



## Presse-Information

Press release • Information de presse

### Kontakt/Contact:

Dr. Kathrin Rübberdt

Tel. ++49 (0) 69 / 75 64 - 2 77

Fax ++49 (0) 69 / 75 64 - 2 72

e-Mail: [presse@dechema.de](mailto:presse@dechema.de)

Dezember 2012

### Neue Technologien beflügeln die Pharmaproduktion

- **Kostenoptimierte Produktionsmethoden**
- **Innovative Diagnosemethoden und Wirkstoffkompositionen**
- **Demografischer Wandel als Wachstumsmotor**

Die Pharmabranche konnte sich im Gegensatz zu anderen Branchen auch im Krisenjahr 2009 über steigende Umsätze freuen. Und dieser Trend scheint ungebrochen. Nach Prognosen von IMS Health wird für 2012 weltweit mit einem Umsatz zwischen 960 und 970 Mrd. US-Dollar gerechnet, nachdem die Branche 2011 einen Umsatz von 955 Mrd. US-Dollar verbuchte – ein Plus von 5,1 Prozent gegenüber dem Vorjahr. Dabei werden der demografische Wandel und die damit einhergehenden Alterserkrankungen sowie eine Zunahme der Zivilisationserkrankungen in den Schwellenländern als größte Wachstumsmotoren für die Zukunft angesehen.

Von 2012 bis 2016 rechnet die Ratingagentur Standard & Poor's (S&P) in den sogenannten Emerging Markets mit einem jährlichen Wachstum von 12 bis 15 Prozent. Für die USA erwarten die Ratingexperten im gleichen Zeitraum einen Anstieg von lediglich bis zu vier Prozent.

Der steigende Wohlstand in den aufstrebenden Märkten wie China oder Indien geht mit einer Zunahme von Volkskrankheiten wie Diabetes, Bluthochdruck und Krebs einher. Diese Krankheiten traten früher vorwiegend in den USA und Europa auf. Inzwischen gilt China bereits als größter Markt für Diabetes- und zweitgrößter Markt für Krebstherapeutika. Jährlich erkranken etwa 2,2 Millionen Patienten neu an Krebs, an Diabetes litten 2010 rund 92 Millionen Erwachsene. 2030 könnte deren Zahl laut S&P auf 130 Millionen steigen. Neben der Zunahme der Zivilisationskrankheiten führt – so die Einschätzung – auch die Alterung der Bevölkerung dazu, dass China schon 2015 nach den Vereinigten Staaten zum zweitgrößten Pharmamarkt der Welt aufsteigen könnte.

Waren früher hohe Gewinne, eine unabhängige Preisgestaltung und eine gut gefüllte Pipeline selbstverständlich, so stehen dem heute hohe Ausgaben für Forschung- und Entwicklung, Gewinneinbußen durch Generika sowie eine wachsende Marktmacht der Zulieferer gegenüber. Um im globalen Wettbewerb bestehen zu können, setzt die Branche daher verstärkt auf Prozess- und Kostenoptimierung. Damit erlangen innovative Technologien, aber auch neue Therapie- und Diagnosemethoden eine immer wichtigere Bedeutung.

### **Biopharmazeutika erweitern die Produktpalette**

Die Entwicklung neuer Arzneimittel ist geprägt durch den Fortschritt auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften. Ein immer tieferes Verständnis der komplexen Abläufe in Zellverbänden und Organen ermöglicht es, die Entstehung von Krankheiten auf der Ebene der beteiligten Moleküle zu verstehen und im Rahmen einer personalisierten Medizin Therapien und Medikamente zu entwickeln.

So nimmt die Anzahl von Proteinen und Enzymen, die zu therapeutischen oder immunisierenden Zwecken eingesetzt werden, derzeit rasant zu. In Deutschland sind nach Angaben der Boston Consulting Group (BCG) gegenwärtig rund 200 Biopharmazeutika mit etwa 110 verschiedenen Wirkstoffen zugelassen. Biopharmazeutika sind Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

Weltweit wächst der Markt für Biopharmazeutika, 2010 hatte er bereits ein Volumen von 107 Mrd. US-Dollar erreicht und bis 2015 ist mit einer Steigerung auf über 167 Mrd. US-Dollar zu rechnen, so die Prognosen im „Global Biopharmaceutical Market Report (2012-2015)“ von IMARC Research Inc. Auf den acht größten Märkten, dazu zählen USA, Deutschland, Japan, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien und Kanada, werden künftig etwa 79 % des weltweiten Anteils der Biopharmazeutika umgesetzt werden. Der Marktanteil von Biopharmazeutika in den sogenannten Emerging Markets (Brasilien, Russland, Indien, China, Mexico, Türkei und Süd-Korea) wird ebenfalls steigen. 2009 betrug ihr Anteil 5 %, für 2015 werden über 8 % vorhergesagt.

Während international die Zeichen noch auf Wachstum stehen, stagnieren in Deutschland die Umsätze mit Biopharmazeutika. „Hoffnungsträger mit ausgebreitem Wachstumspotenzial!“ so kommentierte Dr. Frank Mathias, Geschäftsführer des vfa bio (Verband der forschenden Arzneimittelhersteller) den aktuellen Bericht „Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2012“ der BCG. Die Pipelines sind gut gefüllt, aber während bis 2010 ein beständiges Wachstum zu verzeichnen war, stagnierte 2011 der Umsatz mit Biopharmazeutika und belief sich auf rund 5,4 Milliarden Euro. Als Ursache dafür führt der Bericht die politischen Markteingriffe in Form des seit August 2010 erhöhten Zwangsrabatts von 6 auf 16 % an, der mit einem Preismoratorium gekoppelt ist.

Seitdem Arthur Riggs 1978 das erste gentechnisch hergestellte menschliche Insulin entwickelte, das dann 1982 als Humulin auf den Markt kam, hat in der Pharmaindustrie eine rasante Entwicklung stattgefunden. Der Markt für Biopharmazeutika bietet ein großes Potential für den Einsatz molekularbiologischer und biochemischer Technologien. Jedoch sollte man auch im Hinterkopf behalten, dass es ein langer Weg von der Grundlagenforschung bis zum marktreifen Produkt in Therapie und Diagnostik ist.

Staatliche Eingriffe, auslaufender Patentschutz und Modelle zur Förderung von Biosimilars, stellen die Hersteller von Biopharmazeutika vor große Herausforderungen. Das Erschließen neuer Therapiegebiete ist deshalb der Schlüssel zu weiterem globalem Wachstum. Dabei spielen die Präparate, die derzeit in den Pipelines der Unternehmen stecken, eine wichtige Rolle. Nach Angabe von BCG und vfa bio zielen 46 % der aktuellen Wirkstoffentwicklungen auf Indikationen, für die bisher noch keine Biopharmazeutika verfügbar sind. Dazu zählen neben Alzheimer und Hautkrebs auch Prostatakrebs, Systemischer Lupus Erythematodes sowie die Prophylaxe von Hirnhautentzündungen. Der Bedarf an innovativen Biopharmazeutika – bedingt auch durch die demografische Entwicklung – wird in den nächsten Jahren sicherlich noch weiter wachsen.

### **Single-Use-Technologien auf dem Vormarsch**

Dieser Ansatz hat in den letzten Jahren auch den Single-Use-Technologien den Weg aus einem Nischendasein in ein breites Anwendungsfeld geebnet. Blickt man auf die letzten zehn Jahre zurück, so ist die Palette der auf dem Markt erhältlichen Single-Use-Systeme in biopharmazeutischen Entwicklungs- und Produktionsprozessen beständig gewachsen. Inzwischen steht ein großes Produktspektrum zur Verfügung. Dabei werden die Single-Use-Systeme mehrheitlich in Prozessen genutzt, in denen proteinbasierte Biotherapeutika aus Säugerzellen das Zielprodukt sind. Die Verfügbarkeit eines weiten Spektrums an Komponenten, geeigneten Sensoren und Single-Use-Pumpen erlaubt heute die Realisierung eines kompletten Single-Use-Upstream-Processing bis 2 m<sup>3</sup> Kulturvolumen. Wellendurchmischte Bioreaktoren (Wave Bioreactor von GE Healthcare und Biostat CultiBag RM von Sartorius Stedim Biotech) sind ebenso erhältlich wie gerührte Single-Use-Bioreaktoren in verschiedenen Ausführungen (z. B. rigide Kunststoffkessel von Mobius CellReady, UniVessel SU, CelliGEN BLU oder flexible Beutel-(Bag) Systeme von S.U.B., Biostat CultiBag STR, XDR Bioreactor). Sie unterscheiden sich hinsichtlich Größe, Wirk- und Mischprinzip sowie Instrumentierung und zeichnen sich durch eine definierte Fluidynamik aus. Um sich ständig wiederholende Teilaufgaben zu realisieren (Mischen, Lagern und Transportieren, Inokulumproduktion und Fermentation sowie Biomasseabtrennung), hat sich außerdem die Zusammenfassung verfahrenstechnischer Grundoperationen zu Prozessplattformen bewährt. Prozessplattformen sind technisch umgesetzte, gut definierte Abläufe von Prozessen oder Prozessschritten. Es gibt sie bereits in unterschiedlicher Größe sowie Anzahl und Reihenfolge der Prozessschritte für die Medienherstellung, die Fermentation und die Biomasseabtrennung.

Technische Grenzen für den Einsatz der Single-Use-Technologien im Upstream-Processing ergeben sich aus den eingesetzten Kunststoffen. Ihnen sind hinsichtlich Stabilität, Einsatzbereich, Maßstabvergrößerung und Handling Grenzen gesetzt. Gegenwärtig liegt die Größengrenze anwenderseitig bei 1.000 L bis 2.000 L Bagvolumen und 30 Zoll Filterkartuschen, auch wenn herstellerseitig größere Bagsysteme (bis 5.000 L) angeboten werden. Anlagenkapazitäten oberhalb dieser Größenordnung bewerkstelligen die Anwender aktuell durch Parallelisierung. Nach jüngsten Umfragen der Aspen Brook Consulting scheint das für über 80 % der Anwender ausreichend.

Obwohl der zunehmende Einsatz von Single-Use-Technologien für das Upstream-Processing auch die Entwicklung von Systemen für das Downstream-Processing nach sich zog, haben sie dort noch nicht die Bedeutung erlangt wie im Upstream-Bereich. Die zur Herstellung biopharmazeutischer Produkte angewendeten verfahrenstechnischen Grundoperationen im Downstream-Bereich beinhalten klassische Filtrationsverfahren und chromatographische Schritte, aber auch neuartige Technologien wie funktionelle Filtrations-/ Absorptionsverfahren und „Mixed-Mode“-Technologien. Der Begriff „Mixed-Mode“ steht dabei für einen multiplen Retentionsmechanismus als Grundlage der Wechselwirkungen zwischen Probe und Sorbens. Der Abfüllprozess des formulierten Endproduktes ist in der biopharmazeutischen Produktion in den meisten Fällen ein klassischer Flüssigtransfer mit oder ohne finale Gefriertrocknung. Aus den Grundoperationen werden die zur Isolierung und Aufreinigung des Produktes geeigneten Methoden ausgewählt und zu einer Sequenz zusammengefügt. Die Reihenfolge und Qualität der verwendeten Methoden variiert dabei je nach Eigenschaften und Anforderungen an die Qualität des Produktes.

Es ist anzunehmen, dass der Markt für Single-Use-Technologien für die Herstellung der proteinbasierten Therapeutika nicht so weiterwachsen wird wie bisher. Gelingt die notwendige Weiterentwicklung, kommen wir der kompletten Single-Use-Produktionsanlage und damit der „Single-Use-Factory in der Box“ aber immer näher. „Eine Vision ist die in einem Container integrierte Impfstofffabrik aus Single-Use-Systemen, die es binnen kürzester Zeit an einem beliebigen Ort in der Welt (das Personal mit dem Fachwissen natürlich vorausgesetzt) erlaubt, den Impfstoff herzustellen“, sagt Prof. Dr. Regine Eibl, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften.

Darüber hinaus scheinen neue Applikationen für die Single-Use-Bioreaktoren wahrscheinlich, die (1) die Herstellung mikrobieller Nischenprodukte, (2) Produktionsverfahren mit Algen sowie (3) auf pflanzlichen Suspensionszellen, Wurzelkulturen und mesenchymalen Geweben basierende Produkte für den Pharma-, Food- und Kosmetikbereich zum Ziel haben. „Es gibt bereits zahlreiche zu 100 % in Single-Use-Systemen etablierte Fermentationsprozesse mit tierischen Zellkulturen. Ihre Zahl wird wachsen“, sagt Detlef Eisenkrätzer, Roche GmbH. Entscheidend werden die Biotherapeutika der jüngsten Generation die Weiterentwicklung der Single-Use-Technologie prägen. „Eines der vielversprechendsten zukünftigen Anwendungsfelder für die Single-Use-Technologie ist die personalisierte Medizin und hier vor

allem die Produktion von Zelltherapeutika mit Stamm- und T-Zellen“, meint Regine Eibl. Zelltherapeutika gelten als wichtiges Produktsegment der personenspezifischen Medizin. Sie umfassen die seit Anfang der 1990er Jahre auf den Markt drängenden Produkte für die regenerative Medizin (Haut, Knorpel und Knochen) sowie das erste personenspezifische Vakzin, das im April 2010 die FDA-Zulassung zur Therapie von Prostatakrebs erhielt. Um die Zelltherapie, die verglichen mit dem etablierten Manufacturing von Proteintherapeutika noch in den Kinderschuhen steckt, zum kommerziellen Erfolg zu führen, sind innovatives Equipment und neue Technologien zwingend notwendig. Single-Use-Systeme werden hier bedingt durch die Produkthanforderungen und -verwendung zum „Muss“. Mehr als 200 Zelltherapeutika für die Transplantationsmedizin, Krebs- und Aids-Therapien befinden sich derzeit im Stadium der klinischen Erprobung – eine gewaltige Chance nicht nur für die Medizin, sondern auch für die Single-Use-Technologien.

*Im umfangreichen Statuspapier des Temporären Arbeitskreises „Single-Use-Technologien“ der DEHEMA werden die aktuellen Möglichkeiten und Grenzen von Single-Use-Systemen in der biopharmazeutischen Produktion dargestellt und darüber hinaus der weitere Handlungsbedarf aufgezeigt. Es kann unter <http://biotech.dechema.de/Publikationen> heruntergeladen werden.*