

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Wandel und Herausforderung – die pharmazeutische Industrie</b>	1
1.1	Entwicklung der pharmazeutischen Industrie	2
1.1.1	Von Extrakten zu Industrieprodukten	2
1.1.2	Zusammenschlüsse	7
1.2	Wandel und Herausforderung	8
1.2.1	Der Markt für pharmazeutische Produkte	8
1.2.2	Die Industriezweige	23
1.3	Der lange Weg der Entwicklung neuer Therapeutika	36
1.3.1	Projektmanagement	37
1.3.2	Der Prozess der Arzneimittelentwicklung	38
<b>2</b>	<b>Das Nadelöhr – von der Forschung zur Entwicklung</b>	47
2.1	Vom Zufall zum Konzept: Das wachsame Auge entdeckt neue Arzneimitteltherapien	48
2.1.1	Ein prominentes Beispiel: Entdeckung und Entwicklung der $\beta$ -Lactamantibiotika	48
2.1.2	Die molekularen Grundlagen einer Arzneimittelwirkung	50
2.1.3	Von der Biochemie geprägt: Hin zu einer Target-orientierten Arzneistofftherapie	57
2.1.4	Die Suche nach neuen Leitstrukturen: Von Vorlagen aus der Natur bis zu Verbindungsbibliotheken aus der kombinatorischen Chemie	65
2.1.5	Neue Leitstrukturen aus dem Computer	68
2.1.6	Aus dem Reagenzglas in den Organismus: Was eine Leitstruktur noch alles braucht, um zu einem Arzneimittel zu werden	74
2.2	Entwicklung – Was gehört dazu?	77
2.2.1	Vorklinische Arzneimittelprüfung – Experimentelle Pharmakologie	79
2.2.2	Vorklinische Arzneimittelprüfung – Toxikologie	88
2.2.3	Klinische Arzneimittelprüfung vor der Zulassung – Phasen I–III	99
2.2.4	Phase IV: Therapeutische Anwendung nach der Zulassung	107
<b>3</b>	<b>Dem Arzneistoff eine Chance – die Arzneiform</b>	109
3.1	Galenik oder Pharmazeutische Entwicklung	111
3.2	Der Entwicklungsprozess – Chance und Risiko	111
3.3	Die Arzneizubereitung – die Arzneiform als Applikationssystem	112
3.4	Galenik für den Tierversuch – Applikation von Forschungssubstanzen	114
3.5	Die Vorschulzeit des Arzneistoffs – physikalisch-chemische und biopharmazeutische Effekte	116
3.5.1	Löslichkeit	116
3.5.2	Stabilität	118
3.5.3	Verteilungskoeffizient	119
3.5.4	Permeabilität	119
3.6	Die Tablette – Mädchen für alles	120
3.6.1	Kompatibilitätsprüfung	120
3.6.2	Verpressbarkeitsuntersuchungen	121
3.6.3	Hilfsstoffauswahl	121
3.6.4	Granulierung	122

3.6.5	Tablettierung .....	122
3.7	<b>Arzneistofffreisetzung – was drin ist, muss auch wieder raus</b> .....	123
3.7.1	Auflösung (Dissolution) .....	123
3.8	<b>Die Stabilitätsprüfung – haltbar unter allen Bedingungen?</b> .....	124
3.9	<b>Verfahrensentwicklung – vom Labormuster zur Tonnage</b> .....	126
3.9.1	Physikalische Eigenschaften .....	127
3.9.2	Einfluss der Prozesstechnologie .....	127
3.9.3	Festlegen der Prozessparameter und In-Prozess-Kontrolle .....	127
3.9.4	Risikoanalyse .....	128
3.9.5	Technologietransfer und Prozessvalidierung .....	128
3.10	<b>Therapeutische Systeme – ohne Umwege ins Zielgebiet</b> .....	129
3.10.1	Passive, geschwindigkeitskontrollierte Arzneistofffreisetzung .....	130
3.10.2	Aktive Wirkstofffreisetzung .....	130
3.10.3	Drug Targeting .....	133
<b>4</b>	<b>The proof of the pudding – die Zulassung</b> .....	135
4.1	<b>Zulassung</b> .....	136
4.1.1	Gesetzliche Grundlagen .....	136
4.1.2	Die Zulassungsunterlagen .....	140
4.1.3	Antragsverfahren (EU) .....	142
4.1.4	Antragstypen (EU) .....	144
4.1.5	Antragstypen (USA) .....	147
<b>5</b>	<b>Menschen, Prozesse, Material – die Produktion</b> .....	149
5.1	<b>Einleitung</b> .....	150
5.2	<b>Gesetzlicher Rahmen und GMP-Bestimmungen</b> .....	150
5.2.1	Der GMP-Begriff .....	150
5.2.2	GMP-Regeln .....	151
5.3	<b>Organisation, Struktur, Verantwortlichkeiten</b> .....	153
5.3.1	Qualitätssicherungssystem .....	154
5.3.2	Struktur und Aufbau .....	155
5.3.3	Verantwortlichkeiten .....	156
5.3.4	Mitarbeiter in der Pharmaproduktion .....	157
5.3.5	Produktionsabläufe am Beispiel einer Kapselherstellung .....	159
5.4	<b>Material: Equipment und Produktionsräume</b> .....	163
5.4.1	Geräte, Maschinen, Anlagen .....	163
5.4.2	Anforderungen .....	164
5.4.3	Maschinen- und Gerätequalifizierungen .....	164
5.4.4	Produktionsräume .....	166
5.4.5	Dokumentation .....	169
5.5	<b>Sonderformen der Arzneimittelherstellung</b> .....	170
5.5.1	Lohnherstellung .....	170
5.5.2	Herstellung klinischer Prüfmuster .....	171
5.6	<b>Ausblick</b> .....	172
5.6.1	Lean Manufacturing – Die Pharmazeutische Produktion wird schlank .....	172
5.6.2	Vermehrter Einsatz statistischer Methoden – Six Sigma hilft die Produktqualität zu erhöhen .....	176
5.6.3	Quality by Design (QbD) – Besseres Prozessverständnis erhöht die Flexibilität .....	177

<b>6</b>	<b>Gewährleistung der Produktsicherheit auf hohem Niveau – Qualitätssicherung bei der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln</b>	179
6.1	Einleitung	180
6.2	Von der Qualitätskontrolle zum Qualitätsmanagement	180
6.3	Organisation der Qualitätssicherung in einem pharmazeutischen Unternehmen	181
6.4	Validierung – das Zauberwort der Pharmaindustrie	182
6.4.1	Prozessvalidierung	184
6.4.2	Reinigungsvalidierung	186
6.4.3	Qualifizierung	186
6.4.4	Methodenvalidierung	187
6.4.5	Computervalidierung	188
6.5	Die Risikoanalyse – das Rückgrat einer jeden Validierung	188
6.5.1	Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse	189
6.5.2	Fehlerbaumanalyse	189
6.5.3	Ishikawa-Methode	190
6.5.4	HACCP – Konzept	190
6.5.5	Weitere Verfahren	190
6.6	Statistische Prozesskontrolle – von Kennzahlen und Toleranzen	191
6.7	Die kontinuierliche Mitarbeitereschulung – eine unverzichtbare Aktivität der Qualitätssicherung	192
6.8	Was tun, wenn es anders kommt als vorgesehen? – der Umgang mit Abweichungen und Änderungen	193
6.9	Neuere Konzepte der Qualitätssicherung – von PAT bis QbD	194
6.10	Zusammenfassung und Ausblick	195
<b>7</b>	<b>Konzert der Vielfalt - Projektmanagement</b>	197
7.1	Einführung	199
7.2	Grundsätzliche Charakteristika zur Kennzeichnung eines Projekts	199
7.2.1	Einsatz-/Anwendungsbereiche für Projektmanagement	199
7.2.2	Organisationsformen	199
7.3	Funktionsträger (Projektbeteiligte) im Projektmanagement	200
7.4	Der Projektleiter – Die Anforderungen	202
7.5	Teambildung	202
7.6	Das Projekt - Die Herausforderung	204
7.6.1	Projektauftrag klären	204
7.6.2	Definition des Projektziels	205
7.6.3	Rahmenbedingungen für ein Projektziel	206
7.6.4	Festlegung von Prioritäten	207
7.7	Information und Kommunikation im Projekt	208
7.8	Risikoerkennung und -bewertung	208
7.8.1	Identifikation potentieller Risiken	208
7.8.2	Risikobewertung	209
7.8.3	Risikotabelle	209
7.8.4	Risiko-Portfolio	209
7.9	Projektdarstellung	210
7.9.1	Aktivitäten-Planung	210
7.9.2	Aufgabenpaket	210

7.9.3	Projektstrukturplan (PSP) .....	210
7.9.4	Meilenstein .....	210
7.9.5	Kritischer Pfad .....	211
7.9.6	Gantt-Diagramm .....	212
<b>7.10</b>	<b>Meetings</b> .....	212
7.10.1	Kick off-Meeting .....	212
7.10.2	Projekt-Meeting .....	213
7.10.3	Meilenstein-Meeting .....	213
<b>7.11</b>	<b>Führen im Projekt</b> .....	213
<b>7.12</b>	<b>Projektsteuerung und -kontrolle</b> .....	213
7.12.1	Projektstatus .....	214
7.12.2	Problemanalyse .....	214
<b>7.13</b>	<b>Projektabschluss und -übergabe</b> .....	214
7.13.1	Projekt-Dokumentation .....	214
7.13.2	Abschlussbilanz .....	214
7.13.3	Abschlussfeier .....	215
<b>8</b>	<b>Intellectual Property – Patente und Marken</b> .....	217
<b>8.1</b>	<b>Überblick über die für die pharmazeutische Industrie wesentlichen Schutzrechte</b> ..	218
8.1.1	Patente .....	218
8.1.2	Gebrauchsmuster .....	220
8.1.3	Geschmacksmuster .....	220
8.1.4	Marken und Kennzeichen .....	221
<b>8.2</b>	<b>Patente</b> .....	221
8.2.1	Wie erlangt man Patente? .....	221
8.2.2	Angriff auf ein Patent .....	230
8.2.3	Wirkung und Schutzbereich eines Patents .....	232
8.2.4	Durchsetzung eines Patents .....	235
8.2.5	Gesetz über Arbeitnehmererfindungen .....	235
<b>8.3</b>	<b>Marken und Unternehmenskennzeichen</b> .....	237
8.3.1	Schutzhafte Zeichen und Unternehmenskennzeichen .....	238
8.3.2	Wie entsteht der Schutz von Marken und Unternehmenskennzeichen? .....	239
8.3.3	Angriff auf eine Marke .....	240
8.3.4	Wirkung und Schutzmfang einer Marke und eines Unternehmenskennzeichens .....	241
<b>9</b>	<b>Business Development – Geschäftsentwicklung und Lizenzgeschäft</b> .....	243
<b>9.1</b>	<b>Modelle und Strategien der Kooperation</b> .....	245
9.1.1	Die Lizenzvereinbarung .....	246
9.1.2	Die Optionsvereinbarung ( <i>option agreement</i> ) .....	246
9.1.3	Die Patentlizenz .....	246
9.1.4	Die Forschungskooperationen .....	246
9.1.5	Marketing Kooperationen .....	247
9.1.6	Co-Marketing eines Herstellers .....	249
9.1.7	Ausbietung eines Eigengenerikums .....	249
9.1.8	Einführung von <i>friendly generics</i> .....	249
9.1.9	Die <i>line extension</i> .....	250
9.1.10	<b>product fostering</b> .....	250
9.1.11	Lifecycle Management .....	250

<b>9.2</b>	<b>Liefer- und Herstellverträge (<i>supply and manufacturing agreements</i>)</b>	251
<b>9.3</b>	<b>Zahlungen und Zahlungsbedingungen</b>	252
<b>9.4</b>	<b>Das Verhandlungsteam (<i>licensing-team</i>)</b>	253
<b>9.5</b>	<b>Vertrags-Checkliste</b>	254
<b>9.6</b>	<b>Projektbewertung</b>	255
9.6.1	Wann lohnt sich ein Projekt? - Methoden der Investitionsrechnung	255
9.6.2	Der Kapitalwert	255
9.6.3	Das Entscheidungsbaummodell	257
<b>10</b>	<b>Pharma-Marketing: Sozioökonomische Trends bestimmen die Zukunft</b>	259
10.1	Der Gesundheitsmarkt im Umbruch	260
10.2	Marken-Management	265
10.3	Dienstleistungs-Marketing	268
10.4	Apotheken-Marketing	270
10.5	CRM – Kundenorientierte Unternehmensausrichtung	272
10.6	Innovative Ansätze zur Preisfindung im Rx-Markt	274
10.6.1	Die klassische Preispolitik als Basis für optimale Preissetzung	275
10.6.2	Vorgehensweise bei der Preisfindung für pharmazeutische Produkte	276
10.6.3	Rückkopplung	278
10.7	Best Practice Transfer – die lernende Organisation	278
10.8	Resümee	279
<b>11</b>	<b>Quo vadis? – Versuch eines Ausblicks</b>	281
11.1	Der Status quo	282
11.1.1	Die Situation in der Pharmaindustrie	282
11.1.2	Risiken und Herausforderungen	283
11.2	Neue Technologien, die die Zukunft der Pharmaindustrie verändern	289
11.2.1	Biotechnologie oder Genhieroglyphen als neue Wirtschaftsmacht?	289
11.2.2	Informationstechnologie (IT) und Internet: Datenautobahnen zum rasanten Transfer von Informationen	292
11.2.3	Nanotechnologie: Zwerge mit Riesenschritten auf dem Vormarsch	297
11.3	Der Patient der Zukunft: Eine neue Herausforderung für die Pharmaindustrie	299
11.3.1	Medikamente nach Maß: »Zu Risiken und Nebenwirkungen befragen Sie Ihre Gene«	299
11.3.2	Veränderung der Bevölkerungsstruktur: Senioren als Zielgruppe	301
11.3.3	Lifestyle-Medikamente: Auf der Suche nach dem Jungbrunnen	303
11.3.4	Der aufgeklärte Patient	304
11.4	Neue Strukturen in der Pharmaindustrie	304
11.4.1	Fusionen, Merger und Zusammenschlüsse: Elefantenhochzeiten und Biotech-Ehen als Schlüssel zum Erfolg?	305
11.4.2	Umstrukturierung, Lizenzierung, Outsourcing und Fokussierung des Portfolios	307
11.4.3	Die Diskussion um die Kernkompetenzen	308
11.4.4	Pharmakoökonomie – den Wert der Therapien messbar machen	310
11.4.5	Kreative Köpfe und Know-How als Erfolgsstrategie und Kernkompetenz	312
11.5	Quo vadis Pharmaindustrie?	314
<b>Anhang</b>		315
<b>Register</b>		333