufacturing organization
Cp	Prozessfähigkeitskennzahl
CPG	Compliance policy guides
CPM	Critical path method
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRM	Customer relationship management
CRO	Contract research organizations
CSEM	Centre Suisse d'Electronique et de Microtechnique
CTD	Common technical document
DCP	Decentralized procedure
DDC	Drug development candidate

DDS	Drug delivery system
DE	Bundesrepublik Deutschland
DIA	Drug Information Association
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIN	Deutsches Institut für Normung
DMAIC	Define, measure, analyze, improve, control
DMF	Drug Master File
DMP	Disease management program
DNA, DNS	Desoxyribonucleinsäure
DPhG	Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft
DPMA	Deutsches Patent und Markenamt
DPMO	Defects per million opportunities
DQ	Design Qualification
DRG	Diagnoses related groups
DTC	Direct to consumer
EBM	Evidence based medicine
EC50	Effektive Konzentration 50 %
eCTD	Electronic common technical document
ED50	Effektive Dosis 50 %
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EEC	European Economic Community
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EFTA	European Free Trade Area
EG	Europäische Gemeinschaft
EGA	European Generics Agency
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPÜ	Europäisches Patentübereinkommen
EU	Europäische Union
EuAB	Europäisches Arzneibuch
EVCA	European Venture Capital Association
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
FCS	Fluoreszenz-Korrelationspektroskopie
F&E	Forschung und Entwicklung
FDA	Food and Drug Administration
FDCAct	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
FDP	Fixed dose procedure
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis, Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse
FRET	Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer
FTA	Fault tree analysis, Fehlerbaumanalyse
FTD	Tufts Centre for the Study of Drug Development
GABA	c-Aminobuttersäure
GAMP	Good automated manufacturing practice
GCP	Good clinical practices

GFP	Grünfluoreszierendes Protein
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP	Good laboratory praxis
GMP	Good manufacturing practices, «Gute Herstellpraxis»
GPCR	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
HACCP	Hazard analysis and critical control points
HG-PRT	Hypoxanthin-Guanin- Phosphoribosyltransferase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPLC	High performance liquid chromatography
HTS	High throughput screening
HWG	Heilmittelwerbegesetz
HUGO	Humanes Genomprojekt
ICH	International Conference on Harmonization
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufactures Associations
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IND	Investigational New Drug
INN	International nonproprietary name, internationaler Freiname
IPC, IPK	In-Prozess-Kontrolle
IPO	Initial public offering
IQ	Installation Qualification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR Marke	International registrierte Marke
ISO	International Organization for Standardization
IT	Informationstechnologie
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
JTU	Junge Technologieunternehmen
KG	Körpergewicht
KKS	Klinisches Kompetenzzentrum
KT	Kepner-Tregoe-Analyse
LA	Lenkungsausschuss
LD50	Letaldosis 50 %
LIMS	Laboratory Information Management System
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
LOI	Letter of Intent
MAA	Pharmaceutical Marketing of Authorization Applications
MarkG	Markengesetz
MBR	Master-Batch-Record
MHLW	Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan
MMA	Madriider Markenabkommen
MPG	Medizinproduktegesetz
mRNA	Messenger (Boten) Ribonucleinsäure
MRP	Mutual recognition procedure
MZR	Maximal zulässiger Rückstand
NAD(P)+	Nicotin-adenin-dinucleotidphosphat
NBE	New biological entity
NCE	New chemical entity
NDA	New drug application
NDE	New drug entity

NF	National Formulary
NHS	National Health Service
NIH	National Institutes of Health, Not invented here
NME	New molecular entity
NMR	Nuclear magnetic resonance
NPA	National Pharmaceutical Association
NPV	Net present value
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OOS	Out of specification
OQ	Operational Qualification
OROS	Orales osmolisches System
OSG	Obere Spezifikationsgrenze
OTC	Over the counter
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PAT	Process analytical technology
PatG	Patentgesetz
PCT	Patent Cooperation Treaty, Patenzusammenarbeitsvertrag
PDUFA	Prescription Drug User Fee Act
PEG	Polyethylenglycol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PERT	Project Evaluation and Review Technique
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PharmBetrV	Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer
PHC	Personalized health care
PhEur	Pharmacopoea Europeae
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention Scheme
PIP	Paediatric investigation plan
PK/PD	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
PL	Projektleiter
PLA	Product licensing application
PM	Projektmanagement
PMMA	Protokoll zum Madrider Markenabkommen
PPS	Produktionsplanung und -steuerung
PROBE	Prospective, randomized, open, blinded end-point
PQ	Performance Qualification
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Projektteam
PUMA	Paediatric use Marketing Authorization
PV	Present value, Barwert
PVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
QA	Quality assurance, Qualitätssicherung
QbD	Quality by design
QC	Quality control, Qualitätskontrolle
QM	Qualitätsmanagement
QP	Qualified person
R&D	Research and development
RIA	Radioimmunassay

RMS	Reference Member State
RNA, RNS	Ribonucleinsäure
ROI	Return on investment
RPZ	Risikoprioritätszahl
SAR	Structure activity relationship
SCID	Severe combined immunodeficiency
sNDA	Supplemental new drug application
SNP	Single nucleotide polymorphism
SMON	Subacute myelo-optic neuropathy
SOP	Standard operating procedure
SPC	Summary of product characteristics
SPC	Supplementary protection certificate
SPF	Spezifisch-pyrogenfrei
STD	Severly toxic dose
SWOT	Strength, weakness, opportunities, threats – Stärken-/Schwächen-Analyse
THMPD	Traditional Herbal Medical Product Directive
TPM	Third party manufacturer
TQM	Total quality management
TRIPS	Trade related aspects of intellectual property rights-Abkommen
TS	Therapeutisches System
UAW	Unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen
USP	United States Pharmacopea
USG	Untere Spezifikationsgrenze
VFA	Verband der forschenden Arzneimittelhersteller
VMI	Vendor Managed Inventory
WBS	Work breakdown structure
WHO	World Health Organization
WIPO	World Intellectual Property Organization
ZNS	Zentralnervensystem
ZPO	Zivilprozessordnung

Wandel und Herausforderung – die pharmazeutische Industrie

Jörg Breitenbach und Dagmar Fischer

- 1.1 Entwicklung der pharmazeutischen Industrie – 2**
 - 1.1.1 Von Extrakten zu Industrieprodukten – 2
 - 1.1.2 Zusammenschlüsse – 8
- 1.2 Wandel und Herausforderung – 11**
 - 1.2.1 Der Markt für pharmazeutische Produkte – 11
 - 1.2.2 Die Industriezweige – 28
- 1.3 Der lange Weg der Entwicklung neuer Therapeutika – 42**
 - 1.3.1 Projektmanagement – 42
 - 1.3.2 Der Prozess der Arzneimittelentwicklung – 44
- Literatur – 51**

1.1 Entwicklung der pharmazeutischen Industrie

1.1.1 Von Extrakten zu Industrieprodukten

Der Wunsch, ja das Bedürfnis, Krankheiten zu lindern oder zu heilen, kann ohne Frage als eine der wichtigsten Triebfedern zur Entwicklung von Arzneimitteln im weitesten Sinne angesehen werden. Arzneimittel sind rückdatierbar bis auf 2100 v. Chr., und alle großen Kulturen trugen zur Weiterentwicklung der Medizin und Heilkunst bei.

Daher ein steckbriefhafter Blick auf einige Meilensteine, die zur Entstehung der pharmazeutischen Industrie maßgeblich beitrugen:

Im 13. Jahrhundert reformiert Friedrich der Zweite das **Gesundheitssystem** in Preußen. Der Arztberuf und der des Apothekers werden getrennt. Die Zubereitung der Arzneimittel wird in die Hand des Apothekers gelegt.

»Die Dosis macht das Gift.«¹ Dieser Satz, geprägt durch den schwäbischen Arzt Paracelsus (eigentlich Philippus Aureolus Theophrastus von Hohenheim, 1493–1541), fasst zwei bedeutsame Erkenntnisse zusammen: Erstens wird dem Wirkstoff als solches eine Wirksamkeit zuerkannt, zweitens entsteht der Dosisbegriff. Beides ist, wie noch gezeigt wird, entscheidend für die systematische Entwicklung von Arzneimitteln.

Seit Justus Liebig ein neues, forschungsorientiertes Ausbildungskonzept vorgelegt und durchgesetzt hatte, verfügte Deutschland über eine Vielzahl sehr gut ausgebildeter Chemiker. Mit dem Fortschritt in Chemie und Physik konnte die systematische Erforschung der Wirkung von Arzneimitteln begonnen werden. Gleichzeitig wurde die Technik der Tierexperimente ausgebaut, sodass die Wirkung von Giften und Arzneien am ganzen Körper und an den einzelnen Organen verfolgt werden konnte. Es war dies die Geburtsstunde der Pharmakologie. Die ersten Erfolge errang die Arzneimittelchemie mit der Isolierung der reinen Wirkstoffe aus bekannten Drogen: 1803 das Morphinium aus dem Mohn, 1818 das Strychnin aus dem Samen der Ignatiusböhen und 1821 das Chinin aus der Rinde des Chinabaumes.

Von der reinen Erkenntnis der Wirksamkeit bis zum chemischen Aufbau des Wirkstoffs sollte es noch mal mehr als 100 Jahre dauern: Der chemische Aufbau des Morphioms, die **Strukturanalyse**, wurde erst 110 Jahre nach der Entdeckung des Stoffes aufgeklärt. Die Synthese wiederum gelang erst 135 Jahre nach der Isolierung. Um 1890 gab es nur wenige chemisch hergestellte Wirkstoffe: Chloroform zur Narkose, Chloralhydrat als Schlafmittel, Iodoform zur Desinfektion und von der Salicylsäure wusste man, dass sie bei rheumatischen Beschwerden hilfreich sein konnte.

In Preußen betrug die Apothekendichte um 1830 weniger als eine Apotheke auf 10.000 Einwohner, im Westen lag sie um den Faktor 1,5 höher. Die teilweise absichtlich begrenzte Neuzulassung von Apotheken konnte mit dem Bevölkerungswachstum nicht Schritt halten. Erst die **Bismarcksche Sozialgesetzgebung**, insbesondere das Krankenversicherungsgesetz von 1883, ermöglichte einer breiten Bevölkerung die medizinische Versorgung, sodass die Nachfrage stark anstieg.

1877 und 1891 gab es in Deutschland ein Reichsgesetz über Markenschutz und Warenbezeichnungen, das sich an den Anforderungen der Industrie nach Schutz der wissenschaftlichen Leistungen orientierte.

Die Herstellung größerer Mengen von Wirkstoffen und Medikamenten führte zur Trennung zwischen Apotheke und **pharmazeutischer Fabrik**. Gesetzgebung, Markt und wissenschaftliche Innovation hatten zur Bildung eines neuen Industriezweiges beigetragen.

Viele Apotheker trugen diesem Umstand als clevere Geschäftsleute Rechnung und bauten eigene Fabrikationsstätten auf. Der erste war Heinrich Emanuel Merck (1794–1855), Besitzer der Engel-Apotheke in Darmstadt. Er startete 1827 in einer pharmazeutisch-chemischen Fabrik mit der Herstellung von Alkaloiden, dem Ursprung der heutigen Merck Darmstadt. Sein Großnekel gründete 1889 Merck & Co. in New York. Nach dem Ersten Weltkrieg wurde daraus die selbstständige amerikanische Merck & Co., die ihre Produkte heute unter dem Namen Merck Sharp & Dome (MSD) vertreibt. In Berlin entstand aus der Grünen Apotheke am Wedding die spätere Schering AG. Christian Engelman und C. H. Boehringer begründeten jene Firma, aus der später die Boehringer Firmen

1 »Alle Dinge sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.«

in Ingelheim und Mannheim entstehen sollten. Die Brüder Albert und Hans Knoll gründeten zusammen mit Max Deage die Knoll AG in Ludwigshafen. Ähnliches geschah in der Schweiz. 1859 wurde die erste Teerfarbenfabrik auf dem Kontinent gegründet, die Chemische Industrie in Basel, kurz Ciba.

1860 schrieb Oliver Wendell Holmes, US-amerikanischer Mediziner und Schriftsteller: »Ich glaube fest daran, dass, wenn man die ganze Materie der Medizin, wie sie nun benutzt wird, auf dem Grund der Meere versenken würde, wäre es besser für die Menschheit und schlechter für die Fische.«Trotzdem entstanden aus einer empirischen Wissenschaft bald nützliche Medikamente und Arzneimittel. Dazu hatte der deutsche Chemiker Friedrich Woehler beigetragen, als er 1836 zum ersten Mal Harnstoff synthetisierte. Dies gelang ihm aus einer anorganischen Substanz, die eine organische Substanz, nämlich Harnstoff, als Resultat hatte. Chemiker versuchten von da an, Chemikalien auf künstliche Art und Weise aus einfachen Bausteinen herzustellen. 1856 studierte der 18-jährige William Henry Perkin am Royal College of Chemistry in London Chemie unter dem deutschen Chemiker August Wilhelm Hoffmann. Perkin versuchte sich in einem kleinen Laboratorium im elterlichen Haus an der Synthese von Chinin. Obwohl er nicht erfolgreich war, produzierte er durch Zufall den ersten synthetischen Farbstoff, den er Mauveine nannte.

Später sollte dieser Farbstoff als Anilin schwarz oder blau bekannt werden. Diese Entdeckung führte zur Suche nach neuen Synthesen, z. B. durch Friedrich Bayer, der natürliche Farbstoffe extrahierte. Ähnliches geschah bei den Firmen Geigy und Ciba in der Schweiz. 1888 gründete die Friedrich Bayer GmbH, die es seit 1863 gab, ihre pharmazeutische Abteilung, um den ersten synthetischen Wirkstoff Phenacetin zu vermarkten. Phenacetin war von dem Chemiker Carl Duisberg entdeckt worden. Erst 1869 hatte Dimitrij I. Mendelejew das Periodensystem der Elemente entwickelt.

Gegen Fieber gab es bis 1883 nur Chinin. Das erste künstliche Fiebermittel wurde von Ludwig Knorr gefunden. Die Firma Hoechst brachte es 1884 als Antipyridin auf den Markt. Die Firma Kalle und Co. in Biebrich brachte Acetanilid als Antifebrin gegen Fieber auf den Markt. Diesem folgten 1888 Phenacetin und später die Acetylsalicylsäure als Aspirin der heutigen Bayer AG. Phenacetin gilt

als das erste Arzneimittel, das von einer privaten Firma synthetisiert, entwickelt und vermarktet wurde. Es ist dies auch die Stunde der disziplinübergreifenden Forschung: Arzt, Apotheker und Chemiker bilden Forschungsgruppen. Die Synthese von Aspirin 1897 und dessen Einführung 1899 begründete Bayers Dominanz auf dem Gebiet synthetischer Chemikalien, die sich bis zum Beginn des Ersten Weltkrieges hielt.

Die Entdeckung, dass aus Bestandteilen des Steinkohlenteers Farbstoffe hergestellt werden können, hatte ein Vierteljahrhundert zuvor zur Gründung der Farbenfabriken geführt. Aus dem gleichen Grundstoff wurden nun Arzneimittel hergestellt. Die Entwicklung der deutschen Farbstoffindustrie gab einen weiteren Anstoß zur Herstellung synthetischer Arzneimittel. Verschiedene Zwischenprodukte bei der industriellen Erzeugung von Farbstoffen (**Anilinfarben**) erwiesen sich als geeignete Rohmaterialien zur Synthese von wirksamen Arzneimitteln. Beispiele sind die Sulfonamide (Prontosil, Aristamid, Cibazol, Supronal), die schwefelhaltige Abkömmlinge von Anilinfarbstoffen darstellen. Auch die Firmen Ciba und Geigy in der Schweiz widmeten sich dem Gebiet. Gegen Ende des Jahres 1900 gab es rund 620 Arzneimittelhersteller.

Ein Blick über den Atlantik zeigt ähnliche Gründungsdaten. Als die Wiege der amerikanischen pharmazeutischen Industrie gilt Philadelphia mit dem ersten Krankenhaus (1751).

Geprägt durch den Civil War gründeten Pharmazeuten wie John Wyeth, William Warner und Louis Dohme und Ärzte wie Walter Abbott und William E. Upjohn Firmen zur Herstellung pharmazeutischer Produkte².

Der Weg in ein neues Industriesegment, die **pharmazeutische Industrie** als Teil der chemischen Industrie, war geebnet. Apotheke und Farbenindustrie hatten nacheinander wissenschaftliche Grundsteine für diese Entwicklung gelegt. Wie ging es weiter?

2 Gründungsdaten wichtiger amerikanischer pharmazeutischer Firmen: Frederick Stearns & Company (1855), William R. Warner & Co. (1856), E. R. Squibb & Sons (1858), Wyeth (1860), Sharp & Dohme (1860), Parke, Davis & Company (1866), Eli Lilly & Company (1876), Lambert Company (1884), Johnson & Johnson (1885), Upjohn Company (1886), Bristol-Myers (1887), Merck (U.S.) (1887), Abbott Laboratories (1888), G. D. Searle (1888), Becton Dickinson (1897).

Tab. 1.1 Entwicklung der pharmazeutischen Forschung und Industrie im Überblick

Zeitraum	1880–1880	1880–1930	1930–1960	1960–1980	1980–2009
Wissenschaftlicher Fortschritt	<ul style="list-style-type: none"> – Mikroskope – Entdeckung der Zelle – Pathologie; G. B. Morgagni – Geburtshilfe; W. Hunter – Organische Chemikalien – Milzbrand-Bazillus; R. Koch – Identifikation zellulärer Dysfunktion als Auslöser der Leukämie; R. Virchow 	<ul style="list-style-type: none"> – Isolierung von Chemikalien aus Pflanzen – Synthese von Wirkstoffen – Röntgenstrahlen – Organische Chemie – Diphterietoxine; E. von Behring – Penicillin; A. Fleming 	<ul style="list-style-type: none"> – Prozessentwicklung – Große Synthesemaßstäbe – Orale Antidiabetika Sulfonylharnstoffe – DNA-Struktur; F. Crick, J.D. Watson, M. Wilkins – Synthese der Geschlechtshormone; A. Butenandt – Identifikation von Hormonstörungen und Strahlenschäden als Krebsauslöser – Identifikation der unterschiedlichen Leukozyten-Differenzierung der Leukämien 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanismen – Rezeptoren – Genregulation; J. L. Monod – Halbsynthetische Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> – Molekulare Biologie – Enzyminhibitoren – Drug Delivery – Monoklonale Antikörper – Genomics – Humangenomprojekt – Molekulare Differenzierung der Krebskrankungen in Subspezies
Produktentwicklung	<ul style="list-style-type: none"> – Alkaloide (Morphin) – Impfung/ Immunologie – Pocken; E. Jenner – Anästhetika – Ethylether; C. Long 	<ul style="list-style-type: none"> – Schmerzmittel – Hypnotika – Insulin; F. G. Banting, C. H. Best – Impfung/ Immunologie – Tollwut; L. Pasteur – Salvarsan gg. Syphilis – Germanin (Bayer AG) gg. Schlafkrankheit – Lebertran (Eli Lilly) gg. Anämie 	<ul style="list-style-type: none"> – Sulfonamide; G. Domagk – Antibiotika Penicillin in Therapie; E. Chain, H. Florey – Streptomycin; S. A. Waksman – Vitamine – B₁₂ – Hormone – Antibabypille; G. Pincus – Impfstoff gg. Kinderlähmung, J. E. Salk 	<ul style="list-style-type: none"> – Nichtsteroidale Antirheumatika – Calcium-Antagonisten – Verapamil (Knoll AG) – Diuretika – Antipsychotika – Antidepressiva – Beta-Blocker gg. Angina Pectoris – Propranolol, J. W. Black (ICI) – ACE Hemmer – Captopril (Squibb) – H₂-Blocker Cimetidin (Smith Kline French) – Onkologie 	<ul style="list-style-type: none"> – Anti-Cholesteroll – Virale Chemotherapie – AIDS-Proteaseinhibitoren; Transkriptase-Inhibitoren – Proteine – Gentechnologisch hergestelltes Humaninsulin (Eli Lilly) – EPO – Lipidsenker – Cyclosporin als Immunsuppressivum (Sandoz AG) – Gentechnisch hergestelltes Wachstumshormon (HGH = human growth hormone) – Lutenisierungshormon-Releasinghormon (LHRH) gg. Prostatakrebs (Hoechst AG) – Sildenafil (Viagra, Pfizer)

▣ Tab. 1.1 Fortsetzung

Zeitraum	1820–1880	1880–1930	1930–1960	1960–1980	1980–2009
Industrie- struktur	<ul style="list-style-type: none"> – Akademische Forschung – Teil der chemischen Industrie 	<ul style="list-style-type: none"> – Forschung in Firmen – Marketing 	<ul style="list-style-type: none"> – Erwerb und Zusammenschluss von Forschungs- zu Marketing-, Sales- und Produktionsfirmen 	<ul style="list-style-type: none"> – Horizontale Diversifikation – Diversifikation und Innovation wird langsamer – Globalisierung – Patentabläufe/ niedrigere Gewinne (1960) 	<ul style="list-style-type: none"> – Biotech – Blockbuster – Generika – OTC – Firmen-Aquisitionen/Zusammenschlüsse – Käufermarkt – Globalisierung – Staatliche Interventionen – Life Science – Vioxx-Produktrückruf

Das Know-How der organischen Chemie in deutschen Chemiefirmen versetzte z. B. Hoechst auch in die Lage, den ersten Anti-Syphilis-Wirkstoff Salvarsan herzustellen. Mit Unterstützung seines Assistenten Sahachiro Hata entwickelte Paul Ehrlich im Jahre 1909 das Arsphenamin (Salvarsan) gegen Syphilis und andere gefährliche Seuchen. Dies war das erste spezifisch wirkende Chemotherapeutikum, das jemals hergestellt wurde. 1936 führte Bayer Prontosil ein, den ersten der schwefelhaltigen Wirkstoffe, der von Gerhard Domagk entdeckt wurde. Prontosil wirkte insbesondere gegen Streptokokken, die bei Frauen nach der Geburt oftmals tödliche Infektionen hervorriefen.

Am 11. Januar 1922 injizierten der Chirurg Frederick G. Banting und der Physiologe Charles H. Best einem 14-jährigen Jungen mit Diabetes einen Leberextrakt. 1921 war ihnen die Isolierung des Insulins gelungen. Ein historischer Durchbruch folgte. George Henry Clowes, ein englischer Emigrant und Biochemiker bei Eli Lilly, trifft sich mit seinem Freund an der Toronto University, der ihm von Banting und Bests Erfolg erzählt. Clowes offeriert die Finanzierung und Herstellung dieses Produktes durch Eli Lilly. 1923 gelingt es Eli Lilly erfolgreich, vermarktbarere Mengen von Insulin durch Extraktion aus tierischen Bauchspeicheldrüsen herzustellen. Seit den 1980er Jahren wird **menschliches Insulin** gentechnisch hergestellt. Die amerikanische pharmazeutische Industrie verstand sich mehr auf Produktion als auf Forschung. Nur Lilly und Squibb hatten eine nennenswerte nationale Präsenz. Zwischen 1932 und 1934, auf dem Höhepunkt der Wirtschaftsdpression, gingen 3.512 Firmen in den USA bankrott. Darunter auch viele pharmazeutische Unternehmer, denen es an Umsatzvolumen mangelte.

In den 1920er und 1930er Jahren findet sich auch die weite Verbreitung von Vitaminen als Projekte in den Forschungslaboratorien, die bei Glaxo von dem jungen Pharmazeuten Harry Jephcott vorangetrieben wurden. 1924 wird Vitamin D das erste pharmazeutische Produkt von Glaxo.

Zwischen den beiden Weltkriegen wurden sog. patentierte Arzneimittel (*patent medicines*) in großen Mengen verkauft. Viele der Produkte hielten nicht, was sie versprachen und Werbung und un-

seriöse Versprechungen trugen ihren Teil zur un-rühmlichen Popularität dieser Produkte bei.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die pharmazeutische Industrie ihren Ursprung in verschiedenen Wurzeln hat. Diese umfassen die sog. *retail pharmacies*, also Apothekenketten, wie z. B. Merck, SmithKline and French und Boots, die *patent medicine*-Firmen wie Beecham und Winthrop-Stearn und die Farben- und Chemiefirmen wie z. B. Ciba, Geigy, Bayer, Hoechst und ICI.

Akzeptiert man, dass die pharmazeutische Industrie in den Kriegsjahren erwachsen wurde, so lässt sich rückblickend sagen, dass sie eine außerordentlich produktive Teenagerzeit hinter sich hatte.

Mit Beginn des Zweiten Weltkrieges waren die USA weitgehend abhängig von den Wirkstoffherstellern anderer Länder. Penicillin trug zur Verbesserung der medizinischen Situation während des Weltkrieges entscheidend bei. 1928 hatte Alexander Fleming die Entdeckung gemacht. Die Massenproduktion in den USA begann 1941 mit dem Eintritt in den Zweiten Weltkrieg. Die **Fermentationstechnik** begann ihren Siegeszug. Neben Penicillin wurden Plasma und Albumin für das Militär benötigt. Alleine Lilly stellte zwei Mio. Einheiten Plasma her. In einem Zusammenschluss von 13 Firmen war es gelungen die Plasamengen bereitzustellen. Auch bei der Herstellung von Penicillin war die Zusammenarbeit von zehn Firmen Garant für den Erfolg.

Die Nachkriegszeit zeichnete sich für die amerikanische pharmazeutische Industrie durch Expansion und Entwicklung neuer Wirkstoffe aus. Streptomycin (Merck & Co., 1945), Chlortetracyclin (Lederle, 1948) und Chloramphenicol (Parke-Davis, 1949) waren Ergebnis der Suche nach Breitbandantibiotika. Benadryl (Parke-Davis, 1946) war das erste Antihistaminikum.

Der ganze Prozess wurde in den USA seit 1852 durch einen starken Verband begleitet, die American Pharmaceutical Association (APhA). Zwei Präsidenten, A. Dohme und H. Dunning, kamen aus der Industrie, ebenso wie vier Ehrenvorsitzende (E. Mallinckrodt, H. Wellcome, J. Lilly Sr. und G. Pfeiffer). Dies sorgte für eine enge Verzahnung von Industrie und akademischer Forschung.

Ein Rückblick auf die japanische Pharmaindustrie schließt hier folgerichtig an. 1945 wurde die japanische Pharmaindustrie insbesondere im Be-

reich der Produktion mit der tatkräftigen Unterstützung der amerikanischen Besatzungsmacht gefördert. Danach folgte die Ära der Einführung von neuen Medikamenten und Methoden aus dem Ausland. Als Japan 1951 unabhängig wurde, importierten japanische Pharmaunternehmen ab diesem Zeitpunkt viele neue Medikamente und neue pharmazeutische Verfahrenstechniken aus den USA und aus europäischen Ländern. Allerdings war dies auch vor dem zweiten Weltkrieg schon lange Tradition. So erwarb Takeda bereits 1907 Exklusivrechte für den Vertrieb von Bayer. Dennoch wurden japanische Firmen oft als eine Branche der Kopien und Imitationen dargestellt. In den Jahren 1965 bis ca. 1975 folgte eine Phase des schnellen Wirtschaftswachstum für die japanischen Pharmaunternehmen. In diesem Zeitraum wuchsen viele dieser Unternehmen mit einer jährlichen Rate von 15–20 % vor allem mit Blick auf die Produktion von Vitaminen, funktionsgleichen Medikamenten (*me-too*s) und manchen OTC-Präparaten. Einige große Unternehmen machten gewaltigen Profit, der nun dazu genutzt wurde, Forschungseinrichtungen auszubauen.

Bereits Mitte der 1950er Jahre erkrankten in Japan immer mehr Menschen an einer rätselhaften Krankheit, die mit Missempfindungen, Gehstörungen und Magen-Darm-Beschwerden, gefolgt von Empfindungsstörungen und Lähmungen sowie Sehstörungen (bis Blindheit) einherging. Zunächst hieß es, die betroffenen Patienten seien durch ein Virus gelähmt und blind geworden. Mitte der 1970er Jahre stellte jedoch eine von der Regierung finanzierte dreijährige Studie fest, dass es sich um einen klassischen Fall von Toxizität eines Medikamentes handelte, eines Antidiarrhoikums namens Enterovioform, welches hauptsächlich von Ciba Geigy hergestellt wurde. Dieses Mittel schädigte eine Verbindung der Nervenzellen sowie die Zellen selbst und zerstörte sie sogar. Es war in Japan üblich, Patienten in Krankenhäusern das Mittel zu geben, um »vorbeugend den Darm unter Kontrolle zu halten«. Diese Patienten entwickelten nach Wochen oder Monaten der Einnahme »periphere Neuropathien«. Dazu kam eine Lähmung des Sehnervs, weshalb man die Erscheinung subakute myelo-optische Neuropathie oder kurz »SMON« nannte. Etwa 11.000 Menschen erhielten Schadensersatz-

gelder in der Höhe von ca. 350 Millionen britischen Pfund von der Industrie.

Während der 1970er Jahre wurden viele der pharmazeutischen Gesetze (GLP, GCP, GMP etc.) vom Ministerium für Gesundheit und Soziales in Japan erlassen. 1976 wurde das *Japanese Pharmaceutical Affairs Law* überarbeitet, welches Vorschriften über die Sicherheit und die Wirksamkeit von verschreibungspflichtigen Medikamenten beinhaltete und die Neubeurteilung von Medikamenten voraussetzte. Ab etwa 1976 war die japanische Pharmaindustrie keine Imitationsbranche mehr und investierte verstärkt in die Forschung und Entwicklung eigener, neuer Medikamente. Grundlage dafür war auch eine Revision des japanischen Patentrechtes. Nach 1985 folgten viele bedeutende pharmazeutische Innovationen: technologische Innovationen für die Bewertung der Wirksamkeit von Medikamenten, medizinisch-diagnostische Technologie-Innovationen, medizinische Analysemethoden und spektrometrische Technologien, computergestützte Drug-Design-Technologien und neue Drug-Delivery-Systeme.

In den Zeitraum von 1970 bis 1995 fällt auch die Entwicklung bedeutender Produkte: Die 1899 gegründete Firma Sankyo erfand das erste Cephalosporin, dessen Nachfolger »Podomexef« heute noch zu den Umsatzträgern des Konzerns zählt. Die für Sankyo wichtigste Arzneimittelgruppe sind allerdings bestimmte Blutfettsenker. Das Unternehmen ist Erfinder der so genannten Statine, wie Pravastatin und hatte bereits 1902 Adrenalin auf den Markt gebracht. 2005 wurde aus Sankyo Co., Ltd. und Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. eine gemeinsame Holding, die seit 2007 als Unternehmensgruppe Daiichi Sankyo firmiert. Die 1894 gegründete Fujisawa brachte Anfang der 1990er Jahre das Immunsuppressivum Prograf (Tacrolimus) auf den Markt, mit dem der Konzern eine führende Stellung in der Transplantationsmedizin erwarb. Die 1781 gegründete Takeda wuchs insbesondere mit der Vitaminproduktion. 1954 wurde das Vitamin B₁₂-Derivat Alinamin auf den Markt gebracht. Lupron und Lansoprazol machten Takeda zum globalen Player in der Pharmawelt und zum größten Pharmaunternehmen Japans. Eisai, gegründet 1936, das viertgrößte, aber am schnellsten wachsende japanische Pharmaunternehmen, ist mit drei Me-

dikamenten für Erkrankungen des Zentralnervensystems, darunter das Alzheimer-Mittel »Aricept« bekannt. Yamanouchi Seiyaku, engl. Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., war ein japanischer Arzneimittelhersteller, der im Jahr 2005 mit Fujisawa Yakuhin Kōgyō fusionierte. Das neue Unternehmen hieß Astellas. Yamanouchi geht auf die im Jahr 1923 gegründete Yamanouchi Yakuhin Shōkai zurück. Im Jahr 1940 wurde dieses Unternehmen zur Yamanouchi Seiyaku K.K. Im Jahr 2004 wurde beschlossen, den japanischen Arzneimittelhersteller Fujisawa Yakuhin Kōgyō zu übernehmen. Die Fusionsverhandlungen wurden am 1. April 2005 abgeschlossen. Astellas ist heute Japans Nummer zwei im Markt.

Interessant ist ein Blick auf den japanischen Markt auch deshalb, weil er gerade durch Generikafirmen eine neue Aufteilung erfährt: Im Laufe der nächsten Jahre werden die Patente von vielen Blockbustern ihren Patentschutz in Japan verlieren. Das Patent von Astellas Pharma auf »Lipitor«, lizenziert von »Pfizer«, lief 2011 ab, Astra Zenecas Arimidex, ein Mittel gegen Brustkrebs, galt nur bis zum darauf folgenden Jahr. Mit dem nicht mehr vorhandenen Patentschutz ist es wahrscheinlich, dass Japans 80 Mrd.-US-Dollar-Markt sich weit den Generika-Herstellern öffnet. Morgan Stanley prognostiziert, dass sich der Nettogewinn von »Nichi-Iko-Pharmaceutical«, dem größten Generikaerzeuger, zwischen 2011 und 2015 beinahe verdoppeln wird, während der von Towa Pharmaceutical, mit Sitz in Osaka, um 47 % anwachsen wird. Crédit Suisse sieht den Nettogewinn von Sawai-Pharmaceutical, dem zweitgrößten Generikaerzeuger, auch mit Sitz in Osaka, in den nächsten Jahren um 25 % steigen.

Es sind nicht nur die heimischen Unternehmen, die eine gute Position haben. Sandoz war Teil der frühen Einsteiger im japanischen Markt ebenso wie der indische Generikahersteller »Lupin«, der 2007 einen Mehrheitsanteil am japanischen Generikahersteller »Kywo Pharmaceuticals Industry« erlangte. 2010 trat Teva, der weltgrößte Generikahersteller, in Japan in eine Fusion mit Japans Kowa ein und zielte auf 10 % des Marktanteils bis 2015 ab. Ebenfalls 2010 wählte die französische Sanofi-Aventis Nichi-Iko zum Partner. Die japanischen Firmen Daichi Sankyo, Mitsubishi Tanabe Pharma

und Fujifilm erklärten ebenfalls, dass sie in den Wettbewerb einsteigen. Japan war für Generikahersteller kein einfaches Pflaster. Jedes Jahr ordnet die Regierung Preissenkungen an, um die Kosten für Medikamente im Rahmen zu halten. Diese Preissenkungen haben es für manche Hersteller schwerer gemacht, Investitionen für innovative Produkte zu erwirtschaften. Sie standen auch der Ausbreitung von Generika entgegen: Brand-Produkte gewinnen gegenüber den generischen Produkten, wenn es nur eine kleine Preisdifferenz gibt.

Im Juni 2010 nahmen die Generika-Arzneimittel laut der Japan Generic Association 22,4 % des Marktvolumens ein. Dieser Betrag ist niedrig verglichen mit den Vereinigten Staaten, wo genetische Arzneimittel 70 % des Marktvolumens ausmachen.

Das Gesundheitsministerium hat nun das Ziel veröffentlicht, bis März 2013 auf einen Anteil von 30 % zu kommen. Erst im April 2010 stimmte die Regierung dafür, Preise für Arzneimittel, die noch durch ein Patent geschützt sind, unverändert zu lassen, während die für Generika gesenkt werden sollen. Japans nationale Krankenkasse hat Karten mit der Aufschrift »Generika bitte!« drucken lassen, mit denen Patienten nach Generika fragen können, ohne die Autorität der Ärzte anzuzweifeln.

1.1.2 Zusammenschlüsse

Wie bereits beschrieben, fanden viele der Pharmafirmen – insbesondere in Europa – ihren Ursprung in der Wirkstoffentwicklung durch Chemiker, die ihre Wirkstoffe selbst synthetisierten. Produktionskopien, also solche, die durch andere Prozesse hergestellt wurden, und Marketing-Kopien der Wirkstoffe, die durch die großen Firmen vertrieben wurden, waren ein zweites Standbein.

Als sich die pharmazeutische Industrie in den 1950er und 1960er Jahren etabliert hatte, waren die meisten der großen **Pharmafirmen** vollständig vertikal integriert, d. h., sie betrieben alle Prozesse von der frühen Forschung über die Entwicklung bis zur Produktion, dem Verkauf und Marketing selbst. Ein Konzept, das heute von den Pharmafirmen heftig diskutiert, vielfach durch **Outsourcing** unterbrochen oder ergänzt und von Biotech-Firmen nicht mehr praktiziert wird.

Diese Firmen strebten danach, gleichzeitig globale Verkaufs- und Marketing-Netzwerke aufzubauen, um ihre Entwicklungskosten durch Verkäufe in möglichst vielen Ländern schnell zu kompensieren. Ein Aspekt, der bis heute seine Gültigkeit hat.

Da das **Patentrecht** zu dieser Zeit in vielen Ländern keinen Schutz für die Produkte der großen multinationalen Firmen bot, teils weil staatsübergreifende Übereinkünfte im Patentrecht fehlten, teils weil das Patentrecht noch wenig entwickelt war, war die Kopie von pharmazeutischen Produkten legitim und weit verbreitet. Die multinationalen Firmen waren daher bestrebt, ihre Produkte möglichst überall zu vertreiben und gleichzeitig den Nachahmern den Markteintritt zu erschweren.

Dies führte zu einer sehr **restriktiven Lizenzaktivität**. Firmen gaben ihre Produkte in Lizenzverträgen nur an Firmen weiter, wenn diese in den jeweiligen regionalen Märkten keine eigene Präsenz hatten. So entstanden Frühformen des Co-Marketing und der Co-Promotion, also dem Vertrieb einer Substanz unter verschiedenen oder gleichen Warenzeichen.

Patentrecht als Einstiegshürde für Nachahmer und strategische Partnerschaften – dies sind heute weit verbreitete Prinzipien, verfolgt man nur die Schlagzeilen im Kampf zwischen Originator und Generikaanbieter.

Das Patentrecht der DDR kannte keinen Stoffschutz, sondern nur Verfahrenspatente. Dies gestattete, sich frühzeitig mit der Suche nach neuen Syntheseverfahren für Wirkstoffe zu befassen. Ein Modell, das auch zum Wachstum der Generika-industrie in Indien beitrug. Im Unterschied zur Bundesrepublik entwickelte man in der DDR keine Nachahmerprodukte, sog. *me-toos*, also ähnliche Substanzen, was für das von staatlicher Seite stets limitierte Arzneimittelsortiment als durchaus typisch gelten kann.

Die pharmazeutische Industrie wurde durch die Vielzahl von Unternehmen geprägt, und so kam es in den 1970er Jahren zu Zusammenschlüssen, der ersten **Konsolidierungsphase**. Multinationale Firmen akquirierten kleine Firmen in Ländern, wo sie keine direkte Präsenz hatten. Kleinere nationale Firmen schlossen sich zusammen, um besser mit den sich ausdehnenden multinationalen Firmen

im Wettbewerb stehen zu können. Dieser Prozess verlief in den einzelnen Märkten unterschiedlich. In England und der Schweiz hatte die Konsolidierung sehr früh begonnen und zu großen, finanziell starken Konzernen geführt, die ihre Forschungsausgaben erhöhen konnten, um einen konstanten Produktfluss zu gewährleisten.

In Frankreich hingegen fand eine Konsolidierung einiger kleinerer forschungsbasierter Firmen statt, die jedoch nur eine begrenzte Präsenz auf den ausländischen und Überseemärkten hatten. Die deutsche Industrie war dominiert von großen Chemiefirmen, Hoechst, Bayer und BASF, während in Spanien und Italien zunächst das Fehlen einschlägiger Patentgesetze zu einer sehr fragmentierten, aus vielen kleinen Unternehmen bestehenden Industrie führte.

Zu dieser Zeit war die US-amerikanische Pharmaindustrie bereits geprägt von einer Vielzahl von Zusammenschlüssen mit dem Resultat, dass diese großen Firmen ein sehr etabliertes globales Netzwerk und beeindruckende Forschungsstandorte hatten.

Die Zusammenschlüsse großer, international operierender Firmen ist einer der letzten Schritte, der die Pharmaindustrie bislang maßgeblich formte und auch weiterhin formen wird. Nicht nur aus historischem Interesse sei hier eine Übersicht der großen Übernahmen aufgeführt, die in jeder neuen Auflage dieses Buchs auf den neusten Stand gebracht wurde.

- 1995 erwirbt Pharmacia die Firma Upjohn für 6 Mrd. US-Dollar.
- 1996 schließen sich Ciba-Geigy und Sandoz zur Novartis zusammen.
- 1998 gleich drei **Elefanten-Hochzeiten**: Sanofi und Synthelabo, Astra und Zeneca, sowie Hoechst und Rhone-Poulenc. Letztere firmieren fortan unter dem Namen Aventis.
- 1999 erwirbt Pharmacia&Upjohn Monsanto und im bisher finanziell teuersten Schachzug, fällt Warner-Lambert für 87 Mrd. US-Dollar an Pfizer.
- Im Januar 2000 folgten dann SmithKline Beecham und Glaxo Wellcome, welche zu GlaxoSmithKline werden. Die Übernahme erfolgte für 76 Mrd. US-Dollar.
- 2001 kauft Johnson & Johnson die Firma Alza für 11 Mrd. US-Dollar. BristolMyersSquibb erwirbt DuPont Pharmaceuticals für 8 Mrd. US-Dollar.
- 2002 ist es wieder Pfizer, das Pharmacia für 55 Mrd. US-Dollar übernimmt.
- 2004 übernimmt Sanofi-Synthelabo Aventis für 66 Mrd. US-Dollar und wird zu Sanofi-Aventis.
- 2005 erwirbt Solvay Fournier Pharma für 2 Mrd. US-Dollar und in Japan bilden sich Daiichi Sankyo und Astellas.
- 2005 unternimmt Novartis mehrere Akquisitionen: Eon Labs für 2,6 Mrd. US-Dollar, Hexal für 5,7 Mrd US-Dollar und 58 % Anteile an Chiron für 5,5 Mrd US-Dollar und damit auch den größten »Biotech- Deal« im Jahr 2005.
- In Japan erwirbt Sankyo Daiichi Pharmaceutical 2005 für 7,5 Mrd US-Dollar.
- In Großbritannien erwirbt Reckitt Benckiser Boots Healthcare International für 3,4 Mrd US-Dollar.
- Im Generikabereich verleiht sich 2005 Teva die amerikanische IVAX für 7,4 Mrd US-Dollar ein.
- 2006 akquiriert Bayer Schering und firmiert unter dem Namen Bayer-Schering Pharma.
- 2006 übernimmt die Firma Johnson & Johnson für 16,6 Mrd. US-Dollar den Bereich der rezeptfreien Medikamente von Pfizer.
- AstraZeneca erwirbt MedImmune für 15,6 Mrd. US-Dollar im April 2007.
- Im Januar 2008 übernimmt Eisai MGI Pharma für 3,9 Mrd. US-Dollar.
- Im April 2008 erwirbt Takeda Millenium für 8,8 Mrd. US-Dollar und Novartis erwirbt 25 % von Alcon für 11 Mrd. US-Dollar.
- Im August 2008 kann sich Daiichi 51 % an Ranbaxy für etwa 4 Mrd. US-Dollar sichern, während Eli Lilly Imclone für 6,5 Mrd. US-Dollar erwirbt.
- Der Merck-Konzern verleiht sich 2008 mit Serono für 10,6 Mrd. Euro das größte allein auf Biotechnologie spezialisierte Pharmaunternehmen Europas ein.
- Roche akquiriert weitere Anteile an Genentech in der Höhe von 46,8 Mrd. US-Dollar im März 2009.
- Im April 2009 erwirbt GlaxoSmithKline Stiefel Laboratories (1847 in Deutschland gegründet) für 3,6 Mrd. US-Dollar.

- 1
- Im September 2009 kündigt Abbott Laboratories die Übernahme von Solvay für insgesamt 5,2 Mrd. Euro an. Zum Barpreis kommen noch 400 Mio. Euro für Pensionszahlungen hinzu sowie 300 Mio. Euro von 2011 bis 2013 für das Erreichen bestimmter Entwicklungsschritte. Gemessen an diesem Preis würde Abott für Solvay das 1,9-fache des Umsatzes sowie das zehnfache des Gewinns vor Steuern, Abschreibungen und Zinsen bezahlen. Solvay ist neben Bayer und der Merck KGaA eines der letzten Unternehmen, das Chemie- und Pharmageschäft als Mischkonzern unter einem Dach vereint.
 - Im Oktober 2009 bezahlt Pfizer rund 68 Mrd. US-Dollar für den Biotechnologiespezialisten Wyeth. Zusammen haben die beiden Pharmaunternehmen einen Jahresumsatz von etwa 71 Mrd. US-Dollar und rund 130.000 Angestellte. Im Rahmen dieser Akquisition entscheiden die Kartellbehörden, dass Pfizer etwa die Hälfte der Tiergesundheitsparte von Wyeth und sein Impfstoffgeschäft für Pferde verkaufen muss. Boehringer Ingelheim erwirbt dieses Geschäft.
 - Ebenfalls im Oktober 2009 erhält Merck & Co. von der F.T.C., der amerikanischen anti-Kartellbehörde Federal Trade Commission, die Genehmigung den Konkurrenten Schering-Plough für rund 41 Mrd. US-Dollar zu übernehmen. Beide Unternehmen haben deutsche Wurzeln, die aber längst gekappt sind: Das Vorgängerunternehmen der amerikanischen Pharmafirma Schering-Plough ging im Jahr 1941 aus der amerikanischen Niederlassung der deutschen Schering AG hervor. Die amerikanische Filiale wurde während des zweiten Weltkriegs von der Regierung in Washington verstaatlicht und später in ein privates Unternehmen umgewandelt. 1973 fusionierte das amerikanische Unternehmen dann mit Plough zu Schering-Plough. Der amerikanische Pharmakonzern Merck & Co wiederum geht ebenso wie das deutsche Pharmaunternehmen Merck KGaA aus Darmstadt auf die Industriel-Familie Merck zurück. Merck & Co. war bis 1917 die amerikanische Tochter der Darmstädter Merck KGaA, wurde dann aber im Zuge des Ersten Weltkriegs verstaatlicht. Die Unternehmen sind trotz der Namensähnlichkeit völlig unabhängig voneinander.
 - Sanofi Aventis akquiriert die im Privatbesitz befindliche BiPar – eine auf Biopharmazeutika und Onkologie spezialisierte Firma – für 500 Mio. US-Dollar und startet eine bemerkenswerte Akquisitionsserie im Generika-Bereich. Zwei lateinamerikanische Generikafirmen: Medley in Brasilien für 664 Mio. US-Dollar und die mexikanische Kendrick Farmaceutica. Dann erwirbt man etwa 5 % Anteile an Nichi-Iko in Japan für 55 Mio. US-Dollar und kauft die polnische Konsumer Healthcare Gruppe Nepentes für 130 Mio. US-Dollar. Bereits 2008 hatte man die tschechische Generikafirma Zentiva erworben. Der Beginn der Generika-Strategie von Big-Pharma nach dem Vorbild von Novartis' Sandoz.
 - 2010 steigt die Generikagroßmacht Teva in Europa durch die Akquisition von Ratiopharm ein, die sie für 3,6 Mrd. Euro erwirbt.
 - Im Mai 2010 kündigt Abbott Laboratories eine Einigung für den Erwerb von Piramal Healthcare Limited an, indem für ein *up-front payment* von 2,1 Mrd. US-Dollar und weitere Zahlungen von 400 Millionen US-Dollar über vier Jahre das Geschäft in Indien (Healthcare Solutions) erworben wird. Damit wird Abbott zur größten Pharmafirma in Indien.
 - Im Mai 2011 erwirbt Takeda Nycomed für 9,6 Mrd. Euro.
 - Im Oktober 2011 kündigt Abbott Laboratories Erstaunliches an: Man trennt sich von der Pharmasparte und gründet eine neue Firma mit dem Namen AbbVie mit ca. 18 Mrd. US-Dollar Umsatz. Abbott bleibt eine Gesundheitsfirma mit den Bereichen Ernährung, Diagnostika, *molecular optics*, Medizinprodukten und *branded generics* weiter unter dem Namen Abbott Laboratories und ca. 22 Mrd. US-Dollar Umsatz.
- Erstaunlich, aber nicht überraschend ist jedoch festzuhalten, dass das Wachstum der gesamten pharmazeutischen Industrie 2010 mit ca. 12 % den größten Schub aus dem Generikabereich hatte, während gleichzeitig in den Jahren 1989 bis 2010

große Pharmakonzerne mit mehr als 5 Milliarden US-Dollar Umsatz ihren Beitrag um 1,9 % verminderten. Auch fand nicht etwa eine Konsolidierung der Pharmaindustrie an sich statt. Von 1989 bis 2010 ist nach einer Studie von McKinsey die Anzahl der Firmen von 89 auf 192 angestiegen. Es gibt mehr spezialisierte Player, die sich etabliert haben und die Konkurrenz wachsen lassen. Dabei wurden nur Firmen mit einem Umsatz von mehr als 500 Millionen US-Dollar betrachtet. Für Big Pharma heißt dies auch, dass der große Forschungsaufwand in Zukunft nicht notwendigerweise weiter tragbar ist. Fixe Kosten werden über die Dauer als Tribut an einen volatilen Marktes reduziert werden müssen. Dies führt zu einem verstärkten Outsourcing.

Sollte Big Pharma keine Innovationen liefern, bleiben lediglich die Stärke der Marken und das globale Netzwerk als Grund, um einen Preisaufschlag über Generika zu fordern.

Ein Vergleich zur Automobilindustrie zeigt, dass über die Jahre die Wertschöpfungskette in kleinere Teile zerschnitten wurde. Heute gibt es Hersteller für alle Komponenten entlang der Wertschöpfungskette.

Ähnliche Trends sehen wir im pharmazeutischen Bereich: Big Pharma konzentriert sich auf die Vermarktung und ist oftmals auf ein erfolgreiches *in-licensing* der innovativen Produkte angewiesen. Der Weg in die **branded generics und emerging markets**, wie er im Kapitel 11 beschrieben wird, ist eine Konsequenz dieser Entwicklung.

1.2 Wandel und Herausforderung

1.2.1 Der Markt für pharmazeutische Produkte

Die pharmazeutische Industrie hat sich im heutigen Wirtschaftsgeschehen ohne Frage zu einem bedeutenden Industriezweig entwickelt. Die von ihr angebotenen Arzneimittel sind einerseits Gegenstand des täglichen Wirtschaftsverkehrs und unterliegen damit den gleichen Regularien und Vorschriften wie alle anderen Handelsgüter auch. Da Arzneimittel aber zur Anwendung an Mensch und Tier bestimmt sind, nehmen sie andererseits als sog. »Waren besonderer Art« eine Sonderstellung

ein. Das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), das Gesetz über die Werbung auf dem Gebiet des Heilwesens (HWG) und die AMWHV (Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft⁶, kurz: Arzneimittel- und Wirkstoff-Herstellungs-Verordnung) stellen in Deutschland zusätzliche Rahmenbedingungen auf, denen Arzneimittel oder der Umgang mit Arzneimitteln genügen müssen.

Die pharmazeutische Industrie zählt zu den sog. weißen Industrien. Sie benötigt weder große Flächen noch in großen Mengen Rohstoffe, deren Vorräte begrenzt sind wie in der Stahl- oder chemischen Industrie. Der wesentliche »Rohstoff« ist die Intelligenz der Mitarbeiter. Circa 10 % der Beschäftigten sind Akademiker und darüber hinaus werden überwiegend Fachkräfte beschäftigt.

Die **Bedeutung der Pharmaindustrie** und ihrer Produkte für die ganze Gesellschaft, der gesamtwirtschaftliche Effekt ist hier nicht eindeutig quantifizierbar, kommt jedoch u. a. durch höhere Lebenserwartung, verhinderte Neuerkrankungen und geringere Arbeitsausfälle zum Ausdruck. Vor 100 Jahren betrug die durchschnittliche Lebenserwartung der Menschen in Industrieländern nicht einmal 40 Jahre. Heute werden Frauen in Deutschland im Durchschnitt älter als 82 Jahre, Männer älter als 77 Jahre. Damit hat sich in den vergangenen 100 Jahren die Lebenserwartung der Neugeborenen in Deutschland mehr als verdoppelt. Neben den besseren hygienischen Verhältnissen und der gestiegenen Qualität der Ernährung ist dafür v. a. die bessere medizinische Versorgung, insbesondere die Bereitstellung wirksamer Arzneimittel verantwortlich. Schon ein durchschnittlicher Krankenstand von ca. 5 % der Beschäftigten bedeutet für das Bruttosozialprodukt der Bundesrepublik Deutschland eine jährliche 2-stellige Milliarden-Euro-Einbuße. Wenn die Anwendung vorbeugender oder heilender Arzneimittel eine Absenkung des Krankenstandes um nur 10 % bewirkt, bedeutet dies eine bedeutsame volkswirtschaftliche Einsparung von etwa 6 Mrd. Euro.

In der gesamten Kostenentwicklung des Gesundheitswesens ist der Anteil der Aufwendungen

für Arzneien in den Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) rückläufig. Zu der oft erhobenen Behauptung, es bestehe ein Zusammenhang zwischen der Zahl der Arzneimittel und der Höhe des Arzneimittelverbrauchs, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgestellt, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass eine starre staatliche Kontrolle der Herstellung und des Vertriebs von Arzneimitteln einen Einfluss auf das Gesamtvolumen des **Arzneimittelverbrauchs** hat. Ebenso gibt es nach Auffassung der WHO keine Hinweise, die zu der Annahme berechtigen, dass ein numerisch großes Angebot von Arzneimitteln die Höhe des Arzneimittelverbrauchs signifikant beeinflusst. In allen Industrienationen hat sich gezeigt, dass die Entwicklung des Arzneimittelverbrauchs und des Wohlstands eng miteinander verknüpft sind. Auf der einen Seite schafft der wachsende Lebensstandard die materiellen Voraussetzungen für höhere Gesundheitsausgaben, andererseits hat er einen höheren Bedarf an Gesundheitsfür- und -vorsorge und damit auch an Arzneimitteln zur Folge. Ursachen dieser Entwicklung sind die mit dem wachsenden Wohlstand in der Regel verbundenen Begleiterscheinungen wie höherer Verbrauch an Genussmitteln, falsche Ernährung, Bewegungsmangel und wachsender Stress. Diese Faktoren haben in allen Staaten zu einem steigenden Arzneimittelverbrauch geführt, und zwar unabhängig vom politischen System, von der Wirtschaftsordnung oder Art der Arzneimittelkontrolle. Dies gilt im Übrigen auch für jene Staaten, in denen für Arzneimittel nicht beim Publikum geworben werden darf.

Anders als andere Arbeitsgebiete wie z. B. die Chemie, entwickelt sich der Pharmamarkt weniger stark abhängig von Konjunkturzyklen. Die Nachfrage in diesem Markt wird v. a. durch die Multimorbidität alternder Bevölkerungen, ungesunde Lebensweise, Epidemien wie Grippe, AIDS, Malaria und Tuberkulose sowie nicht zuletzt durch den medizinischen Fortschritt getrieben. Der Arzneimittelverbrauch steigt mit dem Alter und liegt bei der Gruppe der 80- bis über 90-Jährigen am höchsten. Die Gruppe der 25- bis 35-Jährigen bildet im Arzneimittelverbrauch derzeit das Minimum in Deutschland. Hinzu kommt das Bevölkerungs-

wachstum: am 31.10.2011 gab es sieben Mrd. Menschen auf der Erde.

Im Jahr 2011 lassen sich die weltweiten Pharmamärkte in die führenden Märkte unterteilen.

- USA, mit einem Umsatz in Höhe von 340 Mrd. US-Dollar,
- Europa (mit den fünf führenden Märkten UK, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien) mit rund 217 Mrd. US-Dollar,
- Süd- und Südostasien 83 Mrd. US-Dollar,
- Japan mit 107 Mrd. US-Dollar und
- Lateinamerika 63 Mrd. US-Dollar.

Der gesamte Weltpharmamarkt hatte 2010 ein Volumen von ca. 875 Mrd. US-Dollar. Das entspricht einem Wachstum von rund 4,1 % gegenüber 2009. Das Wachstum des Weltpharmamarktes wird in 2011 zu einem geschätzten Volumen von 916 Mrd. US-Dollar führen, während für 2012 952 Mrd. US-Dollar vorausgesagt werden. Interessanterweise zeigten die Top-Märkte in Lateinamerika (Brasilien, Mexiko und Argentinien) in der gleichen Zeit ein Wachstum von etwa 21,5 % gegenüber 2009.

Grundsätzlich ist festzustellen, dass der Anteil der USA am Weltpharmamarkt von 2006 bis 2008 stetig gesunken ist. Während 2006 der Anteil noch bei 42,8 % lag, betrug er 2008 nur noch 38,8 %. Das Wachstum des Marktes ist dann von 2004 mit 7,9 % auf 4,5–5,5 % im Jahr 2009 gefallen. In 2010 zeigte der amerikanische Markt ein geringes Wachstum von ca. 4,4 % gegenüber 2009.

Im Jahr 2010 hat Europa für die Produktion von Arzneimitteln seinen Spitzenplatz mit 137 Mrd. Euro von den USA mit 111 Mrd. Euro zurückgewonnen und bis 2005 weiter ausgebaut mit ca. 43 % des Gesamtvolumens in US-Dollar. Das ist nicht nur auf die Bedeutung Irlands als Produktionsstandort zurückzuführen. Japan fiel weiter hinter Europa zurück. Erfreulich ist, dass im internationalen Vergleich Deutschland seine Stellung als Produktionsstandort für pharmazeutische Erzeugnisse halten konnte. Acht Prozent der gesamten Pharmaproduktion aus Europa, Japan und USA, die sich im Jahre 2009 auf einen Wert von 350 Mrd. Euro belief, stammte aus Deutschland. 2008 waren es 8 %, 1990 waren es 9 %. Im Vergleich zu Japan und USA haben die Staaten der Euro-Zone in den letzten sechs Jahren von der Stärke ihrer Währung profitiert. Die