

Viele Staaten möchten wichtige Medikamente wieder im eigenen Land oder zumindest in Reichweite herstellen lassen und so Versorgungsengpässe mindern. Manche Fachleute aber sagen, das sei nicht möglich. Wirklich nicht? In den vergangenen Jahren wurden so grosse technologische Fortschritte erzielt, dass ein Team um einen Experten der SATW zeigen möchte: Es geht doch.

Einige Tage geht es ohne. Dann aber wird der Alltag schwer und düster, wenn die betroffene Person an einer schwereren Unterfunktion der Schilddrüse leidet und kein Medikament mehr bekommt. Sie fühlt sich müde und antriebslos, entwickelt depressive Symptome und legt an Gewicht zu. Wie soll sie so arbeiten?

So weit kann es kommen, wenn das Medikament mit dem künstlichen Schilddrüsenhormon Levothyroxin-Natriumsalz nicht mehr verfügbar ist. Wenn in der Schweiz kein anderes Medikament mit diesem Wirkstoff mehr erhältlich ist und es auch nicht parallel importiert werden kann. Wenn ein akuter Versorgungsengpass herrscht.

Liegt die Lösung in einer neuen Technologie?

«Können neue Technologien dazu beitragen, solche Engpässe zu verhindern?» fragt sich der Biochemiker Daniel Gygax bereits 2019. Kurz danach begann die Covid-19-Pandemie die Welt zu lähmen und immer mehr Patient:innen bekamen ihre Medikamente nicht mehr. Auch heute noch sind Hunderte von Medikamenten nicht verfügbar.

Zu Engpässen ist es aber schon lange vor der Pandemie gekommen; der Weg dafür wurde vor über zwanzig Jahren bereitet. Damals begannen viele Pharmafirmen, die Produktion von Arzneimitteln nach China oder Indien auszulagern. Seither wurden aber so grosse technologische Fortschritte gemacht – in der Robotik, in der Automatisierung oder bei der künstlichen Intelligenz –, dass Daniel Gygax davon ausgeht, dass es heute wieder attraktiver ist, Medikamente in der Schweiz zu produzieren. Zumindest solche, auf die viele Patient:innen angewiesen und die in einer Krise unverzichtbar sind.

Die Schweiz soll wieder selbst produzieren

Nicht nur die Schweiz, auch die EU-Staaten suchen heute nach Wegen, wie sie Versorgungsengpässe verhindern oder zumindest verkürzen können. Eine Möglichkeit sehen auch sie darin, wichtige Medikamente wieder im eigenen Land oder zumindest in der EU herzustellen. So verlangt die Volksinitiative «Ja zur medizinischen Versorgungssicherheit» etwa, dass der Bund die Erforschung, Entwicklung und Herstellung wichtiger Heilmittel in der Schweiz fördert.

Einfach wäre das nicht. Nur schon, weil sich Engpässe bei Arzneimitteln nie ankündigen. Immer kommen sie unvorhergesehen – etwa, wenn sich herausstellt, dass ein Medikament verunreinigt ist und vom Markt genommen werden muss. Oder wenn während einer Pandemie eine Fabrik über lange Zeit geschlossen bleiben muss. Oder wenn sie durch eine Flutkatastrophe zerstört wird.

Das bedeutet, dass ein Hersteller in einer Krisensituation seine Maschinen und Produktionsanlagen «on demand», auf Nachfrage hin, sofort anwerfen und in kurzer Zeit ein Medikament produzieren können muss – die Medikamente in den Pflichtlagern reichen nur für zwei bis vier Monate.

Nur: Mit einem herkömmlichen Verfahren kann es bis zu zwei Jahre dauern, bis ein Medikament hergestellt ist. Zudem braucht es Wirkstoffe und Nebenstoffe, Produktionsanlagen, auf denen sich das benötigte Medikament überhaupt herstellen lässt, Fachleute, die sie bedienen können. Und der Herstellungsprozess muss von den Behörden in einem aufwendigen Verfahren abgenommen werden. So sagen manche Fachleute, es sei gar nicht möglich, in der Schweiz Medikamente auf Abruf herzustellen.

Wirklich nicht? Daniel Gygax hinterfragt diese Aussage in ihrer Absolutheit. Er will herausfinden, ob dies mit den neusten Technologien nicht doch möglich ist. Dafür braucht der Biochemiker aber sehr viel und sehr unterschiedliches Wissen. Er braucht ein interdisziplinäres Team.

Also beginnt er, ein Team von Expert:innen zusammenzustellen – genau so, wie es Danny Ocean in Steven Soderberghs Film «Ocean's Eleven» getan hat. Oceans Ziel war aber ein ganz anderes: Er wollte die Tresore eines Hotelcasinos plündern.





Daniel Gygax leitet bei der SATW die Themenplattform Technologien für die Präzisionsmedizin. Der Biologe hat an der Universität Basel in Mikrobiologie und Biochemie doktoriert und an der Harvard University mit Enzymen in der organischen Chemie gearbeitet. Er forschte in den Zentralen Forschungslaboratorien von Ciba-Geigy und entwickelte bei Novartis Medikamente. An der Fachhochschule Nordwestschweiz lehrte und forschte er zur In-vitro-Diagnostik und biospezifischen Interaktionsanalytik.

Daniel Gygax holt sich diese Expert:innen:



Marianne Hürzeler

Emeritierte Professorin der Chemie. Sie forschte und dozierte zu Medizinalchemie. Sie findet heraus, auf welchem chemischen Pfad ein Medikament hergestellt werden kann – auch wenn ihn der Hersteller geheim hält.

Johannes Mosbacher

Professor und Dozent für Präzisionspharmazeutika. Er ist der Verbindungsmann zu den Pharmatechnologen.





Christian Suter

Ehemals Entwicklungsleiter bei Roche, heute globaler Bio- und Medtech-Förderer. Der Pharmaentwickler und -produzent bringt sein ganzes Know-how ein.

Ahmed Mahmoud

Verfahrenstechniker bei Chemspeed Technologies. Das Unternehmen entwickelt automatisierte und digitalisierte Arbeitsabläufe für die Forschung. Er programmiert die Produktionsanlage so, dass sie alle chemischen Synthesen selber abwickelt.





Norbert Pöllinger

Senior Consultant und Experte bei der Entwicklung und Herstellung von Pharmazeutika. Der Spezialist im Mikroversum. Er weiss, wie man Micropellets herstellt.

von Daniel Gygax.

Kaspar Eigenmann Der Chemiker ist der Sparringpartner



Das Team Gygax ist kleiner als jenes von Danny Ocean – es ist sozusagen «Gygax' Seven». Angesichts all dieser Unwägbarkeiten, ja Unmöglichkeiten ist seine Aufgabe nicht weniger anspruchsvoll als einen Tresor in einem Hochsicherheitstrakt zu

knacken. Kann so dem Team sein Vorhaben gelingen? Kann es aufzeigen, wie wichtige Medikamente in der Schweiz hergestellt werden können? Und kann es dazu beitragen, dass wir in einer Krisensituation dringend benötigte Medikamente erhalten?

Wir schlucken Tonnen von Schmerzmitteln

2020 nimmt das Team seine Arbeit auf. Bevor die Fachleute aber nach geeigneten Technologien suchen können, müssen sie wissen, welche Medikamente heute am meisten gebraucht werden und in einer Krisensituation rasch knapp würden. Sie beginnen zu recherchieren. Eine Zahl des Beratungs- und Dienstleistungsunternehmens IQVIA erstaunt sie selber. Wohl ist bekannt, dass Schmerzmittel zu den meistverkauften Medikamenten gehören. Dass die Schweizer Bevölkerung aber jedes Jahr gleich 190 Tonnen Paracetamol schluckt, das hätten sie nicht erwartet.

Es gibt eine ganze Reihe von Medikamenten, die in Krisensituationen von vielen Patient:innen gebraucht würden. Das Team beschliesst, für vier von diesen abzuklären, ob sie sich schnell und auch in der erforderlichen Menge in der Schweiz herstellen lassen.

Eines davon ist L-Thyroxin, ein synthetisch hergestelltes Schilddrüsenhormon. Sein Wirkstoff Levothyroxin-Natriumsalz ist so wirksam, dass ein Hersteller aus nur 2,5 Kilogramm davon drei Millionen Kapseln L-Tyhroxin verschiedener Stärken abfüllen kann. Damit würden alle Patient:innen in der Schweiz während neunzig Tagen versorgt werden.

Es ist aber anspruchsvoll, L-Thyroxin herzustellen. Der Wirkstoff basiert auf zwei Ausgangsstoffen, und es braucht fünf Synthesen, um ihn zu gewinnen. Zum Vergleich: Paracetamol benötigt nur einen Ausgangsstoff und ist bereits nach einer Synthese produziert. So ist L-Thyroxin mit einem Kilopreis von 5000 Schweizer Franken fast dreihundert Mal so teuer wie das einfache und in grossen Mengen hergestellte Paracetamol (17 Schweizer Franken).



So funktioniert eine chemische Synthese

Chemiker:innen verbinden in einer Synthese Schritt für Schritt Moleküle, bis der gewünschte Arzneistoff vorliegt. Diese Moleküle bestehen aus Elementen wie Kohlenstoff oder Sauerstoff. Damit sie sich verbinden, geben die Chemiker:innen ein geeignetes Lösungsmittel bei. Bei einer Synthese spielen die Menge, die Temperatur und der Druck eine wichtige Rolle, aber auch Zusatzstoffe wie Metalle und Katalysatoren, welche die Reaktion beschleunigen. Wenn heute Chemiker:innen komplizierte Synthesen planen, nutzen sie Computerprogramme und Informationen aus Datenbanken.

Ein Verfahren, das niemand kennen darf

Dann kommt das Team zum Kern seiner Aufgabe: Welche neue Technologie kann das alles, was es braucht? Gibt es sie überhaupt?

Sie denken an ein weitgehend automatisiertes Verfahren. Gerade bei der Automatisierung wurden in den vergangenen Jahren grosse Fortschritte gemacht, insbesondere dank künstlicher Intelligenz und Robotik. Ein automatisiertes Verfahren würde in einer Krisensituation gleich mehrere Probleme lösen; es erfordert weniger Personal als herkömmliche Verfahren und weniger Anlagen – die Hersteller können sie rund um die Uhr arbeiten lassen. Das würde die Kosten senken und es käme weniger darauf an, ob die Anlage in der Schweiz oder in China steht.

In der Automatisierung könnte also die Lösung liegen. Daniel Gygax hat drei Personen in sein Team geholt, die sich darauf spezialisiert haben, Wirkstoffe zu entwickeln und herzustellen: die Chemikerin Marianne Hürzeler, den Pharmaentwickler und -produzenten Christian Suter und den Verfahrenstechniker Ahmed Mahmoud. Mahmoud arbeitet bei der Firma Chemspeed Technologies in Füllinsdorf (BL). Diese hat sich darauf spezialisiert, chemische Synthesen zu automatisieren. Und sie verfügt genau über jene Produktionsanlage, welche das Team braucht: Die sogenannte Autoplant-Workstation. Sie gilt als Schlüsseltechnologie, um kleine Mengen zu produzieren.

Bevor dieses Dreierteam aber mit der Produktion beginnen kann, muss es noch zwei Aufgaben lösen. Es muss herausfinden, wie L-Thyroxin hergestellt wird und welche Zwischenprodukte in Krisensituationen überhaupt verfügbar sein werden. Die zweite Aufgabe haben die drei rasch gelöst. Sie gehen einfach vom schlechtest möglichen Fall aus: Kein Zwischenprodukt ist lieferbar. Also besorgen sie sich die zwei Ausgangsstoffe, um das Medikament von Grund auf selbst herzustellen.

Die erste Aufgabe – wie L-Thyroxin genau hergestellt wird – verlangt ihnen mehr ab: Oft haben die Unternehmen das aufwendige Herstellungsverfahren patentieren lassen und legen es nicht offen.

Diese Aufgabe geht an die Chemikerin Marianne Hürzeler. Sie recherchiert in Fachpublikationen, studiert die Literatur, sichtet Patente. Aus dieser Datenfülle zieht sie alle wichtigen Informationen heraus und prüft, was sich im Labor umsetzen lässt. Darauf erstellt sie einen Synthesepfad von fünf Schritten und führt detailliert auf, unter welchen Bedingungen der Wirkstoff hergestellt werden muss.

Ihren Synthesepfad, ihre Formeln und Erkenntnisse übergibt sie Ahmed Mahmoud von Chemspeed Technologies. Er muss die Autoplant-Workstation sozusagen damit füttern und die Software so programmieren, dass daraus Arbeitsschritte werden.

So ist nun alles bereit, um das Experiment zu starten

Es müssen nur noch die Ausgangsstoffe eingefüllt werden – und die Plattform beginnt zu arbeiten. In sechs kleinen Reaktoren lösen und verbinden sich die Moleküle der beiden Stoffe, durchlaufen eine Synthese nach der anderen. Und werden mit jeder mehr zu Levothyroxin-Natriumsalz.

Die Anlage arbeitet Tag und Nacht, über Tage, über Wochen. Ab und zu kommt eine Mitarbeiterin oder ein Mitarbeiter vorbei und wechselt einen Reaktor aus oder reinigt ihn. Ansonsten läuft die Anlage ohne Unterbruch. Dann, nach sechs Wochen und zwei Tagen stoppt sie. Sie hat 2,5 Kilogramm Salz produziert. Levothyroxin-Natriumsalz.



Die Autoplant-Workstation von Chemspeed Technologies

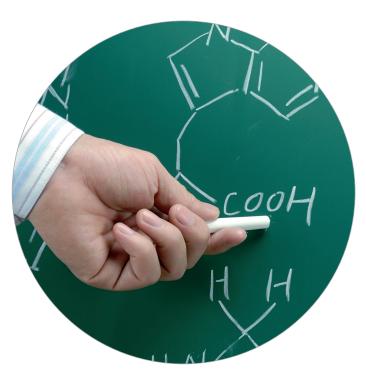


Die Wirbelschichtanlage von Glatt Pharmaceuticals

Das Experiment ist geglückt: Dem Dreierteam ist es gelungen, ein Verfahren zu entwickeln, nach dem L-Thyroxin auf Nachfrage hergestellt werden kann.

Das ist aber lediglich der erste Teil des Experiments. L-Thyroxin muss auch noch so formuliert, also verpackt werden, dass es die Patient:innen einnehmen können. Wirkstoffe können in Kapseln oder Zäpfchen gefüllt, zu Tabletten verpresst oder in eine Flüssigkeit aufgelöst werden, um sie in den Körper einzuschleusen. Auch bei den pharmazeutischen Technologien sind in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht worden. Welche eignet sich am besten für dieses Projekt?

Jetzt übernehmen zwei andere Männer aus dem Team: Norbert Pöllinger, spezialisiert auf die Entwicklung und Herstellung von Pharmazeutika und Johannes Mosbacher, Experte für Präzisionspharmazeutika. Sie setzen auch den 3D-Drucker auf ihre Liste mit möglichen Technologien. Bereits 2015 wurde in den USA ein Medikament zugelassen, das ausgedruckt wurde: Das Epilepsie-Medikament Spritam. 3D-Drucker können Medikamente schnell, individuell dosiert und in kleinen Mengen herstellen – genau das, was die Experten suchen. Aber: Sie sind noch langsam und eignen sich besser für Tabletten mit höheren Wirkstoffkonzentrationen.





Schliesslich entscheiden sich die beiden für die sogenannte Micro-Px-Technologie. Damit können sie den Wirkstoff in Micropellets verpacken, eine Art Granulat bestehend aus kleinen kugelförmigen Teilchen. Mit der Micro-Px-Technologie verlagert sich die Produktion ins Mikroversum: Die Mikropellets sind nur 100 bis 400 Mikrometer gross – so gross wie ein extrafeines Zuckerkorn.

Die Kapsel aus dem Mikroversum

Die Micropellets werden in einem sogenannten Wirbelschichtagglomerationsverfahren (Micro-Px-Technologie) hergestellt. Bei diesem werden die Wirkstoffe zusammen mit Hilfsstoffen wie Lactose oder Zellulose in eine Flüssigkeit gegeben. Diese wird aus Düsen in einen Stahltank gesprüht und getrocknet. So liegen nun feinste Pulverpartikel vor. Dann bläst die Anlage von unten Luft in den Tank und lässt die Partikel herumwirbeln, während die Düsen sie von oben weiter mit der Wirkstoffflüssigkeit besprühen. So wachsen die Partikel zu Kügelchen von 100 bis 400 Mikrometern heran. Dieses zertifizierte und kontinuierliche Verfahren hat viele Vorteile: Es kann kleinste Mengen für wenige Patient:innen herstellen, aber auch grosse Mengen von mehreren 100 Kilogramm.

Aber welches Unternehmen stellt solche Micropellets her? Das Team dehnt seine Suche über die Schweiz hinaus aus und findet schliesslich im deutschen Binzen mit Glatt Pharmaceuticals eine Spezialistin für dieses Verfahren.

Wie sich zeigen wird, hat sich auch dieses Zweierteam für die richtige Technologie entschieden – nun liegt Levothyroxin-Natriumsalz fein granuliert vor.

Funktioniert es auch in einer Krise?

Das Team von Daniel Gygax hat gezeigt: Technisch ist es heute möglich, den Wirkstoff L-Thyroxin wieder in der Schweiz herzustellen und zu formulieren – und das sofort, in kurzer Zeit und in der erforderlichen Menge. Kann es mit diesen Erkenntnissen aber auch dazu beitragen, dass Patient:innen in Krisensituationen wichtige Medikamente erhalten?

Diese Frage geht zum Schluss an den Teamchef: «Es kommt auf die benötigte Menge an», sagt er. Wenn wie bei L-Thyroxin nur einige Kilogramm benötigt werden, dann lässt sich der Wirkstoff gut auf der Autoplant-Workstation herstellen. Das Team hat noch für drei weitere Medikamente geprüft, ob sie sich auf dieselbe Weise produzieren lassen, für Paracetamol etwa. Wenn die Bevölkerung aber 190 Tonnen pro Jahr von einem Medikament benötigt, dann kann die Plattform mit der etablierten Produktion nicht mithalten. Mehr als ein paar Kilogramm liegen jedoch drin: Der chemische Weg kann noch optimiert, die Ausbeute gesteigert und die Zahl der Produktionsanlagen erhöht werden.

Die Kosten sind mit diesen Verfahren allerdings höher als mit herkömmlichen. «Man kann die Mehrkosten aber auch als Versicherungsprämie für den Notfall betrachten», sagt Daniel Gygax. Wer bezahlt, muss die Politik entscheiden. Wenn sich in einer Krisensituation dank diesen Technologien aber Versorgungsengpässe verkürzen oder gar verhindern lassen, kann die Schweiz nicht nur Geld sparen, sondern auch viel Leid verhindern.





Das braucht es noch

Zurzeit fehlen die Produktionsanlagen. Eine Möglichkeit ist, dass die Militärapotheke ausgewählte Arzneistoffe produziert. Das wird allerdings sehr kontrovers diskutiert. Daniel Gygax weist darauf hin, dass diese Anlagen auch für andere Zwecke als für eine Notfallproduktion genutzt werden können. Etwa für klinische Studien. Die Forscher:innen benötigen dafür Präparate in kleinen Mengen, die sie nach Wunsch dosieren und formulieren.

Die Schweiz gehört zu den innovativsten Ländern der Welt und verfügt gerade in Pharma- und Automationswissenschaften über grosses Wissen. Deshalb kann sie dazu beitragen, die Arzneimittelversorgung auch über die Landesgrenzen hinaus resilienter zu machen. Der Ansatz der Expert:innen um Daniel Gygax lässt sich also exportieren.

Wie im Film «Ocean's Eleven», in dem der Überfall in Las Vegas erst nur fingiert wird, um die Polizei zu täuschen, hat auch das Team Gygax das Experiment erst nur simuliert – anhand von Informationen aus der Literatur, aus Berechnungen, Simulationen und Erfahrungen seiner Expert:innen. Nun, im Jahr 2023, sucht es den Kontakt zu Unternehmen, die bereit sind, das Experiment real nachzuvollziehen. Damit ihm wie «Ocean's Eleven» der Coup gelingt.

Deshalb fehlen in der Schweiz mehr Medikamente

Viele Patient:innen, welche die Apotheke ohne Medikament verlassen mussten, werden sich wundern: Die Schweiz zählt tausend Chemie- und Pharmaunternehmen, zwei davon – Novartis und Hoffmann-La Roche – gehören zu den grössten der Welt. Und dennoch fehlen auch hier immer mehr Medikamente.

Der Boden dafür wurde bereits vor über zwanzig Jahren bereitet. Im Jahr 2000 wurden noch die meisten Wirkstoffe in Europa hergestellt. Ihre Verfügbarkeit war damals noch kein Thema, dafür wurde umso hitziger über die hohen Preise diskutiert. In der Folge begannen viele Länder, die Preise stärker zu regulieren. Insbesondere jene Medikamente, deren Patent ausgelaufen war, wurden viel günstiger.

So zahlt man heute für eine Dafalgan-Tablette mit dem Wirkstoff Paracetamol gerade noch 15 Rappen – weniger als für einen Zwanzigermocken.



Die Firmen verdienten weniger, hatten aber oft höhere Ausgaben, etwa weil sie mehr Vorgaben bei der Herstellung oder Zulassung erfüllen mussten. Sie begannen, die Produktion von Generika oder von Medikamenten ohne Patentschutz in Tieflohnländer wie China und Indien auszulagern – und damit auch die Entsorgung von giftigen Abfallstoffen.

Mit dem Resultat, dass heute die meisten Wirkstoffe in Asien produziert werden, manche ausschliesslich. Für viele Medikamente gibt es in ganz Europa kein Unternehmen mehr, das sie herstellt. Je weniger Hersteller es aber gibt, desto grösser ist das Risiko, dass ein Medikament nicht mehr erhältlich ist; die Lieferketten wurden in den vergangenen Jahren länger und damit auch anfälliger. Wenn in Asien eine alte Produktionsanlage aussteigt, dann bekommen dies auch die Patient:innen in der Schweiz zu spüren.

Für die Schweiz ist die Situation besonders herausfordernd. Als kleines Land mit entsprechend kleinem Markt lohnt sich der Aufwand gerade für Generikahersteller nicht immer, ihr Produkt hier registrieren zu lassen. Bei manchen ist die Schweiz von einem einzigen Anbieter abhängig. Und wenn der nicht mehr liefert, dann hat sie nichts.

Die grossen Pharmafirmen jedoch haben kein Interesse, diese Lücke zu füllen – sie ist für sie nicht attraktiv. Das zeigt sich etwa darin, dass Novartis seine Tochterfirma, die Generikaherstellerin Sandoz, abspalten will; mit neuen Medikamenten lassen sich höhere Margen erwirtschaften. Sandoz produziert in Österreich, in der Schweiz stellen nur noch zwei Unternehmen Generika her.

Die SATW fördert diese Technologien aus dem Experiment:



Advanced Manufacturing

Diese Technologie spielt insbesondere im ersten Teil des Experiments eine Rolle, in dem eine Produktionsanlage so programmiert wird, dass sie chemische Synthesen weitgehend automatisiert abwickeln kann.



Künstliche Intelligenz

Sie kann genutzt werden, um die Qualität der chemischen Synthesen und der Formulierung zu kontrollieren und um effizienter zu produzieren.



Robotik

Diese spielt bei den automatischen Synthese-Plattformen der Chemspeed sowie den Wirbelschicht-Produktionsanlagen des Unternehmens Glatt eine grosse Rolle.



Digitalisierung

Alle Produktionsschritte sind weitgehend digitalisiert und benötigen nur wenig Personal. So sind die Personalkosten tief und auch Unternehmen in Hochlohnländern können wieder Medikamente zu konkurrenzfähigen Preisen herstellen.

Die Schweizerische Akademie der Technischen Wissenschaften SATW bietet allen hier erwähnten Technologien ein Dach. Sie gehören zu jenen Themengebieten, welche die SATW für Wirtschaft und Gesellschaft als wichtig erachtet. Im Auftrag des Bundes identifiziert sie in jedem dieser Themengebiete wichtige technologische Entwicklungen und informiert Politik und Gesellschaft über deren Bedeutung und Konsequenzen. Dabei greift die SATW auf ihr Netzwerk von namhaften Expert:innen aus Wirtschaft und Wissenschaft zurück. Sie ist politisch unabhängig und nicht kommerziell.



Impressum

Autorin: Janine Hosp

Expert:innen: Daniel Gygax, Kaspar Eigenmann, Marianne Hürzeler, Ahmed Mahmoud, Johannes Mosbacher, Norbert Pöllinger, Christian Suter **Bilder:** Adobe Stock, Chemspeed Technologies, Glatt Pharmaceuticals, SATW **Redaktion:** Esther Lombardini

Redaktion: Esther Lombardini Grafische Gestaltung: Andy Braun

Der Text basiert auf einem Fallbeispiel von Daniel Gygax.

August 2023

