

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Wandel und Herausforderung – die pharmazeutische Industrie</b>	<b>1</b>
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>	<b>47</b>
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>	<b>109</b>
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
4	<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
5	<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>	<b>179</b>
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 Mitarbeiterschulung – 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>	<b>197</b>
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	Schutzfähige 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 Schutzzumfang 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 Forschungsk Kooperationen	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	<i>product fostering</i>	250
9.1.11	Lifecycle Management	250

9.2	Liefer- und Herstellverträge ( <i>supply and manufacturing agreements</i> )	251
9.3	Zahlungen und Zahlungsbedingungen	252
9.4	Das Verhandlungsteam ( <i>licensing-team</i> )	253
9.5	Vertrags-Checkliste	254
9.6	Projektbewertung	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>	<b>259</b>
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>	<b>281</b>
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>		<b>315</b>
<b>Register</b>		<b>333</b>