

Kontakt Michael Przytulla  
Telefon +49 69 66 03-11 78  
E-Mail [michael.przytulla@vdma.org](mailto:michael.przytulla@vdma.org)  
Datum 31.01.2022

## Pharmamaschinen

**Kleine Losgrößen sowie hohe Anforderungen an Produktsicherheit und Reproduzierbarkeit von Produktionsprozessen sind die wesentlichen Gründe für die Herausbildung eines spezialisierten Pharmamaschinenbaus, dessen Größenordnung der VDMA weltweit auf etwa elf Milliarden Euro schätzt.**

### **Deutschland weltweit wichtigster Lieferant von Pharmamaschinen**

Für die Branche gibt es keine belastbaren amtlichen Produktions- und Außenhandelsdaten. Der VDMA schätzt das deutsche Produktionsvolumen an Pharmaproduktions- und Pharmaverpackungsmaschinen auf etwa 2,5 Mrd. Euro. Der weitaus größte Teil der Produktion geht in den Export. Entsprechend der zunehmenden Bedeutung der sogenannten "Pharmerging Markets" haben diese Länder in den vergangenen Jahren im Vergleich zu den Industrieländern an Bedeutung zugelegt. Die führenden Unternehmen der Branche sind mittlerweile mit Montage- und z.T. Produktionsstandorten in China und Indien vertreten, um vor allem im mittleren Marktsegment der aufkommenden lokalen Konkurrenz in China und Indien die Stirn bieten zu können. Im High-End-Segment dominiert das klassische Liefergeschäft. Dieses Segment beherrschen weiterhin die Europäer.

Insgesamt konnte der deutsche Pharmamaschinenbau seine Marktposition im internationalen Wettbewerb behaupten. Wertmäßig kommt etwa jede vierte Pharmamaschine aus Deutschland. Gemessen an Stückzahlen oder installierter

Produktionskapazität haben allerdings - begünstigt durch das Wachstum der jeweiligen Heimatmärkte und das Wachstum in den preissensitiven Pharmering Markets – die Maschinenproduktionsländer China und Indien deutlich Marktanteile gewonnen. Wertmäßig dürfte der Gesamtmarkt nach VDMA-Schätzungen mittlerweile eine Größenordnung von elf Mrd. Euro erreicht haben.

### **Branche auf Wachstum eingestellt**

In den vergangenen Jahren hat die Branche deutlich Produktionskapazitäten aufgebaut. Sie reagiert damit auf die anhaltend gute Branchenkonjunktur und die guten strukturellen Rahmenbedingungen der Pharmabranche. Die wichtigste Abnehmergruppe, die international tätig forschenden Arzneimittelkonzerne, hat mittlerweile das sogenannte 'Patent-Cliff' umschiffen. Die Forschungspipelines sind gut gefüllt und neue Produkte können die Umsatzrückgänge durch auslaufende Patente wieder kompensieren. Die zunehmende Überalterung in den Industrieländern, der Trend zu kleinen und kleinsten Losgrößen z.B. bei personalisierter Medikation, der Aufbau von Produktionskapazitäten zur schnellen Versorgung mit Impfstoffen im Pandemiefall, die Zunahme der Zivilisationskrankheiten in den Emerging Countries, eine zunehmende Bevölkerung bei verbesserter Arzneimittelversorgung in den Schwellen- und Entwicklungsländern sowie zunehmender Kostendruck auf Arzneimittelhersteller durch die Träger des Gesundheitswesens – all diese Faktoren wirken sich stimulierend auf die Nachfrage von Pharma-Produktions- und -verpackungsmaschinen aus.

### **Sicherheit an erster Stelle**

Bevor Arzneimittel zugelassen werden, muss die Sicherheit des Arzneimittels für den Patienten nachgewiesen werden. Entsprechend hohe Anforderungen werden an den Produktionsprozess gestellt. Reinigbarkeit, Dosiergenauigkeit, Sterilisierfähigkeit, geringe Toleranzen bei der Prozessführung sind Kriterien, bei denen die Pharmaindustrie die Latte der technischen Vorgaben stetig höher gelegt hat. Ziel ist ein möglichst hoher Sicherheitsstandard für den Patienten und die Reproduzierbarkeit des einmal validierten Herstellungsprozesses. Der Aufwand für die Validierung und Dokumentation des Herstellungsverfahrens ist immens. Damit erklärt sich auch die Zurückhaltung der Pharmaindustrie die

Herstellverfahren einmal zugelassener Arzneimittel zu ändern. Aus der Sicht der Aufsichtsbehörden hat dies die unerwünschte Nebenwirkung, dass qualitätsverbessernde technische Neuerungen nicht im gewünschten Maße Eingang in die Herstellung eingeführter Arzneimittel finden. Ein Ausweg aus diesem Dilemma bestünde nur, wenn man alle qualitätsrelevanten Parameter des Herstellprozesses kennen würde und regeln könnte. In diesem Falle wäre ein kontinuierlicher Verbesserungsprozess im Rahmen eines validierten Herstellungsverfahrens, das eine definierte Qualität sicherstellt, möglich.

### **PAT in aller Munde**

Letztendlich ist es diese Vision des vollständig beherrschten Herstellprozesses, was die Faszination von PAT ausmacht. Vordergründig steht PAT (Process Analytical Technology) für die Verlagerung der bisher nachgelagerten Qualitätskontrolle in den Herstellprozess, die damit verbundenen Möglichkeiten der Absenkung von Qualitätskosten und die schnellere Freigabe von Produktionslosen. Aber die Messung von Qualitätsparametern ermöglicht auch, den Herstellprozess besser zu verstehen. Über die Auswertung von Messdaten können Einflussfaktoren auf die Arzneimittelqualität identifiziert und der Wirkzusammenhang empirisch ermittelt werden. Dies ermöglicht den Gesamtprozess immer genauer zu regeln und die definierte Arzneimittelqualität in immer engeren Bandbreiten sicher zu stellen. PAT ist damit die Schlüsseltechnologie um andere Entwicklungen wie Real Time Release Testing (RTRT) zur beschleunigten Freigabe von Produktionslosen, kontinuierliche Produktion oder Quality by Design (QbD-)basierte Zulassungsprozesse voranzubringen.

### **Feststofftechnologie: Kontinuierliche Produktion nimmt Fahrt auf**

Mehr Projekte, mehr technische Konzepte – ohne Zweifel, die kontinuierliche Produktion von Feststoffarzneimitteln nimmt Fahrt auf. "Konti" ist dabei aber nicht gleich "Konti". Das Spektrum reicht vom Durchtakten abgegrenzter Kleinstchargen bis zum vollkontinuierlichen Prozess. Verbesserte Qualität, Flexibilität der Chargengröße, ein deutlich verringerter Platzbedarf, vereinfachte Reinigung und ein damit verbunden schnellerer Produktwechsel – mit diesen Eigenschaften entwickelt sich "Konti" zum ernst zu nehmenden Konkurrenten traditioneller Batch-Prozesse. Heute steht noch die Frage der Ergänzung im

Vordergrund. Langfristig könnten kontinuierliche Prozesse den Batchprozessen den Rang als Standardverfahren der Herstellung von Feststoffarzneimitteln ablösen. Denn auf Conti-Verfahren gestützte Multi-Purpose Plants kommen mit einem wesentlich geringeren Bauvolumen an konditionierten Produktionsräumen aus als vergleichbare auf Batchprozessen basierende Fabriken – ein entscheidender Vorteil bei Investitionskosten und bei den laufenden Kosten!

### **Herstellung von Steril- und Biotechprodukten: Single Use hat die Nase vorn**

Im Bereich Herstellung von Steril- und Biotech-Produkten haben Installationen mit Single-Use-Komponenten mehr als den berühmten Fuß in der Tür. Vor allem Vorteile bei der Reinigungsvalidierung sowie verkürzte Reinigungs- und Umrüstzeiten sorgen dafür, dass mittlerweile deutlich mehr als die Hälfte der Neuinstallationen im Bereich Biotech auf Single-Use-Konzepte entfallen. Bei Abfüllanlagen ist die Frage der Umrüstung bzw. Umrüstbarkeit auf Single-Use Konzepte ein brandaktuelles Thema. Doch auch die klassischen Edelstahl-Installationen wissen zu punkten. Ihre Trümpfe sind: inerte Werkstoffe, keine Größenbeschränkung der Batchgrößen, größere Auswahl an und geringere Abhängigkeit von Lieferanten. Keine Frage - beide Konzepte haben ihre Berechtigung im Markt. Nur die Rollen haben sich in den letzten Jahren vertauscht. "Single Use" ist mittlerweile der Platzhirsch. "Edelstahl" sieht sich zunehmend in Nischen zurückgedrängt.

### **Elektronische Dokumentation bleibt Thema**

Es ist mittlerweile ruhiger geworden um das Thema 'Compliance with 21 CFR 11'. Dies liegt sicher an dem inzwischen pragmatischeren Umgang der FDA mit dem Thema elektronische Dokumentation. Offensichtlich kann die Pharmaindustrie gut mit Hybridsystemen aus elektronischer und traditioneller, papiergestützter Dokumentation leben. Die Vorzüge einer elektronischen Dokumentation sind nach wie vor unbestritten und bei Neuinvestitionen dürfte daher die Fragestellung, wie die Maschinen einen zentralen Audit-Trail, eine zentrale Benutzerverwaltung oder eine zentrale Rezeptur- bzw. Formatverwaltung unterstützen, eine wichtige Rolle spielen. Die Maschinenhersteller haben hierfür Lösungen entwickelt, die sich in der Praxis

bewährt haben. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das von einem VDMA-Arbeitskreis entwickelte Kommunikationsprotokoll VDMAXML\_P, das die einfache Integration von Maschinen und Komponenten in zentrale Audittrail-, zentrale Benutzerverwaltungs- und zentrale Rezeptur- und Formatverwaltungsdienste unterstützt.

### **Pharma 4.0 – die digital vernetzte Pharmaproduktion für sichere, reproduzierbare Prozesse**

Pharma 4.0 soll die regulatorischen Anforderungen an das pharmazeutische Qualitätsmanagementsystem digital untersetzen. Dabei setzt man auf einen holistischen Ansatz, der Aspekte der Produktionsautomatisierung, des Shop-Floor-Managements und regulatorisch untersetzte Dokumentations- und Kennzeichnungspflichten in Übereinstimmung bringt. Auf der technischen Ebene kommt bei der datentechnischen Abbildung, Integration und Orchestrierung von (Produktions- und Informations-) Prozessen dem MTP-Protokoll eine herausgehobene Bedeutung zu. Die datentechnische Anbindung von Maschinen und Prozesseinheiten erfolgt über den Schnittstellenstandard OPC-UA.

### **Verpackung im Dienst von Arzneimittelsicherheit und Fälschungsschutz**

Die Verkaufsverpackung von Arzneimitteln unterliegt den regulatorischen Auflagen des Arzneimittelgesetzes. Sie enthält das ausgewiesene Arzneimittel in der angezeigten Dosierung. Sie beinhaltet die Patienteninformationen zur Dosierung, Einnahmehäufigkeit und möglichen Nebenwirkungen. Sie sorgt für den erforderlichen Produktschutz über die in der Arzneimittelzulassung dokumentierten Haltbarkeit. Sie trägt Elemente zum Fälschungsschutz wie Serialisierung und Tamper-Evidence-Merkmale (Merkmale zum Manipulationsnachweis). Sie sorgt für die zielgruppengerechte einfache Entnahme und schützt vor der unkontrollierten Einnahme durch Kinder. Pharmaverpackungsmaschinen verfügen daher meist neben den eigentlichen Verpackungsfunktionalitäten über umfassende Kontrollmechanismen zur Verifikation der Erfüllung regulatorischer Auflagen an die Verpackung.

### **Fragen der Wirtschaftlichkeit haben an Bedeutung gewonnen**

Die Zeiten, in denen Produktionskosten in der Pharmaindustrie keine Rolle zu spielen schienen, sind lange vorbei. Kaum ein namhaftes Unternehmen, in dem nicht ein Fitnessprogramm dem anderen folgt. Produktionsstandorte eines Konzerns stehen untereinander im Wettbewerb. Verdienste der Vergangenheit zählen wenig im globalen Wettbewerb der Produktionsstandorte. Unrentablen Standorten droht die Schließung oder der Verkauf. In solch einem Umfeld haben bei Maschineninvestitionen Themen wie 'höhere Ausbeute', 'geringerer Verbrauch an Hilfsstoffen', 'höhere Anlagenverfügbarkeit z.B. durch schnellere Reinigung oder Formatumstellung' oder 'Auslegung für den Mehrschichtbetrieb bei verringertem Einsatz von Bedienpersonal' an Gewicht gewonnen. Die Möglichkeit der Einbindung von Maschinen in die MES-Ebene (MES: Manufacturing Execution System) des Betreibers wird inzwischen als selbstverständlich vorausgesetzt.

### **Verlässliche Partnerschaft gefragt**

In jüngerer Vergangenheit sind die Risiken des forschungsbasierten Pharmageschäfts deutlich zutage getreten. Zulassungsanträge wurden zurückgezogen. Laufende Zulassungsverfahren verzögerten sich, weil die Zulassungsbehörden zusätzliche Unterlagen forderten, um den therapeutischen Zusatznutzen neuer Arzneimittel zu dokumentieren. Es wundert daher nicht, dass Investitionsentscheidungen im Zusammenhang mit der Einführung neuer Arzneimittel immer weiter aufgeschoben werden. Wenn die Entscheidung dann fällt, darf bei Lieferung und Inbetriebnahme der Produktionsanlagen nichts mehr schief gehen. Denn jede Verzögerung, die sich auf die Markteinführung auswirkt, kann Millionen kosten. Da sind Verlässlichkeit und Erfahrung auf Seiten des Maschinenlieferanten mehr gefragt denn je.

### **Gewappnet für die Anforderungen der Zukunft?**

Wer weiß im Zeitalter des globalen Standortwettbewerbs und kürzerer Produktlebenszyklen, welche Produkte letztendlich auf einer neu geplanten Produktionsanlage hergestellt werden? Multipurpose-Anlagen liegen daher im Trend. Maschinen und Apparate sind somit oft für einen breiten Anwendungsbereich ausgelegt. Mit Blick auf die spezifische Wirksamkeit neuer Arzneimittel spielen auch Fragen des Product-Containments aus Gründen des

Bedienschutzes eine immer größere Rolle bei Neuinvestitionen. Das Thema Nachrüstbarkeit hat im Zusammenhang mit PAT, Fragen des Originalitätsschutzes und der Bedieneridentifizierung eine größere Bedeutung im Markt erlangt.

### **Hoffnungsträger: Personalisierte Arzneimitteltherapie**

Personalisierte Arzneimitteltherapien sind eine der Wachstumshoffnungen der großen forschenden Pharmakonzerne. Die erforderlichen Synergien zwischen Diagnostik und Arzneitherapie soll zusätzliche Erlöse in die Kassen spülen. Wenn bei den bestehenden wirtschaftlichen Rahmenbedingungen personalisierte Arzneitherapien eingeführte Therapien substituieren sollen, ist die wirtschaftliche Herstellung - voraussichtlich auf der Basis modularer Arzneibaukästen - die Grundvoraussetzung. Die hierfür erforderlichen Herstell- und Verpackungsverfahren zu entwickeln sowie die Informationstechnischen Grundlagen zu schaffen ist eine große Herausforderung für die Zulieferindustrie.

Eine besondere Herausforderung sind **ATMPs** (Advanced Therapy Medical Products), deren individualisierte Herstellung im Labor die Leistungsfähigkeit jeden Gesundheitswesens zu sprengen droht. Die industrielle Herstellung dieser Produkte steckt noch in den Kinderschuhen. Im Scaling-Up der Herstellung dieser Produkte in den industriellen Maßstab liegen große Chancen für die Zulieferindustrie.

Haben Sie noch Fragen? Michael Przytulla, Telefon 069 6603 1178, [michael.przytulla@vdma.org](mailto:michael.przytulla@vdma.org), beantwortet sie gerne.

Der VDMA vertritt rund 3300 deutsche und europäische Unternehmen des Maschinen- und Anlagenbaus. Die Industrie steht für Innovation, Exportorientierung, Mittelstand und beschäftigt rund vier Millionen Menschen in Europa, davon mehr als eine Million allein in Deutschland.