

Der pharmazeutische  
Mittelstand –  
Arzneimittelinnovationen  
in Deutschland

**BPI**





Der pharmazeutische  
Mittelstand –  
Arzneimittelinnovationen  
in Deutschland



Der **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)** vertritt die Interessen von rund 300 Unternehmen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen und in nationalen, europäischen und internationalen Märkten vertreiben. Dabei prägt insbesondere das Engagement für die mittelständischen standortgebundenen pharmazeutischen Unternehmen und junge Biotechunternehmen die Aktivitäten des Verbandes.

Mit der vorliegenden Broschüre **Arzneimittelinnovationen in Deutschland** zeigt der BPI die Fähigkeiten des deutschen pharmazeutischen Mittelstands auf, Innovationen zu planen, zu entwickeln und zu vermarkten. Der folgende Text dokumentiert, dass die mittelständischen pharmazeutischen Unternehmen bereit und in der Lage sind, Forschung und Entwicklung (F&E) allein und mit Kooperationspartnern zu betreiben und sich dem globalen Innovationswettbewerb zu stellen. Verdeutlicht wird aber auch, dass sie dafür geeignete Rahmenbedingungen mit Planungssicherheit und den Abbau unnötiger Hemmnisse und staatlicher Reglementierung benötigen. **Ziel dieser Broschüre** ist es dazu anzuregen, den Wandel zu einem innovationsfreundlichen Umfeld aktiv zu gestalten, Kooperationen zu bilden und so die Zukunft für den pharmazeutischen Mittelstand, der heute den Pharmastandort Deutschland repräsentiert, zu sichern.

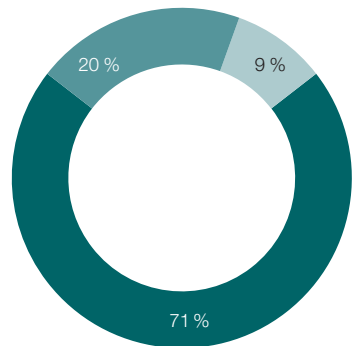
# Inhalt

03	Vorwort	24	<b>Ohne Forschung kein therapeutischer Fortschritt</b>
05	Der pharmazeutische Mittelstand prägt den Pharmastandort Deutschland	25	I Neue Wirkstoffe und Naturprodukte – Pharmakodynamische Untersuchungen
07	Vielfältige Synergien zwischen Pharmamittelstand und Biotechnologieunternehmen	30	II Neue galenische Zubereitungen und wirksamere Arzneimittel- kombinationen
12	Zukunftsmarkt Gesundheit	32	III Neue Behandlungs- möglichkeiten
13	Weiterentwicklung des Pharmastandorts Deutschland	33	IV Erweiterung der Anwen- dungsgebiete vorhandener Wirkstoffe
15	Verlässliche regulatorische und gesundheitspolitische Rahmenbedingungen	35	V Spezifische klinische Studien
19	Was ist unter Arzneimittelinnovationen zu verstehen?	38	VI Verbesserte oder neue Herstellungsverfahren von Wirkstoffen
22	Arzneimittelinnovation bedeutet therapeutischer Fortschritt	39	<b>Quo vadis Pharmamittelstand?</b>
		41	<b>Literaturverzeichnis</b>
		44	<b>Impressum</b>

## Der pharmazeutische Mittelstand prägt den Pharmastandort Deutschland

Deutschland galt einmal als **Apotheke der Welt**. Nachdem die global tätigen Unternehmen in den letzten Jahren zum größten Teil ins Ausland abgewandert sind, wird der Pharmastandort Deutschland heute insbesondere durch rund 800 etablierte **mittelständische pharmazeutische Unternehmen** und junge **Biotechunternehmen** repräsentiert. Eine solche Vielzahl standorttreuer pharmazeutischer Unternehmen ist in kaum einem anderen europäischen Land zu finden. Diese Unternehmen sind ein erheblicher Wirtschaftsfaktor mit über 75.000 Arbeitsplätzen. Es müssen Rahmenbedingungen geschaffen werden, um sie im Land zu halten und ihre Zukunft zu sichern. Im **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie** haben sich rund 300 pharmazeutische Unternehmen zusammengeschlossen, von denen über 80 Prozent aktiv im Bereich Forschung und Entwicklung tätig sind.

Branchenstruktur der pharmazeutischen Industrie in Deutschland

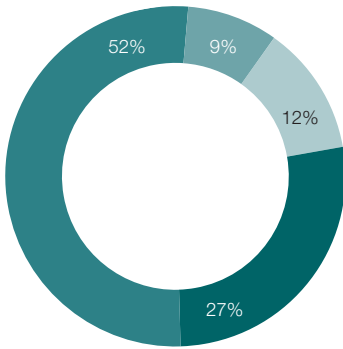


Betriebe nach Größe

- bis 99 Mitarbeiter
- 100 bis 499 Mitarbeiter
- 500 und mehr Mitarbeiter

Quelle: Statistisches Bundesamt, BPI Pharma-Daten 2002, bezogen auf 320 Unternehmen mit mehr als 20 Mitarbeitern

F&E-Aktivitäten  
der BPI-Mitgliedsunternehmen



- nur eigene Produkte
- eigene Produkte und Auftragsentwicklung
- nur Auftragsentwicklung
- Entwicklung nur beim Kooperationspartner

Quelle: BPI-Mitgliederbefragung, Stand 02/2002  
(insgesamt rund 200 Unternehmen)

Diese Unternehmen verfügen über das komplexe Know-how für die Arzneimittelentwicklung. Sie produzieren und vermarkten ihre Produkte und können zum Teil auf jahrzehntelange Erfahrungen bei der Anwendung am Patienten zurückblicken. Sie verfolgen das Ziel, die Therapiemöglichkeiten zum Vorteil der Patienten durch Innovationen zu verbessern. Solche **Innovationen** basieren auf neuen Erkenntnissen aus der Wissenschaft, aber ebenso auf Wissen, das bei der Anwendung am Patienten erlangt wird und dann bei Weiter- und Neuentwicklungen wieder Berücksichtigung findet. F&E und Innovationen im Arzneimittelbereich sind also keineswegs ein Privileg der Großindustrie, sondern finden ebenso intensiv im **Pharmamittelstand** statt. Gerade die innovativen mittelständischen Unternehmen sind ein **starker Eckpfeiler des**

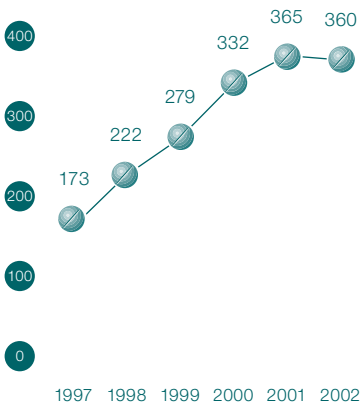
**Industriestandorts Deutschland.** Viele von ihnen sind in strukturschwachen Gebieten angesiedelt und somit wichtige regionale Arbeitgeber. Die Zukunft des Pharmastandorts Deutschland hängt in erheblichem Maße davon ab, inwieweit die deutsche pharmazeutische Industrie auch zukünftig Innovationen hervorbringt. Ohne Innovationen im Bereich der Arzneimittelentwicklung käme es im globalen Wettbewerb zu einer weiteren Reduktion pharmazeutischer Unternehmen in Deutschland. Hinzu käme bei Produkten, deren Entwicklung und Verbesserung abgeschlossen sind, eine Verlagerung der Herstellung an kostengünstigere Standorte im Ausland, gefolgt von einer Abwanderung der Zulieferer und des beratenden Umfeldes. Für den Pharmastandort Deutschland sind Innovationen im pharmazeutischen Mittelstand deshalb ein entscheidender Erfolgsfaktor.

## Vielfältige Synergien zwischen Pharmamittelstand und Biotechnologie- Unternehmen

Der pharmazeutische Mittelstand bietet eine besondere Chance für den Erhalt und Ausbau der jungen **Biotechnologie-Branche** in Deutschland. Die neuen Erkenntnisse aus Molekularbiologie und Zelltherapie und die daraus resultierenden biotechnologischen Ansätze haben sich zum **Motor für Innovationen** in Pharmazie und Medizin entwickelt. Über den Zeitraum von 1995–2002 lag der Anteil biotech-

nologischer Produkte bei den Neuzulassungen der zentralen europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im Durchschnitt bei 38 Prozent, für 2002 sogar bei 50 Prozent. Seit Mitte der neunziger Jahre wurde eine Vielzahl von **Biotechnologie-Unternehmen in Deutschland** gegründet, von denen gut drei Viertel im Bereich Biomedizin tätig sind. Diese Unternehmen bieten für die Arzneimittelentwicklung hervorragende **Innovationsanreize**. Sie befinden sich jedoch derzeit in einer schweren Krise: Ihnen fehlen zu- meist das spezifische Wissen und die Erfahrung, Arzneimittel zu entwickeln so- wie angesichts von Börsenkrise und zu- rückhaltenden Risikokapitalgebern die notwendigen Finanzmittel.

Anzahl deutscher Biotech-Unternehmen  
1997–2002



Quelle: Ernst & Young, 2003

Zusätzlich mangelt es an geeigneten **Rahmenbedingungen**, die Planungssicherheit und gleiche Chancen gewährleisten. Insgesamt sind F&E und Innovationsprozesse streng reguliert und bedingen umfassenden Schutz von technologischem Wissen und Innovationen durch **Marken- und Patentschutz**. Patente geben den Unternehmen ein zeitweiliges Verfügungs- bzw. Nutzungsmonopol über Wissen, das für die ökonomische Verwertung von Erfindungen relevant ist.

Marken bieten über Zeichen und Bezeichnungen den Schutz, der für die Vermarktung von Produkten und Dienstleistungen relevant ist. Daneben existieren noch weitere, eher informelle Formen von Schutzstrategien für Unternehmen wie der zeitliche Vorsprung vor anderen Mitbewerbern, Geheimhaltung, komplexe Gestaltung von neuen Produkten und Dienstleistungen, was deren Nachahmung erschwert, oder auch der Urheberschutz. Vielfach müssen diese verschiedenen Instrumente kombiniert eingesetzt werden, um ihr jeweiliges Wirkungspotenzial zu erhöhen. Tendenziell schlagen diese Schutzmechanismen bei Marktneuheiten eher als bei Produktneuheiten an. Der Grund dafür ist der hohe Anteil an Nachahmern bei Produktneuheiten, die zwar für das Unternehmen oder den einzelnen Arzneimittelhersteller neu sind, nicht jedoch für den Markt (Generika). Patente entfalten meist größere Schutzeffekte als Marken. Marken haben darüber hinaus jedoch die Funktion, grundlegende Neuerungen erst bekannt zu machen.

## Patente

Ein zeitlicher Vorsprung garantiert am ehesten wirtschaftliche Erfolge aus Innovationen, was im Umkehrschluss heißt, dass unnötige Innovationshemmnisse, welche die Projektlaufzeit verlängern, abgebaut werden müssen. **Patente** werden in der Regel in einem frühen Stadium des Innovationsprozesses angemeldet und sind im Technologiewettbewerb ein strategisches Instrument. Dabei ist es meist schwierig, den ökonomischen Wert von Patenten zu ermitteln. Ein steigender Anteil von Patentanmeldungen geht inzwischen auf Erfinder aus verschiedenen Einrichtungen, Unternehmen, Branchen oder auch Ländern zurück (Co-Inventing bzw. Co-Patenting). Der starke Anstieg von Co-Patenten bei pharmakologischen Technologien ist das Resultat zunehmender interdisziplinärer und netzwerkorientierter Zusammenarbeit: Dies hilft einerseits, Kosten und Risiken von Forschung und Entwicklung besser zu kalkulieren und ermöglicht andererseits den Zugriff auf komplementäres Wissen. Deshalb ist die Kooperationsintensität gerade bei pharmazeutischer und biowissenschaftlicher Spitzentechnologie besonders hoch. Wichtig für diese Unternehmen in Deutschland ist jetzt die **Umsetzung der EU-Biopatentrichtlinie** (98/44 EU) in nationales Recht. Um unter gleichen Voraussetzungen gegen den internationalen Wettbewerb antreten zu können, ist eine einheitliche Richtlinie zum rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen für Europa dringend erforderlich. Pharma- und Biotechunternehmen gehen Investitionen und damit verbundene Risiken nur dann ein, wenn Forschungsergebnisse, welche die Basis für innovative Produkte oder Verfahren sind, durch Patente geschützt sind und für diese Rechtssicherheit besteht.

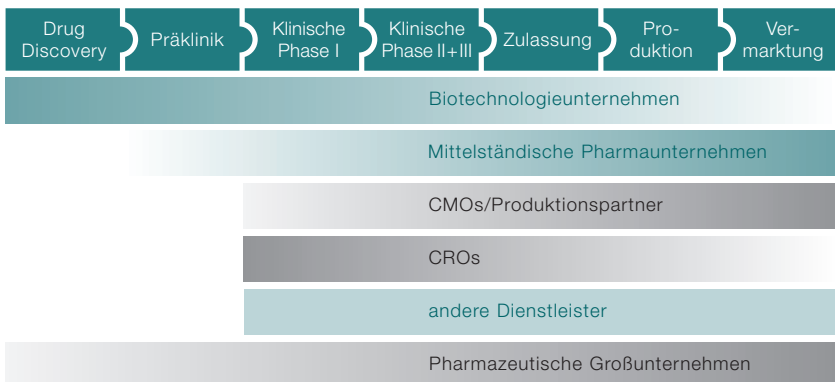
## Marken

Bei **Marken** (Warenzeichen), die ebenfalls zu den registrierten gewerblichen Schutzrechten gehören, geht es im Wesentlichen darum, die Bezeichnung von Waren oder Dienstleistungen zu schützen, um eine klare Unterscheidung gegenüber den Angeboten anderer Unternehmen zu sichern sowie darum, die Sichtbarkeit neuer Produkte und Dienstleistungen auf dem Markt zu erhöhen. In

deutschen mittelständischen Pharma- und Biotech-Unternehmen haben gerade Marken einen hohen und steigenden Schutzbedarf, vor allem bei produktbegleitenden Dienstleistungen. Die Struktur der Markenmeldungen zeigt deutlich, dass industrielle Innovations- und F&E-Anstrengungen heute vermehrt durch produktbegleitende Dienstleistungen flankiert werden müssen, um ihnen auf dem Markt zum Erfolg zu verhelfen. Besonderer Handlungsbedarf besteht auch im **regulatorischen Bereich**. Dies gilt zum Beispiel für die Zulassung biotechnologischer Generika, da in Kürze für die ersten biotechnologischen Produkte die Patentschutzfristen auslaufen. Bei Zell- und Gewebeprodukten (z. B. Tissue Engineering) müssen Zulassungskriterien festgelegt und die Kostenübernahme durch die Krankenkassen gesichert werden. Zwischen pharmazeutischem Mittelstand und Biotech gibt es eine **vielfältige Synergien**. Die Nutzung dieses Potenzials im Rahmen von **Kooperationen** kann zur zügigen Entwicklung von Innovationen führen. Schnelle Marktreife ist bei der Entwicklung pharmazeutischer Innovationen ein entscheidender Faktor. Die Entwicklungen sind äußerst kostenintensiv und benötigen extrem viel Zeit bei einem bis zum letzten Entwicklungsschritt hohen Misserfolgsrisiko.

Hinzu kommt, dass für erfolgreiche pharmazeutische Innovationen komplexes Know-how und erfahrenes Management notwendig sind. Beides ist bei pharmazeutischen Unternehmen vorhanden. Der **Mittelstand** zeichnet sich durch Flexibilität und Kreativität aus. Entscheidungswege sind im Vergleich zu denen großer Unternehmen kurz und die Mitarbeiter sind vergleichsweise frei, Eigeninitiative zu entwickeln. Mittelständische pharmazeutische Unternehmen können auf langjährige Erfahrungen mit verschiedenen Kooperationsformen zurückblicken und zeigen in zunehmendem Maße auch Risikobereitschaft. Um am **Standort Deutschland** die Entwicklung pharmazeutischer Innovationen zu forcieren, sind Netzwerke von Biotech- und mittelständischen Pharmaunternehmen unter Einbeziehung weiterer Partner wie Contract Research Organizations (CRO) und Produktionspartnern (CMO) notwendig. Diese sind eine Alternative zu den herkömmlichen Komplettanbietern, die es zunehmend weniger geben wird.

#### Netzwerke zur Wirkstoffentwicklung und -vermarktung



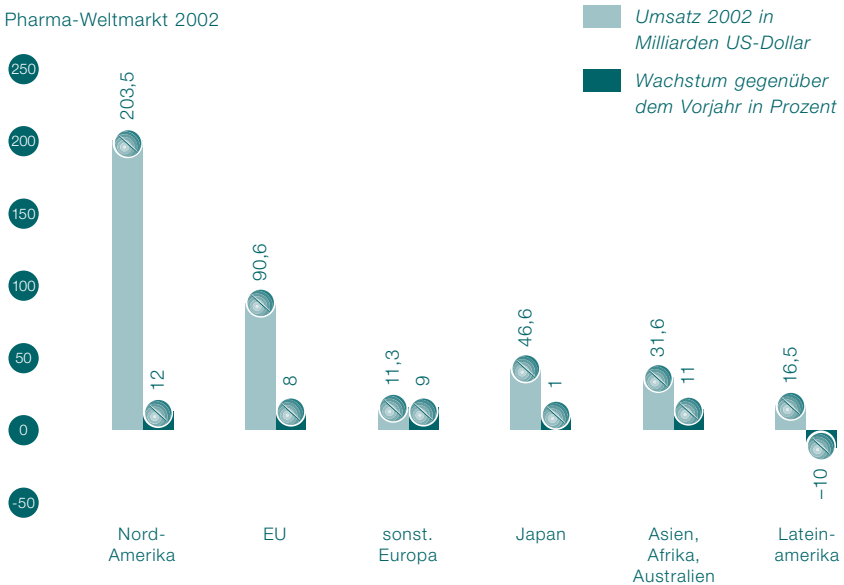
Quelle: Cap Gemini Ernst & Young und BPI, 2002

## Zukunftsmarkt Gesundheit

Bisher konnte sich die mittelständische pharmazeutische Industrie trotz des schwierigen wirtschafts- und gesundheitspolitischen Umfeldes am Standort Deutschland noch behaupten. Die Unternehmer sind selbstbewusst genug, ihre Unternehmensentwicklung eigenständig voranzutreiben. Sie rufen keineswegs

nach staatlicher Protektion, erwarten aber, dass die eigenen Anstrengungen nicht durch staatliche Intervention konterkariert, sondern von den politisch Verantwortlichen unterstützt werden. Der **Gesundheitsmarkt 2002** lag weltweit bei fast 375 Milliarden US-Dollar Umsatz bei einem Wachstum von durchschnittlich zehn Prozent in den letzten Jahren. Auch weiterhin handelt es sich beim Gesundheitsmarkt um einen **Zukunftsmarkt** mit erheblichen Wachstums- und Beschäftigungspotenzialen und somit um ein wichtiges Segment der Volkswirtschaft.

Pharma-Weltmarkt 2002



Quelle: IMS

Viele Krankheiten sind bis heute nicht therapierbar. Nur für wenige Erkrankungen gibt es kausale Therapien. Die Lebenserwartung der Menschen steigt, die medizinischen Möglichkeiten erweitern sich ständig. Das veränderte Konsuminteresse und die Suche nach mehr Lebensqualität sowie der Wellness-Boom erhöhen die Nachfrage nach sozialen und gesundheitsbezogenen Leistungen und Produkten. Gleichzeitig vermehrt der **wissenschaftliche Fortschritt** in Medizin und Pharmazie – ganz besonders, nachdem die neuen Erkenntnisse der Molekular- und Zellbiologie zu einem **Paradigmenwechsel** von der Chemie zur Biologie bei der Entwicklung von Arzneimitteln und Diagnostika geführt haben – die Innovationsanreize für die pharmazeutische Industrie.

## Weiterentwicklung des Pharmastand- orts Deutschland

Ob sich Deutschland zukünftig als Pharmastandort halten und wieder einen der vorderen Ränge einnehmen kann, wird maßgeblich davon bestimmt, in welchem Umfang sich die etablierten mittelständischen pharmazeutischen Unternehmen und die jungen Biotech-Unternehmen in Deutschland weiterentwickeln können. Um im Zukunftsmarkt Pharma auch international eine Rolle zu spielen, müssen

die Unternehmen des pharmazeutischen Mittelstands das sich zunehmend anbietende **Innovationspotenzial** zur Entwicklung von Produkten in verstärktem Maße nutzen. Dies wird nur gelingen, wenn sie beginnen, vermehrt in **Kooperationen und Netzwerken** mit verschiedenen Partnern zu arbeiten. Kooperationserfahrung und die Bereitschaft zur Zusammenarbeit sind bei den **mittelständischen Unternehmen** in Deutschland grundsätzlich vorhanden.

Die im Bereich Biomedizin tätigen **Bio-  
techunternehmen** suchen verstärkt nach Partnern, die ihre eigenen Kompetenzen ideal ergänzen. Dabei werden Vertragsverhandlungen mit dem Pharmamittelstand von ihnen zunehmend als viel versprechend bewertet (s. dazu auch die Studie „Mittelständische Pharmaindustrie – neue Wege zum Erfolg mit Biotechnologie?“, BPI und Cap Gemini Ernst & Young, Mai 2002). **Private und öffentliche Finanziere** suchen nach neuen Ansätzen, Kooperationen zwischen Pharmamittelstand und Biotechunternehmen mit Risikokapital, besonderen Kreditformen wie Mezzanine und geeigneten Förderprogrammen zu unterstützen. Der **BPI bietet bedarfsgerechte Beratungsleistungen** an, damit es gelingt, dieses große Synergiepotenzial voll auszuschöpfen. Dieses

Engagement reicht aber noch nicht aus, um die Zukunft des Pharmastandorts Deutschland zu sichern. Hinzu kommt, dass eine **Vielzahl gesetzgeberischer Eingriffe** – insbesondere im gesundheitspolitischen und wirtschaftspolitischen Bereich – durch bessere und aufeinander abgestimmte Regelungen abgelöst werden muss. Neben branchenunspezifischen Problemen wie dem Übermaß an Bürokratie, fehlenden steuerlichen Anreizen und mangelhafter Förderpolitik etc. bedrohen vor allem inakzeptable ordnungspolitische Eingriffe zu Lasten der Arzneimittelvielfalt sowie hemmende regulatorische und erstattungspolitische Rahmenbedingungen den deutschen Pharmamittelstand.

## Verlässliche regulatorische und gesundheitspolitische Rahmenbedingungen

Innovationen sind die treibende Kraft für den Pharmastandort Deutschland. Für das Wachstum und den Erhalt des pharmazeutischen Mittelstandes in Deutschland ist es notwendig, dass die **Entwicklung von Innovationen** für die Unternehmen kalkulierbar ist. Ein Verzicht auf Innovationen bedeutet für die pharmazeutischen Unternehmen im günstigsten Fall Stagnation und für die Patienten den Verlust der Hoffnung auf neue therapeutische Ansätze. Für die pharmazeutische Industrie liegt der **Rohstoff für Innovationen** in der Wissenschaft. Arzneimittelinnovationen setzen eine enge Zusammenarbeit von Forschung, Entwicklung und Produktion voraus. Erfahrungen bei der Anwendung am Patienten führen meist zur kontinuierlichen Verbesserung der Präparate und Erweiterung der Indikationsgebiete. Basis für den Erhalt der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten in der pharmazeutischen Industrie in Deutschland ist eine exzellente starke Forschung an Universitäten und Forschungsinstituten, was natürlich gut ausgebildete Mitarbeiter der naturwissenschaftlichen Disziplinen voraussetzt. Die Unternehmen können Innovationsprojekte nur dann planen und in verstärktem Maße umsetzen, wenn die **regulatorischen und erstattungspolitischen Rahmenbedingungen** verlässlich sind und nicht durch immer wieder neue Eingriffe negativ verändert werden.

Gesundheitspolitisch bereits eingesetzte Instrumente wie die Festbetragsregelung, die Negativliste, die Aut-idem-Regelung und das Beitragssatzsicherungsgesetz tragen ebenso wenig zu einem innovationsfreundlichen Klima am Pharmastandort Deutschland bei wie die in der Diskussion befindliche Positivliste, die „4. Hürde“ sowie die Einrichtung neuer Überwachungsbehörden. Ohne Planungssicherheit geht die Bereitschaft der Unternehmer massiv zurück, die Risiken der Innovationsentwicklung auf sich zu nehmen. Auch für den gesamten Entwicklungsprozess von Arzneimitteln, der gesetzlich außerordentlich stark reglementiert ist, sind **innovationsfreundliche Rahmenbedingungen** von größter Bedeutung. Da die Rahmenbedingungen zunehmend vom europäischen Gesetzgeber bestimmt werden, muss

das Ziel deutscher Gesundheits- und Wirtschaftspolitik sein, die Möglichkeiten der **europäischen Vorgaben** dahingehend zu nutzen, die Vielzahl und Vielfalt mittelständischer pharmazeutischer Unternehmen, die F&E betreiben, am Standort Deutschland zu halten. Dies gilt zum Beispiel für die Umsetzung der europäischen **Richtlinie zur klinischen Prüfung** (2001/20/EG) in nationales Recht. Hier muss der Spielraum, der bezüglich der behördlichen Regelungen gegeben ist, genutzt und die flexible Notifizierungsregelung im Arzneimittelgesetz so weit wie möglich beibehalten werden. Insgesamt muss sich Deutschland noch stärker als bisher in die politischen Diskussionen auf EU-Ebene einbringen, um schon frühzeitig auf die Gestaltung von Rahmenbedingungen Einfluss zu nehmen.

Von hoher Bedeutung gerade für mittelständische Unternehmen ist beispielsweise ein verbesserter **Unterlagenschutz** für die Erforschung neuer Indikationen, neuer Darreichungsformen oder neuer Dosierungsschemata bei bekannten Stoffen. Um eine Zulassung durch die Behörden zu erhalten, müssen ausführliche Unterlagen über die Forschungsergebnisse erstellt und vorgelegt werden. Der seit einer Entscheidung des Europäischen Gerichtshofes (C-368/96 vom 3.12.1998) fehlende Unterlagenschutz führt dazu, dass diese Daten von anderen Unternehmen sofort ohne eigene Forschungsleistung genutzt werden können. Dadurch fehlt die Möglichkeit, dass sich die Investitionen wirtschaftlich amortisieren. Folgen sind ein Rückgang der Forschung in diesem Bereich und die Verstärkung der nicht unproblematischen Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen (Off label use). Insgesamt müssen für die Pharmaindustrie in Deutschland die Weichen für **mittelstands- und innovationsfreundliche Lösungen** gestellt werden. Hierbei geht es vor allem um drei Bereiche: Den Schutz von intellektuellen Leistungen, die Vereinfachung von Regularien und Planungssicherheit für die Pharmabranche:

#### **Schutz intellektueller Leistung**

- Stärkung der Forschungs- und Bildungspolitik
- Schutz des geistigen Eigentums
- Unterlagenschutz für die Weitererforschung bekannter Stoffe
- Unterstützung des Technologietransfers

### **Vereinfachte Regularien**

- Vereinfachung der Ethikkommissionsverfahren und Beibehaltung flexibler Regelungen für die behördliche Prüfung beim Beginn einer klinischen Studie
- Stärkung der patienten- und praxisorientierten klinischen Forschung
- Beschleunigung und Flexibilisierung des Zulassungsverfahrens (national und EU)
- Abbau gesetzlicher Überregulierung und Vermeidung weiteren Aufbaus wie durch die „4. Hürde“ etc.

### **Umfassende und verlässliche Förderstrategien**

- Wahrnehmung der Pharmaindustrie als zukünftige Hightechindustrie mit zunehmendem Wachstumspotenzial
- Reduktion der Steuerbelastung und der hohen Lohnnebenkosten
- attraktive Rahmenbedingungen für innovative Unternehmen
- Erleichterungen und Anreize für die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (Orphan drugs)
- Planungssicherheit für die Unternehmen
- verbindliche Zusagen des Gesetzgebers bzw. der Krankenkassen für die Erstattung des gewünschten therapeutischen Fortschritts

## Was ist unter Arzneimittel- innovationen zu verstehen?

**Forschung und Entwicklung** im Pharmabereich verfolgt das Ziel, die Möglichkeiten zur Diagnose, Therapie oder auch der Prävention von Erkrankungen zu erweitern oder zu verbessern und bestehende Lücken zu schließen. **Arzneimittelinnovationen** sind Neuerungen, die die Möglichkeit bieten, Patienten wirksamer und besser verträglich zu behandeln, also einen therapeutischen Fortschritt darstellen. **Therapeutischer Fortschritt** beweist sich durch Vorteile, die für den

Patienten über die heutigen Möglichkeiten hinausgehen oder durch die Erschließung völlig neuer Behandlungsmöglichkeiten im Vergleich zu den aktuell verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten – gleich welcher Art. **Arzneimittelinnovationen** sind vielfältiger Natur und lassen sich in sechs Innovationsfeldern zusammenfassen:

### I Neue Wirkstoffe und Naturprodukte – Pharmakodynamische Untersuchungen

Innovationen sind einerseits neue chemisch definierte Wirkstoffe, definierte Naturstoffe und Biopharmazeutika inklusive der Wirkmechanismen, die Vorteile gegenüber den bekannten Therapiemöglichkeiten bieten oder völlig neue Behandlungsmöglichkeiten erschließen bzw. die Therapiemöglichkeit für eine Indikation durch ein neues und besseres Therapieprinzip erweitern.

## Innovationsfelder

## Innoationsfelder

Ebenso zählen zu Arzneittellnnoationen Analogwirkstoffe (Molekülvarianten bekannter Wirkstoffe mit ähnlichen chemischen Strukturen), die sich trotz gleicher Wirkungsmechanismen in ihren Eigenschaften therapeutisch relevant – durch unterschiedliche Pharmakogenetik, Metabolisierung, Verträglichkeit etc. – vom bestehenden Molekül unterscheiden und dadurch ein günstigeres Nutzen/Risiko-Profil bei der Anwendung am Patienten aufweisen. Neue Erkenntnisse zu Wirkmechanismen bekannter Verbindungen sind hier ebenfalls zu nennen.

### **II Neue galenische Zubereitungen und wirksamere Arzneittellkombinationen**

Neue galenische Zubereitungen für einen bekannten Wirkstoff oder eine Kombinationstherapie mit besserer oder zuverlässigerer Erreichung des Therapieziels, etwa durch höhere Compliance oder günstigeres Freisetzungsprofil des Wirkstoffs sind Innovationen.

### **III Neue Behandlungsmöglichkeiten**

Eine neue Behandlungsmöglichkeit, die sich bewährt, ist eine Innovation.

### **IV Erweiterung der Anwendungsgebiete vorhandener Wirkstoffe**

Werden die Anwendungsgebiete eines bereits bekannten Wirkstoffs erweitert, so ist diese Indikation als Innovation zu definieren.

### **V Spezifische klinische Studien**

Verbesserungen und Indikationserweiterungen eines bekannten Wirkstoffes, die durch zusätzliche klinische Untersuchungen belegt werden, sind Innovationen.

Dazu zählen:

- die Anwendung bei besonderen Patientengruppen (beispielsweise Säuglinge und Kinder, alte Menschen, individualisierte Therapie mittels Pharmakogenetik) nach galenischer Entwicklung der zielgruppengerechten Arznei- und Dosisform unter Nachweis der Wirksamkeit, geeigneter Dosierung und Anwendungssicherheit,
- der Nachweis der Wirksamkeit an bislang nicht untersuchten Endpunkten im Rahmen des gegebenen Indikationsfeldes wie der Nachweis von bisher nicht belegten Dimensionen der Wirksamkeit (wie die Reduktion der Mortalität zusätzlich zu akuten Symptomen bei einer chronischen Erkrankung),
- die bessere Verträglichkeit eines Wirkstoffes.

## **VI Verbesserte oder neue Herstellungsverfahren von Wirkstoffen**

Hierzu zählen Arzneimittel, die vollständig neu oder deren Rohstoffe mittels neuer Herstellungsverfahren, beispielsweise der Bio- und Gentechnologie, hergestellt werden, die anders nicht herstellbar waren oder einen zusätzlichen Patientennutzen gegenüber dem bisherigen Produkt aufweisen, etwa dadurch, dass sie in der Anwendung

sicherer (höhere Reinheit, verringertes Infektionsrisiko) oder praktischer sind. Auch das Erreichen längerer Haltbarkeit, besserer Lagerfähigkeit oder Verfügbarkeit sowie eine kostengünstigere Herstellung und damit preiswertere Bereitstellung sind als innovativ zu bezeichnen.

## Innovationsfelder

## Arzneimittel- innovation bedeutet therapeutischer Fortschritt

Ob ein Wirkstoff, ein Therapieprinzip, eine Form bzw. Art der Anwendung oder Herstellung eine **Innovation** ist, entscheidet immer erst die Anwendung am Patienten. Eine Neuerung – sei sie ein neuer chemisch oder biologisch definierter Wirkstoff oder Naturstoff, eine neue Herstellungsweise oder Anwendung – ist niemals per se eine Innovation, nur weil sie vorher nicht bekannt war und vielleicht sogar patentierbar ist. Neuerungen werden erst dann zur Innovation, wenn sie zu medizinischen, pharmazeutischen, technischen, sozialen oder ökonomischen **Verbesserungen in der Bereitstellung von Behandlungsmöglichkeiten** führen. Therapeutische Innovation ist alles, was den Patienten im Vergleich zu anderen, bereits bestehenden therapeutischen Möglichkeiten besser hilft. Dies gilt auch, wenn es nur für eine Minderheit von Patienten zutrifft, die bislang nicht ausreichend therapierbar war und selbst dann, wenn es sich dabei „nur“ um die Verringerung von Nebenwirkungen anderer Therapien handelt. Die **Innovationshöhe** misst sich – in jedem dieser Fälle – am Ausmaß des therapeutischen Fortschritts, der allein durch die Vorteile für den Patienten bestimmt wird. Ob sich ein Arzneimittel als besser für den Patienten erweist, zeigt sich in mehrfacher Hinsicht.

Zum Zeitpunkt der Zulassung, deren Kriterien pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sind, kann eine Aussage, ob das neue Produkt besser ist, nicht valide getroffen werden. Die Daten aus den klinischen Prüfungen sind für diese Beurteilung allein nicht ausreichend, denn sie können die Situation nach der Zulassung mit der breiten Anwendung eines Arzneimittels nur eingeschränkt voraussagen. Erst dann, wenn in der medizinischen Praxis für das neue Produkt bzw. dessen neue Anwendung am Patienten ein nachweisbarer Vorteil in der Diagnostik oder Therapie gegenüber den bisher vorhandenen Möglichkeiten erzielt werden kann, also ein höherer **Patientennutzen** vorliegt, ist eine Innovation ein therapeutischer Fortschritt. Dieser Patientennutzen – treffender zu bezeichnen als **Heilwert**<sup>(15)</sup> – ist deshalb das Maß, mit dem jede Innovation zu bewerten ist. Jedes Arzneimittel hat eine bestimmte pharmakologische Aktivität. Es kann Krankheiten verhindern, überwinden, deren Verlauf günstiger gestalten oder zumindest Beschwerden beseitigen bzw. mildern. Dieser Heilwert des Arzneimittels äußert sich in der Wiederzunahme einer durch die Krankheit verminderten Lebenserwartung, in der Verkürzung der Arbeitsunfähigkeitsdauer oder auch in der Dauer der Beschwerdefreiheit und der Verbesserung der Lebensqualität des Einzelnen. Ziel einer innovativen Forschung ist die Entwicklung von Arzneimitteln mit einem möglichst hohen Heilwert für den Patienten. Dieser Heilwert ist eine vom Arzt für das einzelne Heilmittel bzw. Diagnostikum individuell am Patienten für die jeweilige Indikation zu bestimmende Größe.

## Ohne Forschung kein therapeutischer Fortschritt

Von den rund 300 Unternehmen im BPI betreiben über 80 Prozent Forschung und Entwicklung, sei es in Form eigener F&E-Aktivitäten oder durch Kooperationen mit in- und ausländischen Partnern. Die von den forschenden BPI-Unternehmen bearbeiteten **Innovationsfelder** reichen von neuen chemischen Wirkstoffen bzw. Naturstoffen über das Erschließen neuer Behandlungsmöglichkeiten und verbesserter Anwendungsverfahren bis hin zu neuen Herstellungsverfahren für Wirkstoffe, beispielsweise mittels Bio-

und Gentechnologie. Im Folgenden wird ein Überblick über die **F&E-Aktivitäten** beispielhaft ausgewählter Mitgliedsunternehmen des BPI gegeben. In diesem Kapitel werden Forschungsergebnisse erläutert, aus denen jetzt und zukünftig Innovationen für die Therapie und Diagnostik resultieren. Dafür wurden mehr als 300 wissenschaftliche Originalarbeiten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2003 von den Unternehmen des BPI eingereicht, die komplett im **BPI-Kompodium im Internet** ([www.bpi.de](http://www.bpi.de)) unter der Rubrik Daten und Fakten eingesehen werden können. Für die vorliegende Broschüre wurden 34 der eingereichten Arbeiten ausgewertet und den ab Seite 19 beschriebenen sechs Innovationsfeldern zugeordnet. Diese Arbeiten zeigen exemplarisch die **F&E-Aktivitäten des Pharmamittelstandes in Deutschland** und spiegeln nur einen Teil der von BPI-Mitgliedsunternehmen bearbeiteten Innovationen wider. Die Beispiele belegen sehr eindrucksvoll, dass Forschung und Innovationen keineswegs ein Privileg der global tätigen Großindustrie sind, sondern auch im Pharmamittelstand in Deutschland hohe und höchste Priorität besitzen. Im Literaturverzeichnis am Ende dieser Broschüre ist das Unternehmen, das die zitierten Arbeiten eingereicht hat, zusätzlich zur Quellenangabe und dem in der jeweiligen Arbeit dargestellten Innovationsfeld genannt.

Die Suche nach **neuen Wirkstoffen** wird in der Arzneimittelforschung intensiv betrieben. Hierbei geht es sowohl um Wirkstoffe aus der Natur als auch um solche, die mittels Chemosynthese oder gentechnischer Verfahren gewonnen werden. Die Auffindung derartiger New chemical entities bzw. New biological entities hat gerade in der letzten Zeit von den Fortschritten der Molekularbiologie und Bioinformatik profitieren können. Eng verbunden mit der **Gewinnung neuer Leitstrukturen** – aus der Natur oder in den chemischen und gentechnischen Laboratorien – sind Untersuchungen zum **Wirkungsmechanismus von Wirkstoffen**. Derartige Untersuchungen therapeutisch interessanter Verbindungen sorgen nicht nur für ein besseres Verständnis eines Stoffeffektes, sondern bedeuten auch einen Nutzen für die spätere Anwendung am Patienten. Sie dienen nicht nur der Erforschung neu gewonnener Wirkstoffe, sondern auch bereits etablierter Arzneimittel, deren Wirkungsweise noch nicht oder nur teilweise bekannt ist. Aus diesem Innovationsfeld, der **Suche neuer Wirkstoffe einschließlich pharmakodynamischer Arbeiten**, resultieren zahlreiche F&E-Ergebnisse von BPI-

Unternehmen. Als beispielhaft dafür können nachfolgende Ergebnisse gelten: Nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen **Tumorerkrankungen** die zweithäufigste Todesursache dar. Für viele Unternehmen ist deshalb ein Forschungsschwerpunkt die Suche nach neuen Ansätzen zur Krebsbehandlung. So gelang beispielsweise die Gewinnung eines neuen humanen **rekombinanten monoklonalen Antikörpers** und dessen Charakterisierung einschließlich erfolgreicher Tierversuche<sup>(21)</sup>.

Derartige Antikörper sind, allein oder in Verbindung mit einer Chemotherapie, für die Behandlung verschiedener humaner Krebsformen geeignet. Durch die vorliegenden Ergebnisse sind klinische Untersuchungen auf einer fundierteren molekular-medizinischen Basis möglich. Ein ähnlicher Ansatz für die Krebstherapie folgt aus molekularbiologischen Untersuchungen mit rekombinantem Mistel-Lektin<sup>(28)</sup>. Wässrige Mistelextrakte werden seit langem mit unterschiedlichen Ergebnissen für die Behandlung krebskranker Patienten eingesetzt. An zwei Mäuse-tumormodellen wurde nun nachgewiesen, dass **rekombinantes Mistel-Lektin, rViscum**, eine antineoplastische Wirkung zeigt und damit ein interessanter Kandidat für weiterführende klinische Untersuchungen ist. Die komplexe Rolle von **Interferon- $\alpha$**  und **Interferon- $\beta$**  (IFN- $\alpha$  und IFN- $\beta$ ) bei **HIV-Infektionen** ist nur teilweise geklärt. Deshalb sind Untersuchungen zu den Wirkmechanismen von IFN- $\alpha$  und IFN- $\beta$  von großer Bedeutung sowohl für das Verständnis der Interferonwirkung als auch für die daraus folgenden klinischen Implikationen. Molekularbiologisch wurde untersucht, wie menschliches IFN- $\beta$  die Bindung von HIV-1 gp 41 an Lymphozyten und Monozyten hemmt. Daraus konnten Schlussfolgerungen für die Bedeutung dieses Wirkmechanismus bei HIV-Infektionen abgeleitet werden<sup>(4,35)</sup>.

Für die Therapie der Stoffwechselerkrankung **Diabetes mellitus** wird neben der Behandlung mit Insulin auch nach neuen oder ergänzenden Therapiekonzepten gesucht. Da bekannt ist, dass die insulinfreisetzende Wirkung von Glucose durch verschiedene Gastrointestinalhormone (Incretine) verstärkt wird und diese durch Peptidasen sehr schnell inaktiviert werden, wurden oral wirksame Inhibitoren der **Incretine-abbauenden Peptidase** (DPPIV) auf ihre Eignung zur Behandlung von Typ-II-Diabetes untersucht<sup>(16)</sup>. Dabei zeigte sich in klinischen Untersuchungen, dass der DPPIV-Inhibitor P 32/98 ein von Patienten gut tolerierter Kandidat für die Behandlung der Typ-II-Diabetes ist. Trotz der unübersehbaren Entwicklung zu einer immer mehr molekular orientierten Medizin basiert ein großer Teil der vorhandenen Arzneimittel auf der Tradition vieler Völker, Erkrankungen mit **Zubereitungen aus Pflanzen** oder anderen **Naturprodukten** zu behandeln. Forschungsarbeiten zu den wirksamen Inhaltsstoffen von Naturprodukten und deren Wirkmechanismen sind traditionell ein wichtiger Arbeitsschwerpunkt von Unternehmen des BPI. So gelang für das bei **Atemwegsinfektionen** eingesetzte **pflanzliche Phytoarzneimittel** aus der Perlagoniumart (Pelargonium reniforme) eine weitere pharmazeutisch-analytische Charakterisierung des darin enthaltenden Spektrums von Glykosylflavonen und anderer chemischer Verbindungen<sup>(18)</sup>. Diese sind wertvoller Ausgangspunkt für weitergehende pharmakologische Untersuchungen. **Extrakte von Echinacea-Arten** (Sonnenhut), *Baptisia tinctoria* (wilder Indigo) und des abendländischen Lebensbaums (*Thuja occidentalis*) sind seit langem für ihre **immunmodulatorische Wirksamkeit** bekannt. Die weitere Abklärung der wirksamen Inhaltsstoffe und die Definition der Wirkungsbedingungen sind deshalb ein lohnendes Arbeitsfeld.

Für auf dem Markt befindliche **pflanzliche Immunmodulatoren** wie die oben genannten wurde gezeigt, dass ihre Wirksamkeit in Tiermodellen mit einem geschwächten Immunsystem besser nachzuweisen ist als beim intakten Versuchstier<sup>(6)</sup>. Diese Phytopharmka sind daher treffender als Normalisatoren eines gestörten Immunsystems denn als Stimulatoren des intakten Immunsystems zu verstehen. Die Nutzung von Zubereitungen aus **Euphorbium-Arten** (Wolfsmilchgewächse) als Heilmittel ist seit mehr als 2.000 Jahren bekannt. Mit der Entdeckung eines Vanilloidrezeptors (Capsaicin) und der Charakterisierung des Naturstoffes Resiniferatoxin aus *Euphorbia resinifera* als hochpotentem Wolfsmilch-Vanilloid gibt es eine Renaissance der Euphorbiumforschung. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse zur **antiviralen In-vitro-Wirksamkeit** von bereits eingeführten *Euphorbia*-Zubereitungen<sup>(7)</sup> ein interessanter Ausgangspunkt für eine weiterführende chemische, biochemische und molekularbiologische Forschung.

Über den Wirkungsmechanismus von **Zubereitungen aus Crataegus** wird in der pharmazeutischen Forschung noch diskutiert. Deshalb ist es wichtig, zum Verständnis der **cardiotonen Wirksamkeit** und zur Definition der klinischen Einsatzmöglichkeiten von Crataegus fundierte pharmakologisch-biochemische Daten zu gewinnen. Mit einem standardisierten Crataegusextrakt (Blätter mit Blüten) gelang an menschlichem Myocard von Patienten mit Herzversagen der Nachweis einer frequenzabhängigen, positiv inotropen Wirkung. Der Mechanismus dieser Wirkung ist c-AMP-unabhängig und basiert wahrscheinlich auf einer Interaktion des Extrakts mit intrazellulärem Calcium<sup>(30)</sup>. So genannte **Phytoöstrogene** sind in den letzten Jahren sehr stark in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Sie

werden als Ergänzung zur klassischen **Hormonersatztherapie** bei Wechseljahresbeschwerden von verschiedenen Unternehmen des BPI umfangreich erforscht. Das betrifft unter anderem die Arbeiten<sup>(33, 34, 2)</sup> zu Inhaltsstoffen, Wirkmechanismen und klinischer Wirksamkeit von Extrakten aus *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze). Diese Forschungen zu Selective estrogen receptor modulators (SERMs) haben wertvolle Ergebnisse zu den Möglichkeiten und Grenzen des klinischen Einsatzes von *Cimicifuga racemosa* als Phyto-SERM erbracht. Insbesondere in Verbindung mit Erkenntnissen aus der Ernährungsforschung liegt hier ein interessanter Innovationsfundus.

## II Neue galenische Zubereitungen und wirksamere Arzneimittel- kombinationen

Die Behandlung und Heilung von Krankheiten sind das Ziel ärztlichen Handelns, wobei Arzneimittel ein unverzichtbarer Bestandteil der Therapie sind. Will man den Heilwert eines Arzneimittels bestimmen, ist zu bedenken, dass dieser nicht nur von der immanenten Wirksamkeit des Wirkstoffes abhängt, sondern auch davon, in welcher Form er dem Patienten

dargereicht wird (Galenik) und wie der Weg des Wirkstoffes im Organismus ist (Pharmakokinetik). Sowohl in den Forschungen zur **Galenik** als auch bei der Erforschung der **Pharmakokinetik** von Wirkstoffen sind in den letzten Jahren international enorme Fortschritte gelungen. Hierzu gehören zunehmend auch Arbeiten zu den Beziehungen zwischen individuell unterschiedlicher Medikamentenwirksamkeit am Patienten und genetischen Variabilitäten arzneimittelabbauender Enzyme (**Pharmakogenetik**). Der dopaminerge Agonist **Alpha-Dihydroergocryptine (DHEC)** wird in verschiedenen europäischen Ländern zur Behandlung des **Morbus Parkinson** eingesetzt. In-vitro-Untersuchungen an Leberzellen haben gezeigt<sup>(1)</sup>, dass eine Isoform des Cytochrom P 450 für den Abbau des Antiparkinson-Medikaments DHEC verantwortlich ist. Ähnlich sind die Arbeiten zur Interaktion von DHEC mit L-Dopa einzuordnen, welches gleichfalls zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit eingesetzt wird<sup>(20)</sup>. Aus beiden Arbeiten folgen bessere Kenntnisse für die gleichzeitige Gabe dieser Antiparkinsonmittel mit positiven Auswirkungen auf deren Heilwerte.

Die gleichzeitige Gabe von zwei oder mehr Arzneimitteln an einen Patienten ist nicht ungewöhnlich und betrifft nicht nur die systemische, sondern auch die topische Applikation, etwa bei der Behandlung von Hautkrankheiten. Calcipotriol (ein Vitamin-D-Derivat) ist ein etabliertes Medikament zur Behandlung der Hautkrankheit **Psoriasis** (Schuppenflechte). Durch Kombination einer topischen Calcipotriolanwendung mit einer systemischen Gabe des Antipsoriaticums Fumarsäure ist ein überadditiver Effekt<sup>(8)</sup> und damit eine günstigere Nutzen/Schaden-Relation zu erzielen. Durch **transdermale therapeutische Systeme**, die wie Pflaster getragen werden, können zahlreiche Wirkstoffe patientenfreundlich über die Haut aufgenommen werden. Hierdurch wird die Compliance gerade bei der Langzeitapplikation von Wirkstoffen deutlich verbessert. Das betrifft beispielsweise die Langzeitapplikation von Östradiol bei postmenopausalen Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Bei ihnen wurden mit einem neuen transdermalen Östradiolpflaster mit fester aktiver Matrix positive Resultate in klinischen Studien erzielt<sup>(20)</sup>. Obwohl die **orale Gabe** von Arzneimitteln die häufigste Art der Einnahme ist, besteht auch für diese Applikationsart weiterer Forschungsbedarf. So wurde ein neues System für die **Freisetzung von Wirkstoffen im Colon** (Dickdarm) mit Bedeutung sowohl für die Behandlung lokaler Erkrankungen als auch für die Freisetzung von Peptiden und Proteinen entwickelt<sup>(12, 13)</sup>. **Innovative galenische und pharmakokinetische F&E-Arbeiten** unter Einbeziehung moderner technologischer Konzepte sowie neuer Erkenntnisse der Genetik und Molekularbiologie sind eine unverzichtbare Voraussetzung für das Erzielen hoher Heilwerte zum Nutzen des Patienten.

### III Neue Behandlungsmöglichkeiten

An Innovationen für therapeutisch bisher nicht oder nur schwer behandelbare Erkrankungen wird international intensiv gearbeitet. Gerade in dieses Innovationsfeld fließen im besonderen Maße neue Erkenntnisse aus der molekularen Medizin als essenzielle Voraussetzung für einen therapeutischen Fortschritt ein. Diese Arbeitsrichtung erfordert nicht nur ein ausgefeiltes methodisches Instrumentarium von der molekularen bis zur systemischen Ebene, sondern ist im besonderen Maße auch auf krankheitsrelevante Modelle angewiesen. Das gilt auch für die Erforschung des **Morbus Alzheimer** mit der Suche nach neuen therapeutischen Ansätzen. Treffen diese Arbeiten mit der Etablierung neuer Wirkstoffklassen zusammen, ist diese Kombination von biologischer und chemischer Innovation besonders erfolgversprechend. In diesen Zusammenhang sind die Arbeiten zur Bedeutung der glutamatbedingten Neurotoxizität für die Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung einzuordnen<sup>(5)</sup>. Es gilt immer stärker als gesichert, dass die chronische Aktivierung des Glutamatrezeptors vom NMDA-Typ (N-Methyl-D-Aspartat) zu neuronalen Schäden und funktionellen Veränderungen bei der Plastizität von Lernvorgängen führt. Auf dieser Grundlage gelang in langjähriger Forschungsarbeit die Entwicklung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten und die Etablierung des NMDA-Antagonisten **Memantin** für die Behandlung der gesundheitspolitisch immer bedeutungsvolleren Alzheimer-Erkrankung.

Ein weiteres Forschungsgebiet sind die diskutierten Beziehungen zwischen dem NMDA-System und dem international intensiv beforschten  $\beta$ -Amyloid, welches sich bei Alzheimer-Kranken vermehrt als Placques in Zellen des Nervensystems findet. Wissenschaftlich wie klinisch Erfolg versprechend ist auch die Querverbindung vom Einsatz der NMDA-Rezeptor-Antagonisten bei der Alzheimer-Erkrankung zur Beeinflussung der Toleranzentwicklung im **Suchtgeschehen** einzuordnen<sup>(23)</sup>.

Auch wenn die **Erweiterung der Anwendungsgebiete** von bereits bekannten Wirkstoffen nicht so spektakulär wie das Auffinden neuer Wirkstoffklassen oder von Innovationen zu neuen therapeutischen Zugängen ist, so ist diese F&E-Richtung doch wichtig, um den Heilwert von Medikamenten besser nutzen zu können. Hier zu nennen sind z. B. Arbeiten zur **Kombination verschiedener Arzneimittel** und die Beurteilung, inwieweit derartige Kombinationen synergetisch oder antagonistisch wirken. So wurde in vitro die Kombination des **Breitbandantibiotikums Fosfomycin** mit verschiedenen anderen Antibiotika gegen Staphylokokken-Erreger untersucht<sup>(11)</sup>. Auf der Grundlage der In-vitro-Aussagen sind klinische Untersuchungen geplant, um deren Resultate für eine optimierte antibiotische Therapie zur Vermeidung der gefürchteten Resistenzprobleme nutzen zu können.

## IV Erweiterung der Anwendungsgebiete vorhandener Wirkstoffe

Die Anwendung von **Krebs-Chemotherapeutika** ist häufig von erheblichen Nebenwirkungen begleitet und eine große Belastung für den Patienten, was den Heilwert derartiger Medikamente reduziert. Ein Forschungsansatz ist deshalb, durch die Kombination eines Krebs-Chemotherapeutikums mit anderen Wirkstoffen die Nutzen/Schaden-Relation zu verbessern. Mit diesem Ziel wurde bereits häufig das **Spurenelement Selen** eingesetzt. Die Ergebnisse hierzu wurden kontrovers diskutiert, insbesondere die Frage, ob die Kombination eines Krebs-Chemotherapeutikums mit Selen zu einer geringeren antiproliferativen Wirkung führt. Deshalb sind die in vitro an verschiedenen menschlichen Tumorzelllinien gewonnenen Ergebnisse, dass Selenit nicht zu einer Abschwächung der Wirksamkeit praktischer Krebs-Chemotherapeutika führt<sup>(29)</sup>, ein wichtiger Ausgangspunkt für weiterführende klinische Untersuchungen. Eine ähnliche Fragestellung wurde bereits

klinisch geprüft: In einer Phase-III-Studie wurde untersucht, inwieweit die Wirksamkeit von **5-Fluorouracil (5-FU)** bei fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom durch gleichzeitige Gabe von E. Coli-Extrakt positiv beeinflusst wird<sup>(31)</sup>. Dabei interessierte einerseits die Frage, ob die Nebenwirkungen von 5-FU reduziert und andererseits seine Wirksamkeit gesteigert wird. Die gefundenen Ergebnisse berechtigen zu weiterführenden Untersuchungen an einer größeren Patientenzahl mit dem Ziel, diese Kombinationstherapie in die onkologische Praxis einzuführen. Diese in ihrer Bedeutung vielfach unterschätzte F&E-Richtung kann durch ihre innovativen Ergebnisse erheblich dazu beitragen, die Heilwerte vorhandener Wirkstoffe zu erhöhen.

## V Spezifische klinische Studien

Der Nachweis der Wirksamkeit eines Wirkstoffes durch klinische Studien zur Entwicklung **zielgruppenspezifischer Anwendungsbedingungen** ist ein qualitätsbestimmendes Feld der Arzneimittelforschung. Hier entscheidet sich letztlich, ob der Heilwert eines Arzneimittels realisiert werden kann oder die erarbeiteten innovativen Ansätze wieder verlustig gehen. Deshalb ist ein wichtiges Arbeitsfeld der pharmazeutischen Industrie das

Zusammenwirken mit der Klinik. Es ist bekannt, dass **entzündliche Prozesse** beispielsweise der Atemwege mit der Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen einhergehen. Es wurde nachgewiesen<sup>(10)</sup>, dass **Myrtol** standardisiert (ein pflanzliches Destillat mit den hauptsächlich enthaltenen Monoterpenen d-Limonen, 1,8-Cineol und  $\alpha$ -Pinen) in biochemischen Modellsystemen durch Interaktion mit aggressiven Sauerstoffradikalen die Leukozytenaktivierung beeinflusst und somit entzündliche Prozesse aufhalten kann. Weiterhin wurde in einer klinisch kontrollierten Multizenter-Studie mit Myrtol standardisiert an Patienten mit akuter Bronchitis gefunden<sup>(19)</sup>, dass dieses Phytotherapeutikum gut wirksam zur Behandlung der akuten **unspezifischen Bronchitis** ist und eine therapeutische Äquivalenz zu einem Antibiotikum besitzt. Damit wurde weltweit erstmalig ein **pflanzliches Mukopharmakon** als eine evidenzbasierte Alternative zu den häufigen Antibiotikaverordnungen bei dieser Indikation dargestellt. Antibiotika werden heute wegen möglicher Unverträglichkeit und des Risikos zunehmender Resistenzen als sehr problematisch angesehen.

Die Behandlung **depressiver Patienten** ist ein anspruchsvolles klinisches Feld. Neben synthetischen Antidepressiva finden Extrakte aus **Johanniskraut (Hypericum)** zunehmend Interesse in der Medizin. Deshalb wird auch in der Öffentlichkeit immer wieder die Frage nach der Wirksamkeit dieses Phytoarzneimittels gestellt. In einer randomisierten Doppelblind-Multizenterstudie an depressiven Patienten wurde gezeigt<sup>(17)</sup>, dass Hypericumextrakt ein gut toleriertes Phytoarzneimittel für die Behandlung verschiedener depressiver Störungen ist. Eine ähnliche Problematik liegt bei Anwendung von Extrakten aus **Weißdorn (Crataegus)** für die Anwendung bei Patienten mit **Herzinsuffizienz** vor. Auch hier ist es notwendig, Möglichkeiten und Grenzen einer solchen Therapie im Vergleich mit anderen Behandlungsformen zu definieren. In einer klinischen Studie mit einem Extrakt aus frischen Crataegusbeeren wurde deshalb die Wirksamkeit auf Belastungstoleranz und Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II) untersucht<sup>(25)</sup>. Die dabei erzielten positiven Ergebnisse sind Ausgangspunkt für eine klinische Studie zum Vergleich des Crataegusextrakts mit einem ACE-Inhibitor als Standardtherapeutikum. Die Therapie der **Osteoarthritis** ist eine Herausforderung für die praktische Medizin. Für diese Erkrankung werden häufig nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel eingesetzt. In einer Plazebo-kontrollierten Studie<sup>(27)</sup> wurde die Wirksamkeit von **Ibuprofen-Creme** zur Anwendung bei primärer Osteoarthritis des Knies bestätigt. Für **Oxaceprol** wurde bei kurzzeitiger systemischer Gabe für die Osteoarthritis des Knies bzw. der Hüfte gleichfalls die Wirksamkeit nachgewiesen<sup>(14)</sup>. Diese positiven Ergebnisse können als Anregungen für weiterführende Therapieansätze dienen.

Klinische Untersuchungen sind nicht nur für die Beurteilung der Wirksamkeit und der Nutzen/Schaden-Relation eines Wirkstoffs erforderlich, sondern auch um die **Eignung von Kombinationspräparaten oder galenischen Zubereitungen** zu beurteilen. Für die Behandlung der Hautkrankheit **Psoriasis vulgaris** werden Vitamin-D-Analoga ebenso wie Corticosteroide eingesetzt. In einer klinischen

Studie<sup>(22)</sup> wurde für diese Erkrankung die topische Anwendung einer Kombination von Calcipotrien (Vitamin-D-Analoga) und Betamethason (ein halogeniertes Glucocorticoid) in einer neuen Trägersubstanz untersucht. Für dieses Kombinationsprodukt konnte eine günstigere Nutzen/Schaden-Relation als für die Einzelprodukte belegt werden. Die Kontrolle der **intraoperativen Blutungen** bei Eingriffen im Spinalbereich ist ein kritischer Parameter im Operationsverlauf. Für diesen Zweck werden verschiedene Gelatinezubereitungen eingesetzt. In einer umfangreichen Multizenterstudie wurde die Wirksamkeit von Proceed, bestehend aus einer speziellen Gelatinematrix in Kombination mit einer Thrombinlösung, auf seine Wirksamkeit bei Blutungen untersucht<sup>(24)</sup>. Es wurde gezeigt, dass dieses neue Hämostaticum bei topischer Anwendung auf verschiedene Parameter bezogen günstiger als das Vergleichsverfahren wirkt. **Klinische Untersuchungen** zu neuen oder verbesserten Wirkstoffen, neuen galenischen Zubereitungen oder neuen Therapieverfahren sowie zur Ermittlung der Anwendungsbedingungen von Arzneimitteln werden auch zukünftig die Geschwindigkeit und Qualität bestimmender Teil bei der Entwicklung neuer Therapeutika und Diagnostika sein – und damit ein Tätigkeitsschwerpunkt der Unternehmen der mittelständischen pharmazeutischen Industrie.

## VI Verbesserte oder neue Herstellungsverfahren von Wirkstoffen

Auch für den **Herstellungsprozess eines Medikaments** besteht Forschungsnotwendigkeit, denn auch derartige F&E-Faktoren beeinflussen den Heilwert eines Medikaments. So gelingt es beispielsweise durch eine spezielle **photochemische Behandlung** (PCT), unerwünschte Kontaminationen durch Viren, Bakterien und Leukozyten in Blutplättchenkonzentraten zu inaktivieren und damit das Auftreten von Transfusionszwischenfällen zu reduzieren<sup>(9)</sup>. Erfolgreiche Versuche an Mäusen zeigten, dass das PCT-Verfahren eine Alternative zur Gamma-Bestrahlung darstellt. Ähnlich sind die Arbeiten zur **Inaktivierung lipidumhüllter Viren** in Immunoglobulinlösungen durch Oktansäure<sup>(6)</sup> einzuordnen. Dadurch kann die Sicherheit gegenüber viralen Verunreinigungen in derartigen Zubereitungen er-

höht werden. Zu dieser Kategorie gehört letztlich auch die **Abschätzung des genetischen Risikos** chemischer Stoffe und komplexer Gemische bei Niedrigdosisanwendungen von Arzneimitteln. Durch In-vitro-Untersuchungen an humanen Hepatomzellen wurde gezeigt<sup>(32)</sup>, dass nur die Urtinktur von *Toxicodendron quercifolium* (Giftsumach), aber nicht die üblicherweise angewendeten flüssigen Verdünnungen gentoxische Effekte zeigen bzw. diese sogar invers zu wirken scheinen.

## Quo vadis Pharmamittelstand?

Die beispielhaft ausgewählten 34 wissenschaftlichen Originalarbeiten von 23 Mitgliedsunternehmen des BPI zeigen, dass der Pharmamittelstand in Deutschland **Innovationen aus allen Feldern des Innovationsspektrums** erbringt. Diese Tatsache wird durch die umfangreichere Literaturzusammenstellung im **BPI-Kompendium** noch deutlicher: siehe Internet ([www.bpi.de](http://www.bpi.de)) unter der Rubrik Daten und Fakten. Charakteristisch für die Generierung von Innovationen im Bereich des Pharmamittelstandes ist dabei die **Vernetzung der Unternehmen des BPI** mit Einrichtungen der universitären und außeruniversitären Forschung. Mehr als 90 Prozent der für diese Broschüre ausgewählten Arbeiten entstanden aus einer solchen Zusammenarbeit. Das Zusammenwirken des Pharmamittelstandes mit der Grundlagenforschung und der Klinik ist auch für die Zukunft essenziell für innovative Ansätze. Erfreulich ist, dass sowohl die traditionelle Zusammenarbeit der BPI-Unternehmen mit dem westlichen Ausland (USA, Großbritannien, Frankreich, Italien u. a.) als auch mit Forschungseinrichtungen von EU-Beitrittskandidaten aus Mittel- und Osteuropa (Polen, Slowakei u. a.) zunimmt. Positiv zu bewerten ist ebenso die wachsende **Zusammenarbeit des Pharmamittelstandes mit jungen Unternehmen** in den Technologieparks der neuen und alten Bundesländer. In den gerade auf dem Feld der **Bio-technologie** liegenden Möglichkeiten liegt eine hervorragende, in der Zukunft weiter auszubauende Chance.

Insgesamt zeigt sich bei den **Innovationen der BPI-Mitgliedsunternehmen** im analysierten Zeitraum seit 1999 eine ausgesprochen **positive Bilanz**, die sich auch in Zulassungs- und Vermarktungserfolgen des Pharmamittelstandes in Deutschland, Europa und weltweit niederschlägt. Diese Publikation macht deutlich, dass der **Innovationsbegriff** differenziert angewendet und zugleich mit der Elle des für den Patienten erzielten Nutzens, also dem **Heilwert eines Arzneimittels**, verbunden werden muss. Dies ist auch für die Zukunft das Leitbild für **den standorttreuen pharmazeutischen Mittelstand in Deutschland**, um mit F&E-Aktivitäten und Innovationen im internationalen Wettbewerb mitzuhalten und dafür Sorge zu tragen, dass Patienten und Ärzten qualitativ **hochwertige Arzneimittel** zur Verfügung stehen, die für die medizinische Versorgung unter Berücksichtigung sozialer und ökonomischer Aspekte unverzichtbar sind.

Die **Mitgliedsunternehmen des BPI** werden sich auch zukünftig mit Innovationen an der Gestaltung der medizinischen Versorgung beteiligen. Sie sind bereit, sich dem globalen Wettbewerb zu stellen. Damit leistet der Pharmamittelstand einen erheblichen **Beitrag zur Sicherung der Zukunft des Pharmastandorts Deutschland**. Dafür sind **innovationsfreundliche Rahmenbedingungen** unabdingbar.

## Literaturverzeichnis\*

- (1) Althaus, M.; 2000; In vitro identification of the cytochrome P450 isoform responsible for the metabolism of a-dihydroergocryptine; *Xenobiotica*, 30, 1033-1045; *Desitin Arzneimittel GmbH; Innovationsfeld 2*
- (2) Bodinet, C.; 2002; Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells; *Breast Cancer Research and Treatment*, 76, 1-10; *Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG; Innovationsfeld 1*
- (3) Bodinet, C.; 2002; Effect of an orally applied herbal immunomodulator on cytokine induction and antibody response in normal and immunosuppressed mice; *Phytomedicine*, 9, 606-613; *Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG; Innovationsfeld 1*
- (4) Chen, Y.-H.; 2000; HIV-1 gp 41 and Typ 1 Interferon; *Immunological Research* 22/1, 61-66; *Dr. Rentschler Biotechnologie GmbH; Innovationsfeld 1*
- (5) Danysz, W.; 2000; Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action; *Neurotoxicity Research*, 2, 85-97; *Merz + Co. GmbH & Co.; Innovationsfeld 3*
- (6) Dichtelmüller, H.; 2002; Inactivation of lipid enveloped viruses by octanoic acid treatment of immunoglobulin solution; *Biologicals*, 30, 135-142; *Biotest Pharma GmbH; Innovationsfeld 6*
- (7) Glatthaar-Saalmüller, B.; 2001; Antiviral action of *Euphorbium compositum* and its components; *Forsch. Komplementär med. Klass. Naturheilkd.*, 8, 207-212; *Biologische Heilmittel Heel GmbH; Innovationsfeld 1*
- (8) Gollnick, H.; 2002; Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris; *Dermatology*, 557, 46-53; *Leo Pharma GmbH; Innovationsfeld 2*
- (9) Grass J.-A.; 1999; Prevention of transfusion-associated Graft-Versus-Host Disease by photochemical treatment; *Blood*, 93, 3140-3147; *Baxter Deutschland GmbH; Innovationsfeld 6*
- (10) Graßmann, J.; 2000; Antioxidant properties of essential oils; *Arzneim. Forsch.*, 50, 135-139; *G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.; Innovationsfeld 5*
- (11) Grif., K.; 2001; In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48, 209-217; *Infectopharm-Arzneimittel und Consilium GmbH; Innovationsfeld 4*
- (12) Gupta, V. K.; 2001; A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. I. Development; *International Journal of Pharmaceutics*, 213, 83-91; *Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co. KG; Innovationsfeld 2*
- (13) Gupta, V. K.; 2001; A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. II. Optimization of multiple response variables; *International Journal of Pharmaceutics*, 213, 93-102; *Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co. KG; Innovationsfeld 2*

- (14) Herrmann, G.; 2000; Oxaceprol is a well-tolerated therapy for osteoarthritis with efficacy equivalent to diclofenac; *Clin Rheumatol*, 19, 99-104; *Chephasaar GmbH; Innovationsfeld 5*
- (15) Heubner, W.; 1931; *Arznei als Wert*; Verlag Julius Springer, 3-26;
- (16) Hoffmann, T.; 2001; DPPIV-inhibition as treatment of type II diabetes. Cell-Surface Amino-peptidases, Mizutani et al. editors; Elsevier Science B.V., 381-387; *3Clinical Research AG; Innovationsfeld 1*
- (17) Kalb, R.; 2001; Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients; *Pharmacopsychiatry*, 34, 96-103; *Willmar Schwabe GmbH & Co.; Innovationsfeld 5*
- (18) Latté, K. P.; 2002; O-Galloyl-C-glycosylflavones from *Pelargonium reniforme*; *Phytochemistry*, 59, 419-424; *Deutsche Homöopathie Union; Innovationsfeld 1*
- (19) Matthys, H.; 2000; Efficacy and tolerability of myrtol standardized in scute bronchitis; *Arzneim. Forsch.*, 50, 700-711; *G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.; Innovationsfeld 5*
- (20) Minea, D.; 2001; Influence of the dopamine agonist  $\alpha$ -dihydroergocryptine on the pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson's disease; *Clinical Neuropharmacology*, 24, 235-238; *Desitin Arzneimittel GmbH; Innovationsfeld 2*
- (21) Naundorf, S.; 2002; In vitro and in vivo activity of MT201, a fully human monoclonal antibody for pancarcinoma treatment; *Int. J. Cancer*, 100, 101-110; *Micromet AG; Innovationsfeld 1*
- (22) Papp, K.; 2003; Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis; *J Am Acad Dermatol*, 48, 48-54; *Leo Pharma GmbH; Innovationsfeld 5*
- (23) Popik, P.; 2000; Clinically available NMDA receptor antagonists memantine and dextromethorphan reverse existing tolerance to the antinociceptive effects of morphine in mice; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 361, 425-432; *Merz + Co. GmbH & Co.; Innovationsfeld 3*
- (24) Renkens, K. L.; 2001; A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery; *Spine*, 26, 1645-1650; *Baxter Deutschland GmbH; Innovationsfeld 5*
- (25) Rietbrock, N.; 2001; Wirksamkeit eines standardisierten Extraktes aus frischen Crataegus-Beeren auf Belastungstoleranz und Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II); *Arzneim. Forsch.*, 51, 793-798; *Robugen GmbH; Innovationsfeld 5*
- (26) Rovati, L. C.; 1999; Efficacy on climacteric symptoms of a new estradiol transdermal patch with active matrix in comparison with a reference reservoir patch; *Arzneim. Forsch.*, 49, 933-943; *Opfermann Arzneimittel GmbH; Innovationsfeld 2*

- (27) Rovinsky, J.; 2001; Treatment of knee osteoarthritis with a topical non-steroidal antiinflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5 % ibuprofen cream; *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XXVII, 209-221; *Dologiet Arzneimittel; Innovationsfeld 5*
- (28) Schaffrath, B.; 2001; Anticancer activity of rviscum (recombinant mistletoe lectin) in tumor colonization models with immunocompetent mice; *Anticancer Research*, 21, 3981-3988; *Viscum AG; Innovationsfeld 1*
- (29) Schröder, C.; 2003; Combined use of selenite and antineoplastic drugs against breast, lung and colon cancer cells, in preparation to *Cancer Letters*; *Cefak KG; Innovationsfeld 4*
- (30) Schwinger, R.; 2000; Crataegus special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP-independently; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 35, 700-707; *Willmar Schwabe GmbH & Co.; Innovationsfeld 1*
- (31) Unger, C.; 2001; Double-blind randomised placebo-controlled phase III study of an E. coli extract plus 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer; *Arzneim. Forsch.*, 51, 332-338; *Laves Arzneimittel GmbH; Innovationsfeld 4*
- (32) Wenqing, L.; 2000; Studien zur Antigentoxizität von Toxicodendron quercifolium (HAB 2000) in humanen, metabolisch kompetenten Hepatomzellen; *Biol. Med.*, 29, 300-304; *Biologische Heilmittel Heel GmbH; Innovationsfeld 6*
- (33) Wuttke, W.; 2003; The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers; *Maturitas*, 44, S. 67-77; *Bionorica AG; Innovationsfeld 1*
- (34) Wuttke, W.; 2003; Phytoestrogen: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy?; *Maturitas*, 44, S. 9-20; *Bionorica AG; Innovationsfeld 1*
- (35) Yu, T.; 2000; Human interferon- $\beta$  inhibits binding of HIV-1 gp41 to lymphocyte and monocyte cells and binds the potential receptor protein P50 for HIV-1 gp 41; *Immunology Letters*, 73, 19-22; *Dr. Rentschler Biotechnologie GmbH; Innovationsfeld 1*

**\* Anmerkungen:** → Von den Autoren ist jeweils nur der Erstautor genannt

→ Hinter den bibliografischen Angaben ist das BPI Mitgliedsunternehmen ausgewiesen, von dem die Arbeit eingereicht wurde

→ Hinter den BPI-Mitgliedsunternehmen ist das entsprechende Innovationsfeld ausgewiesen:

I Neue Wirkstoffe und Naturprodukte – Pharmakodynamische Untersuchungen, II Neue galenische Zubereitungen, III Neue Behandlungsmöglichkeiten, IV Erweiterung der Anwendungsgebiete vorhandener Wirkstoffe, V Spezifische klinische Studien, VI Verbesserte oder neue Herstellungsverfahren von Wirkstoffen.



**Redaktionsteam:**

Dr. med. Norbert Clemens  
Medizinischer Direktor  
PAION GmbH

Dr. rer. nat. Gudrun Tiedemann (Ltg.)  
Geschäftsführerin Biotechnologie/F&E  
Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Dr. med. Thomas Wittig  
Leiter Abteilung Medizin  
G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.

**Wissenschaftliche Beratung:**

Prof. Dr. Peter Oehme  
Professor für Pharmakologie  
Facharzt für Pharmakologie und  
Toxikologie

Das Redaktionsteam dankt allen, die durch Beiträge und Diskussionen bei der Erstellung dieser Broschüre mitgewirkt haben.

**Herausgeber:**

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)  
Robert-Koch-Platz 4  
10115 Berlin  
Telefon: 030/2 79 09-0  
Telefax: 030/2 79 09-361  
E-Mail: [info@bpi.de](mailto:info@bpi.de)  
[www.bpi.de](http://www.bpi.de)

**Gestaltung:**

amani.berlin  
Grafiken: Metze/f50

**Lektorat:**

Stefan Gerhard

**Produktion:**

Pflanz Produktionsservice

Juni 2003



Bundesverband der  
Pharmazeutischen  
Industrie e.V.

**BPI**

Leben ist Vielfalt