



Karl-Heinz Leitner

Von der Idee  
zum Markt:

# Die 50 besten Innovationen Österreichs

böhlau

ABSCHIED VON DEN SCHNEEGLÖCKCHEN:  
SANOCHEMIA GELANG DIE SYNTHESE DES WIRKSTOFFS GALANTHAMIN

Die Sanochemia Pharmazeutika AG schuf durch die chemische Erzeugung des Wirkstoffs Galanthamin die Grundlage für die weltweite Vermarktung eines Präparats zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung. Galanthamin wurde ursprünglich aus Schneeglöckchen extrahiert und aufgrund seiner entsprechend eingeschränkten Verfügbarkeit nur für kleine Marktsegmente als Nischenprodukt abgesetzt. Sanochemia erkannte als eines der ersten Unternehmen die Bedeutung des Wirkstoffs für weitere Krankheitsgruppen, im Besonderen Alzheimer, das zuvor als pharmazeutisch nicht behandelbar galt. Sanochemia gelang es mit der Innovation, die natürliche Substanz synthetisch herzustellen, womit nun auch weitere Galanthamin-Derivate erforscht werden können. Die typischen Defizite kleinerer Unternehmen im Bereich Vertrieb und Marketing konnte Sanochemia durch geschickte Kooperationen kompensieren.

*Zum Unternehmen*

Österreichs ältestes Pharmaunternehmen hat seine Wurzeln in einer Apotheke, die 1441 gegründet wurde. Unter den vielen Eigentümern hatte Anton von Waldheim den nachhaltigsten Einfluss. Er brachte Erfahrungen über die Massenproduktion von Medikamenten in das Unternehmen ein, das er 1855 übernahm, und machte aus der Apotheke ein Pharmaunternehmen. Die Anton von Waldheim wechselte 1972 die Besitzer: Der Chemiker Dr. Werner Frantsits erwarb mit zwei stillen Gesellschaftern das Unternehmen. Letztere stiegen bereits 1994 aus dem Unternehmen aus.

Mitte der siebziger Jahre war der Umsatz mit rund 0,5 Mio. Euro pro Jahr noch bescheiden. Bald wurde die Fabrik des Chemiebetriebs J. Medinger & Söhne KG in Neufeld an der Leitha gekauft, in der die Produktion angesiedelt wurde. Später kamen die Werft-Chemie, die im Veterinärbereich Pharmazeutika produziert, und die Gubik Prämix Wirkstoffe GmbH hinzu. 1985 wurden die Aktivitäten der Anton von Waldheim in die neu gegründete Waldheim Pharmazeutika GmbH übertragen. Die drei erworbenen Gesellschaften, die jeweils weniger als fünfzig Mitarbeiter hatten, wurden 1990 in die Sanochemia Pharmazeutika AG eingebracht, die als Holdinggesellschaft gegründet wurde. Die Waldheim Pharmazeutika GmbH wurde 1998 schließlich aufgelöst und direkt in die Sanochemia eingebracht.

Im Mai 1999 platzierte sich das Unternehmen erfolgreich am Neuen Markt in Frankfurt, womit auch das Wachstum finanziert werden konnte. Die internationalen Patente auf die Galanthamin-Synthese und exklusive Lieferverträge mit einem Phar-

makonzern der Johnson & Johnson-Gruppe schufen dafür die Basis. Der konsolidierte Umsatz der Sanochemia betrug 2002 rund 20 Mio. Euro.

Die beiden bedeutendsten Geschäftsfelder der Sanochemia sind heute Humanpharmazeutika, die auch eine Diagnostiklinie einschließen, und die Synthese von Wirkstoffen für die Arzneimittelindustrie. Galanthamin trägt derzeit den größeren Teil des Geschäftsbereiches Synthese.

#### *Von der Idee zum Markt*

Galanthamin, dessen Name auf seinen Wirkstoff aus Schneeglöckchen (*Galanthus nivalis*) zurückgeht, wurde unter dem Markennamen Nivalin bereits seit 1961 in Österreich und Deutschland verkauft. Die wichtigsten Rohstoffquellen waren Bulgarien und der Kaukasus. In einigen Ostblockstaaten, aber auch in Österreich, Frankreich und Italien wurde Galanthamin lange Zeit gezielt in der Anästhesie verwendet.

Bei der Sanochemia wurde Nivalin bis Mitte der neunziger Jahre für neurologische Anwendungen eingesetzt, wie zum Beispiel bei Restlähmungen infolge Polio, zur Regeneration der Muskelspannung oder bei Traumata. So wurde es unter anderem nach Unfällen von Stierkämpfern oder Rugby-Spielern verabreicht. Nivalin war damit ein Nischenprodukt, der Umsatz, der damit erwirtschaftet wurde, betrug nur einige hunderttausend Euro jährlich. Aufgrund der Kleinheit des Marktes und der eingeschränkten Rohstoffbezüge gehörte das Produkt nicht unbedingt zu den lukrativsten Geschäften der Sanochemia.

Mitte der achtziger Jahre bahnte sich schließlich eine erste entscheidende Wende an, bei der mehrere Faktoren und Entwicklungen zusammenspielten. Zu dieser Zeit erschienen immer mehr Publikationen, in denen die These vertreten wurde, dass Alzheimer mit einem Acetylcholin-Mangel einhergeht. Eine Vermutung, die durch pathologische Untersuchungen erhärtet wurde. Von Galanthamin war bekannt, dass es zum einen den Acetylcholin-Spiegel erhöht und zum anderen leicht ins Gehirn eindringt. Die Sanochemia-Forscher schlossen daraus auf eine mögliche Anwendbarkeit des Nischenprodukts zur Behandlung von Alzheimer. Dieser Gedanke war sensationell, denn zu diesem Zeitpunkt glaubte kaum jemand in der Fachwelt, dass Alzheimer überhaupt mit pharmazeutischen Mitteln behandelbar sei.

Doch die Fachwelt wurde recht schnell eines Besseren belehrt: Die ersten Versuche an Einzelpatienten im Krankenhaus in Ybbs an der Donau verliefen erfolgreich, und 1987 begann ein Pilotprojekt mit zehn Patienten im Krankenhaus Maria Gugging. Dabei zeigte sich, dass ein Drittel der Patienten sehr gut ansprach, ein Drittel mäßig und ein Drittel der Patienten keine Reaktion zeigte.

Die Studien weckten das Interesse der damaligen Ciba-Geigy in New Jersey, die 1990 eine große multizentrische Studie in Auftrag gab. Zu diesem Zeitpunkt traten die bekannten Lieferschwierigkeiten für den Rohstoff auf, und so ging man daran, einen chemischen Weg zur Herstellung des Wirkstoffs zu finden. Doch bei einigen entscheidenden Verfahrensschritten stellten sich die Erfolge nicht wie erwartet ein, und auch die klinischen Tests überzeugten nicht, so dass sich Ciba-Geigy aus der Galanthamin-Entwicklung wieder zurückzog. Wie sich später herausstellen sollte, war dies eine Fehleinschätzung.

Sanochemia hingegen gab nicht auf. Internationale Trends sprachen inzwischen auch für eine Weiterentwicklung. So ergaben sich interessante Perspektiven für den Wirkstoff Galanthamin als cholinerges Medikament in der Psychiatrie. Damit wurde aber auch die Lösung des Rohstoffproblems immer drängender. Die neuen Einsatzmöglichkeiten würden die benötigte Menge entsprechend erhöhen. Die Nachfrage war bereits durch die ersten Tests gestiegen, denn auch andere Unternehmen und Forschungsinstitute bestellten bei der Sanochemia Galanthamin für ihre eigenen Tests.

Hinzu kamen die ökonomischen und politischen Umstände in den Herkunftsländern, die Anfang der neunziger Jahre die Beschaffung von Galanthamin zunehmend problematischer machten. Preise, Herkunft und Qualität der Stoffe wurden immer unkontrollierbarer. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Preis für ein Kilo Roh-Galanthamin rund 40.000 Dollar.

Mit dem neuen Anwendungspotential bei Alzheimer-Erkrankungen und der damit verbundenen Erwartung eines neuen großen Marktes ließ sich Sanochemia 1991 auf das Risiko der Synthese-Entwicklung ein. Die Aufgabe bestand im Aufbau eines chemischen Forschungs- und Entwicklungslabors und einer Pilotanlage. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Organische Chemie der TU Wien gelang dies, wobei die grundsätzliche Richtung und die Pilotversuche an der Universität erbracht wurden, Optimierung und industrielle Anpassung im Werk Neufeld/Leitha stattfanden.

Dass eine Synthese, also die chemische „künstliche“ Erzeugung von Galanthamin prinzipiell funktionierte, war an sich keine Überraschung. Bereits in den sechziger Jahren publizierte Nobelpreisträger Derek Barton eine Methode. Ihm war es erstmals 1962 gelungen, einige Milligramm Galanthamin herzustellen. Die Herausforderung bestand somit nicht so sehr in der Synthese selbst, sondern vielmehr in der Übertragung der Methode für eine massenhafte industrielle Produktion von Galanthamin. Ein heikles Unterfangen insofern, als jeder einzelne Schritt in dieser Hinsicht funktionieren musste, ansonsten wäre das Vorhaben gescheitert.

Hunderte Versuche waren vielfach notwendig, um die optimalen Parameter zu finden. Dabei wurden zahlreiche Entdeckungen gemacht und teils unkonventionelle Ansätze gewählt bzw. gefunden, wie zum Beispiel die Reduktion mit Sauerstoff bei

bestimmten Prozessen, die ansonsten unter striktem Luftsabschluss durchgeführt werden.

Für den eigentlichen Syntheseprozess meldete Sanochemia 1994 ein Patent an, in dem die neunstufige Synthese beschrieben wird. Für weitere modifizierte Galanthamin-Derivate wurde 1996 ein Patent angemeldet.

Nachdem sich erste Erfolge bei verschiedenen Syntheseansätzen zeigten, wurden die Anstrengungen verstärkt und sämtliche freien Kapazitäten auf die Weiterentwicklung des Projekts verlagert. Am Institut für Organische Chemie der TU Wien richtete man weitere Assistenten-Stellen ein und vergab zahlreiche Dissertationen und Diplomarbeiten, bei Sanochemia selbst bezog man Chemiker und Verfahrenstechniker in den Prozess ein. Insgesamt arbeiteten bei der Sanochemia in den intensiven Phasen an die fünfzehn Wissenschaftler, Techniker und Laboranten, das Team an der TU Wien hatte eine vergleichbare Größe.

Die konzentrierten Anstrengungen waren berechtigt: Neben Sanochemia arbeiteten auch zwei ihrer Konkurrenten Anfang der neunziger Jahre an der Synthese von Galanthamin, nämlich die innovative englische Firma Chiroscience und ein Schweizer Forschungsunternehmen. Dass das österreichische Team in diesem Wettstreit den entscheidenden Durchbruch schaffte, macht die Forscher im Nachhinein besonders stolz. Nur vier Monate nachdem die Sanochemia das erste Patent anmeldete, beantragte auch Chiroscience mit einer ähnlichen Lösung ein Patent, die den Wettlauf damit verloren hatte.

#### *Galanthamin: ein cholinerges Behandlungsansatz*

Alzheimer ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei der die Produktion von Acetylcholin, einem wichtigen Neurotransmitter, unterbrochen ist, was zu Konzentrations- und Aktivitätsverlusten führt. Alzheimer-Patienten fehlt eine ausreichende Menge dieser für die Reizverarbeitung im Gehirn wichtigen Substanz. Basierend auf dieser Acetylcholinmangel-Hypothese wurden cholinerge Therapien entwickelt. Dabei wird nicht direkt der Anteil von Acetylcholin erhöht, sondern versucht, den Katalysator der Reaktion zu hemmen, der das Acetylcholin abbaut.

Bekannte Acetylcholinesterase-Hemmer sind Galanthamin, Tacrin und Donepezil. Durch die Verabreichung dieser Wirkstoffe wird das abbauende Enzym (Acetylcholinesterase) blockiert und die Konzentration des Acetylcholins tendenziell normalisiert. Klinische Untersuchungen zum Einsatz von Galanthamin zeigten, dass es bei 60 % der Patienten nach acht bis zehn Wochen zu Gedächtnisverbesserungen kam. Wohlge-merkt können mit diesen Therapien nur die Symptome gelindert werden, vor allem bei leichten und mittelschweren Fällen, eine Heilung ist nicht möglich.

Sanochemia hatte günstige Startbedingungen, um die Innovation zum Markterfolg zu führen: Das Medikament Nivalin, das auf Galanthamin beruht, war bereits über dreißig Jahre hinweg etabliert, es war als sichere Substanz gut eingeführt. Zudem kam Sanochemia der Umstand zugute, dass Österreich vor seinem EU-Beitritt eines der wenigen Länder der Welt war, in denen man eine Zulassungserweiterung für ein neues Medikament ohne Neuzulassung bekommen konnte. Und zwar dann, wenn die klinische Wirkung des Wirkstoffs nachgewiesen wurde. Somit musste Sanochemia nur die Wirksamkeit bei der Alzheimer-Krankheit nachweisen. Die notwendigen klinischen Studien wurden durchgeführt, und im Frühjahr 1995 konnte eine Zulassungserweiterung für den österreichischen Markt bewirkt werden. Zunächst wurde der Markt allerdings noch mit natürlichem Galanthamin beliefert.

Zwischen 1995 und 1997 wurde deutlich, dass Nivalin Potential für den Weltmarkt hatte. Darüber hinaus war inzwischen Dynamik in den Markt gekommen, weil Konkurrenten andere Wirkstoffe, die ebenfalls auf dem Prinzip des cholinergen Behandlungsansatzes beruhten, am Markt lanciert hatten oder sie gerade klinisch testeten. Die Situation für den weltweiten Vertrieb von Nivalin war also denkbar günstig. Eine weltweite Einführung des Produktes konnte jedoch mit den beschränkten Finanzmitteln der Sanochemia nicht durchgeführt werden. Auch hatte die Entwicklung selbst bereits hohe Investitionssummen erfordert. Sanochemia entschied sich daher für eine Vertriebskooperation, die auch die weltweite klinische Testung und Zulassung einschließen sollte. Nach einem längeren Prozess, bei dem Sanochemia mit mehreren Unternehmen verhandelte, wurde 1997 ein Abkommen mit der belgischen Janssen Pharmaceutica N.V. geschlossen, einem Betrieb des Johnson & Johnson-Konglomerats, und der britischen Shire Pharmaceuticals Group PLC. Letztere sollte mit Janssen gemeinsam die Markteinführung in England und Irland durchführen. Das Eigenkapital der Partner wurde jedoch nicht verflochten.

1997 begann Sanochemia mit der Errichtung einer entsprechenden Fertigungsanlage zur Synthese von Galanthamin im Werk Neufeld. In nur achtzehn Monaten wurde eine 10 Mio. Euro teure Produktionsanlage errichtet, in der mehr als eine Tonne Galanthamin pro Jahr produziert werden kann. Ohne die Unterstützung von Janssen, die ihr diesbezügliches Know-how einbrachte, wäre dies nicht in so kurzer Zeit möglich gewesen. Die deutsche Mannesmann lieferte die wesentlichen Anlagenkomponenten. Zwischen April und Juli 1998 produzierte man bereits eine Tonne Galanthamin, während Janssen international die Zulassungen durchführte.

Etwa zur selben Zeit führten die Pharmakonzerne Pfizer und Novartis vergleichbare Produkte am Markt ein. Das Produkt von Pfizer wurde 1997 am US-amerikanischen Markt lanciert und erzielte bereits 1998 einen Umsatz von 480 Mio. Dollar. Produkte der Pharmaunternehmen Bayer, Forest und Astra Arcus, die heutige Astra-

Zeneca, befanden sich in der klinischen Entwicklung, hatten die Marktreife jedoch noch nicht erreicht.

Der Markt für Medikamente zur Behandlung von Alzheimer ist zweifelsohne ein Markt mit hohen Wachstumsraten. Bereits 2000 machte der Markt für die Therapie von Alzheimer über eine Milliarde Dollar aus. Aufgrund des starken Wachstums kommt es nicht automatisch zu einem reinen Verdrängungswettbewerb, auch dann nicht, wenn neue Produkte eingeführt werden. Tatsächlich haben viele große Pharmaunternehmen ein Produkt in der Pipeline. Die Anzahl der Alzheimer-Erkrankungen wird in Zukunft, vor allem durch die demographische Entwicklung, stark steigen. Es wird geschätzt, dass zurzeit weltweit rund 10 bis 15 Millionen Krankheitsfälle existieren. Für das Jahr 2030 prognostiziert man bis 30 Millionen Fälle. Mit einer Produktionskapazität von bis zu zehn Tonnen Galanthamin pro Jahr ist die Sanochemia auf diese Steigerungsraten vorbereitet.

Galanthamin wird nun als Wirkstoff im Produkt Reminyl eingesetzt, das durch die Kooperationspartner Janssen und Shire Pharmaceutical Group vermarktet und vertrieben wird. Es wurde bisher weltweit in Dutzenden Ländern zugelassen, 2001 auch in Amerika und Deutschland.

Die Entwicklung und praktische Umsetzung des industriell verwertbaren Syntheseprozesses für Galanthamin bietet für Sanochemia weitaus größere Perspektiven als die zuverlässige Lieferung eines Arzneiwirkstoffs. Durch Modifikationen und „Abzweigungen“ im Synthesevorgang sind jetzt auch ganze Familien von Galanthamin-Abkömmlingen realisierbar, die sich, ausgehend vom natürlichen Molekül, nicht synthetisieren ließen. Während der vergangenen vier Jahre hat die Sanochemia-Forschungsabteilung in Zusammenarbeit mit dem Institut für Organische Chemie der TU Wien, aber auch in kooperativer Forschung mit der Firma Synaptica Ltd. in England und mit anderen Universitätsinstituten im In- und Ausland viele hundert solcher Derivate erdacht, hergestellt und pharmakologisch charakterisiert.

Das Ergebnis ist nicht nur eine beeindruckende Substanzbibliothek, sondern vor allem eine genaue Kenntnis der Struktur-Aktivitätsbeziehungen der Abkömmlinge des Galanthamins. Sanochemia kann den Entwicklungsgang nun „umdrehen“ und im Computer Galanthamin-Derivate mit bestimmten pharmakologischen Eigenschaften entwerfen, wie zum Beispiel Derivate, die keine Hemmwirkung gegenüber Acetylcholinesterase mehr entfalten, sich aber für die Behandlung der Parkinson'schen Schüttellähmung besser eignen.

Mit den ersten modifizierten Galanthaminen, die 2003 in klinische Studien eintreten werden, haben die Forscher bei Sanochemia allerdings andere Pläne: Sie sollen um ein Vielfaches stärker gegen Alzheimer wirken als die Ausgangssubstanz.

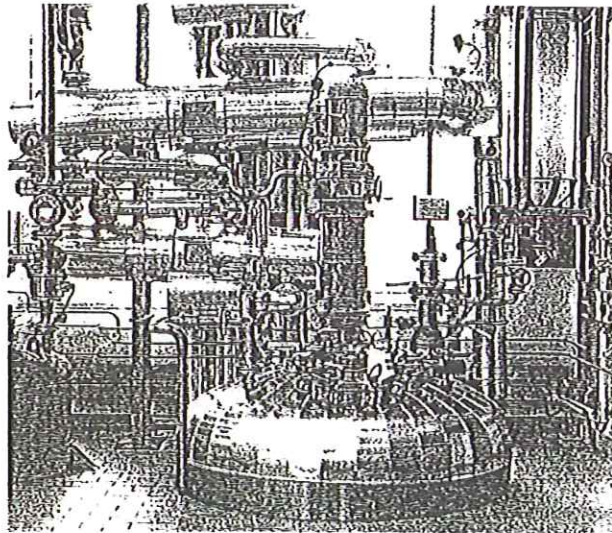
### *Die zentralen Momente der Innovation*

Die Synthese von Galanthamin stellt einen technischen Fortschritt für die Produktion eines Wirkstoffs dar, dessen Produktvolumen vom Milligramm- zum Tonnenbereich erweitert werden konnte. Gemeinsam mit einem Universitätsinstitut gelang es einem kleinen österreichischen Unternehmen, ein Verfahren zu entwickeln, das selbst größere Unternehmen nicht realisieren konnten bzw. überhaupt nicht für möglich hielten. Dies zeigt damit einmal mehr, dass radikale Innovationen oft von kleinen Unternehmen durchgesetzt werden.

Die Entwicklung und Einführung eines globalen Produktes erfordert allerdings große Finanzmittel, die von kleinen Unternehmen kaum aus eigener Kraft aufgebracht werden können. Dass die Sanochemia die Entwicklung der Synthese im Wesentlichen aus eigenen Mitteln finanzieren konnte, liegt unter anderem daran, dass der Erfolg bei der Synthese letztlich nicht lange auf sich warten ließ. Die zusätzlichen Förderungen des Projektes durch FFF-Mittel im Rahmen der Kooperation mit der Universität waren aber ein unerlässlicher Faktor, um die Entwicklung zum Erfolg zu führen. Für die weitere Entwicklung und die Markteinführung auf großen Märkten wie den USA suchte sich Sanochemia geeignete Vertriebspartner.

Diese Innovation wurde von Anfang an von der Geschäftsführung mitgetragen. Dr. Werner Frantsits, der geschäftsführende Gesellschafter der Sanochemia, erkannte das Potential der neuen Indikation eines existierenden Produkts, nahm letztlich das Risiko auf sich und finanzierte das Projekt zur Galanthamin-Synthese.

Der Innovationsprozess ist aufgrund der großen Anzahl unterschiedlicher Akteure als vernetzter Prozess zu charakterisieren, der anhand der Kooperation mit der Universität deutlich wird. Diese anwendungsorientierte Zusammenarbeit von Universität und Unternehmen gab nicht nur Sanochemia, sondern auch der TU Wien neue Impulse: Im Rahmen der Entwicklung tauchten Probleme auf, die auch für Grundlagenforschung interessant sind und neue Forschungsrichtungen aufzeigen.



Produktionsanlage zur Synthetisierung von Galanthamin bei der Sanochemia Pharmazeutika im Werk Neufeld