

Inhaltsverzeichnis

1	Wandel und Herausforderung – die pharmazeutische Industrie	1
	<i>Jörg Breitenbach und Dagmar Fischer</i>	
1.1	Entwicklung der pharmazeutischen Industrie	2
1.1.1	Von Extrakten zu Industrieprodukten	2
1.1.2	Zusammenschlüsse	8
1.2	Wandel und Herausforderung	11
1.2.1	Der Markt für pharmazeutische Produkte	11
1.2.2	Die Industriezweige	28
1.3	Der lange Weg der Entwicklung neuer Therapeutika	42
1.3.1	Projektmanagement	42
1.3.2	Der Prozess der Arzneimittelentwicklung	44
	Literatur	51
2	Das Nadelöhr – von der Forschung zur Entwicklung	53
	<i>Achim Aigner, Frank Czubayko, Gerhard Klebe und Milton Stubbs</i>	
2.1	Vom Zufall zum Konzept: Das wachsame Auge entdeckt neue Arzneimitteltherapien	54
2.1.1	Ein prominentes Beispiel: Entdeckung und Entwicklung der β -Lactamantibiotika	54
2.1.2	Die molekularen Grundlagen einer Arzneimittelwirkung	56
2.1.3	Von der Biochemie geprägt: hin zu einer Target-orientierten Arzneistofftherapie	64
2.1.4	Die Suche nach neuen Leitstrukturen: Von Vorlagen aus der Natur bis zu Verbindungsbibliotheken aus der kombinatorischen Chemie	71
2.1.5	Neue Leitstrukturen aus dem Computer	74
2.1.6	Aus dem Reagenzglas in den Organismus: Was eine Leitstruktur noch alles braucht, um zu einem Arzneimittel zu werden	80
2.2	Entwicklung – Was gehört dazu?	83
2.2.1	Vorklinische Arzneimittelprüfung – Experimentelle Pharmakologie	83
2.2.2	Vorklinische Arzneimittelprüfung – Toxikologie	94
2.2.3	Statistik und Biometrie	101
2.2.4	Klinische Arzneimittelprüfung vor der Zulassung – Phasen I–III	105
2.2.5	Phase IV: Therapeutische Anwendung nach der Zulassung	113
	Literatur	114
3	Dem Arzneistoff eine Chance – die Arzneiform	117
	<i>Robert Becker</i>	
3.1	Galenik oder Pharmazeutische Entwicklung	119
3.2	Der Entwicklungsprozess – Chance und Risiko	119
3.3	Die Arzneizubereitung – die Arzneiform als Applikationssystem	120
3.4	Galenik für den Tierversuch – Applikation von Forschungssubstanzen	122
3.5	Die Vorschulzeit des Arzneistoffs – physikalisch-chemische und biopharmazeutische Effekte	123
3.5.1	Löslichkeit	124
3.5.2	Stabilität	126
3.5.3	Verteilungskoeffizient	126
3.5.4	Permeabilität	127

3.6	Die Tablette – Mädchen für alles	128
3.6.1	Kompatibilitätsprüfung	128
3.6.2	Verpressbarkeitsuntersuchungen	129
3.6.3	Hilfsstoffauswahl	129
3.6.4	Granulierung	130
3.6.5	Tablettierung	130
3.7	Arzneistofffreisetzung – was drin ist, muss auch wieder raus	130
3.7.1	Auflösung (Dissolution)	130
3.8	Die Stabilitätsprüfung – haltbar unter allen Bedingungen?	131
3.9	Verfahrensentwicklung – vom Labormuster zur Tonnage	134
3.9.1	Physikalische Eigenschaften	134
3.9.2	Einfluss der Prozesstechnologie	134
3.9.3	Festlegen der Prozessparameter und In-Prozess-Kontrolle	135
3.9.4	Risikoanalyse	135
3.9.5	Technologietransfer und Prozessvalidierung	135
3.10	Therapeutische Systeme – ohne Umwege ins Zielgebiet	136
3.10.1	Passive, geschwindigkeitskontrollierte Arzneistofffreisetzung	137
3.10.2	Aktive Wirkstofffreisetzung	138
3.10.3	Drug Targeting	140
3.10.4	PEGylierung	141
	Literatur	143
4	The proof of the pudding – die Zulassung	145
	<i>Manfred Schlemminger</i>	
4.1	Zulassung	146
4.1.1	Gesetzliche Grundlagen	146
4.1.2	Die Zulassungsunterlagen	150
4.1.3	Antragsverfahren (EU)	152
4.1.4	Antragstypen (EU)	155
4.1.5	Antragstypen (USA)	157
	Literatur	157
5	Menschen, Prozesse, Material – die Produktion	159
	<i>Tobias Jung</i>	
5.1	Einleitung	160
5.2	Gesetzlicher Rahmen und GMP-Bestimmungen	160
5.2.1	Der GMP-Begriff	160
5.2.2	GMP-Regeln	161
5.3	Organisation, Struktur, Verantwortlichkeiten	163
5.3.1	Qualitätssicherungssystem	164
5.3.2	Struktur und Aufbau	165
5.3.3	Verantwortlichkeiten	165
5.3.4	Mitarbeiter in der Pharmaproduktion	167
5.3.5	Produktionsabläufe am Beispiel einer Kapselherstellung	168
5.4	Material: Equipment und Produktionsräume	172
5.4.1	Geräte, Maschinen, Anlagen	172
5.4.2	Anforderungen	172
5.4.3	Maschinen- und Gerätequalifizierungen	173

5.4.4	Produktionsräume	175
5.4.5	Dokumentation	178
5.5	Sonderformen der Arzneimittelherstellung	179
5.5.1	Lohnherstellung	179
5.5.2	Herstellung klinischer Prüfmuster	179
5.6	Ausblick	180
5.6.1	Lean Manufacturing – Die pharmazeutische Produktion wird schlank	181
5.6.2	Chargen-basierte versus kontinuierliche Herstellung	184
5.6.3	Vermehrter Einsatz statistischer Methoden – Six Sigma hilft, die Produktqualität zu erhöhen	185
	Literatur	187
6	Gewährleistung der Produktsicherheit auf hohem Niveau – Qualitätssicherung bei der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln ...	189
	<i>Hagen Trommer</i>	
6.1	Einleitung	191
6.2	Von der Qualitätskontrolle zum Qualitätsmanagement	191
6.3	Organisation der Qualitätssicherung in einem pharmazeutischen Unternehmen ...	192
6.4	Validierung – das Zauberwort der Pharmaindustrie	193
6.4.1	Prozessvalidierung	195
6.4.2	Reinigungsvalidierung	197
6.4.3	Qualifizierung	197
6.4.4	Methodenvalidierung	198
6.4.5	Computervalidierung	199
6.5	Die Risikoanalyse – das Rückgrat einer jeden Validierung	200
6.5.1	Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse	200
6.5.2	Fehlerbaumanalyse	200
6.5.3	Ishikawa-Methode	200
6.5.4	HACCP-Konzept	201
6.5.5	Weitere Verfahren	201
6.6	Statistische Prozesskontrolle – von Kennzahlen und Toleranzen	201
6.7	Die kontinuierliche Mitarbeiterschulung – eine unverzichtbare Aktivität der Qualitätssicherung	203
6.8	Was tun, wenn es anders kommt als vorgesehen? – der Umgang mit Abweichungen und Änderungen	204
6.9	Neuere Konzepte der Qualitätssicherung – von PAT bis QbD	205
6.10	Zusammenfassung und Ausblick	207
	Literatur	207
7	Konzert der Vielfalt – Projektmanagement	209
	<i>Ulrich Kiskalt</i>	
7.1	Einführung	211
7.2	Grundsätzliche Charakteristika zur Kennzeichnung eines Projekts	211
7.2.1	Einsatz-/Anwendungsbereiche für Projektmanagement	211
7.2.2	Organisationsformen	211
7.3	Funktionsträger (Projektbeteiligte) im Projektmanagement	212
7.4	Der Projektleiter – Die Anforderungen	214
7.5	Teambildung	214

7.6	Das Projekt - Die Herausforderung	216
7.6.1	Projektauftrag klären	216
7.6.2	Definition des Projektziels	217
7.6.3	Rahmenbedingungen für ein Projektziel	217
7.6.4	Festlegung von Prioritäten	219
7.7	Information und Kommunikation im Projekt	219
7.8	Risikoerkennung und -bewertung	220
7.8.1	Identifikation potentieller Risiken	220
7.8.2	Risikobewertung	220
7.8.3	Risikotabelle	221
7.8.4	Risiko-Portfolio	221
7.9	Projektdarstellung	221
7.9.1	Aktivitäten-Planung	221
7.9.2	Aufgabenpaket	222
7.9.3	Projektstrukturplan (PSP)	222
7.9.4	Meilenstein	222
7.9.5	Kritischer Pfad	222
7.9.6	Gantt-Diagramm	222
7.10	Meetings	223
7.10.1	Kick off-Meeting	223
7.10.2	Projekt-Meeting	224
7.10.3	Meilenstein-Meeting	225
7.11	Führen im Projekt	225
7.12	Projektsteuerung und -kontrolle	225
7.12.1	Projektstatus	225
7.12.2	Problemanalyse	225
7.13	Projektabschluss und -übergabe	226
7.13.1	Projekt-Dokumentation	226
7.13.2	Abschlussbilanz	226
7.13.3	Abschlussfeier	226
	Literatur	226
8	Intellectual Property – Patente und Marken	227
	<i>Peter Riedl</i>	
8.1	Überblick über die für die pharmazeutische Industrie wesentlichen Schutzrechte	228
8.1.1	Patente	228
8.1.2	Gebrauchsmuster	230
8.1.3	Geschmacksmuster	230
8.1.4	Marken und Kennzeichen	231
8.2	Patente	231
8.2.1	Wie erlangt man Patente?	231
8.2.2	Angriff auf ein Patent	241
8.2.3	Wirkung und Schutzbereich eines Patents	242
8.2.4	Durchsetzung eines Patents	245
8.2.5	Gesetz über Arbeitnehmererfindungen	246
8.3	Marken und Unternehmenskennzeichen	247
8.3.1	Schutzfähige Zeichen und Unternehmenskennzeichen	248

8.3.2	Wie entsteht der Schutz von Marken und Unternehmenskennzeichen?	249
8.3.3	Angriff auf eine Marke	250
8.3.4	Wirkung und Schutzzumfang einer Marke und eines Unternehmenskennzeichens	251
	Literatur.	252
9	Business Development – Geschäftsentwicklung und Lizenzgeschäft.	253
	<i>Jörg Breitenbach und Jon B. Lewis</i>	
9.1	Modelle und Strategien der Kooperation	255
9.1.1	Die Lizenzvereinbarung	256
9.1.2	Die Optionsvereinbarung (<i>option agreement</i>)	256
9.1.3	Die Patentlizenz	256
9.1.4	Die Forschungsk Kooperationen	256
9.1.5	Marketing-kooperationen	257
9.1.6	Co-Marketing eines Herstellers	259
9.1.7	Ausbietung eines Eigengenerikums	259
9.1.8	Einführung von <i>friendly generics</i>	260
9.1.9	Die <i>line extension</i>	260
9.1.10	<i>product fostering</i>	261
9.1.11	Lifecycle-Management	261
9.2	Liefer- und Herstellverträge (<i>supply and manufacturing agreements</i>)	262
9.3	Zahlungen und Zahlungsbedingungen.	263
9.4	Das Verhandlungsteam (<i>licensing team</i>)	264
9.5	Vertrags-Checkliste	264
9.6	Projektbewertung.	265
9.6.1	Wann lohnt sich ein Projekt? - Methoden der Investitionsrechnung	265
9.6.2	Der Kapitalwert	266
9.6.3	Das Entscheidungsbaummodell	267
	Literatur.	267
10	Pharma-Marketing: Sozioökonomische Trends bestimmen die Zukunft ...	269
	<i>Dagmar Fischer und Jörg Breitenbach</i>	
10.1	Der Gesundheitsmarkt im Umbruch	270
10.2	Marken-Management	275
10.3	Dienstleistungs-Marketing	278
10.4	Apotheken-Marketing	280
10.5	CRM – Kundenorientierte Unternehmensausrichtung	282
10.6	Innovative Ansätze zur Preisfindung im Rx-Markt	284
10.6.1	Die klassische Preispolitik als Basis für optimale Preissetzung	285
10.6.2	Vorgehensweise bei der Preisfindung für pharmazeutische Produkte	286
10.6.3	Rückkopplung	287
10.7	Best Practice Transfer – die lernende Organisation	288
10.8	Resümee	289
	Literatur.	289
11	Auf zu neuen Ufern – emerging markets	291
	<i>Jörg Breitenbach und Dagmar Fischer</i>	
11.1	Emerging markets: Pharmamärkte und ihre Entwicklung	292
11.2	Das branded generics-Modell	293

11.3	Strategien der Wettbewerber	296
11.3.1	Das Beispiel AstraZeneca	297
11.4	Betrachtung ausgewählter emerging markets	298
11.4.1	China als Pharmamarkt	298
11.4.2	Brasilien und Russland als Pharmamärkte	299
11.4.3	Vergleich der Entwicklung der Pharmamärkte Indien und China	301
11.4.4	Zentral- und Osteuropa als Pharmamarkt	302
	Literatur	303
12	Quo vadis? – Versuch eines Ausblicks	305
	<i>Dagmar Fischer und Jörg Breitenbach</i>	
12.1	Der Status quo	306
12.1.1	Die Situation in der Pharmaindustrie	306
12.1.2	Risiken und Herausforderungen	307
12.2	Neue Technologien, die die Zukunft der Pharmaindustrie verändern	313
12.2.1	Biotechnologie oder Genhieroglyphen als neue Wirtschaftsmacht?	313
12.2.2	Informationstechnologie (IT) und Internet: Datenautobahnen zum rasanten Transfer von Informationen	317
12.2.3	Pharma 3.0	322
12.2.4	Nanotechnologie: Zwerge mit Riesenschritten auf dem Vormarsch	323
12.3	Der Patient der Zukunft: Eine neue Herausforderung für die Pharmaindustrie	325
12.3.1	Medikamente nach Maß: »Zu Risiken und Nebenwirkungen befragen Sie Ihre Gene«	326
12.3.2	Veränderung der Bevölkerungsstruktur: Senioren als Zielgruppe	328
12.3.3	Lifestyle-Medikamente: Auf der Suche nach dem Jungbrunnen	330
12.3.4	Der aufgeklärte Patient	331
12.4	Neue Strukturen in der Pharmaindustrie	332
12.4.1	Fusionen, Merger und Zusammenschlüsse: Elefantenhochzeiten und Biotech-Ehen als Schlüssel zum Erfolg?	332
12.4.2	Umstrukturierung, Lizenzierung, Outsourcing und Fokussierung des Portfolios	334
12.4.3	Die Diskussion um die Kernkompetenzen	336
12.4.4	Pharmakoökonomie – den Wert der Therapien messbar machen	338
12.4.5	Kreative Köpfe und Know-How als Erfolgsstrategie und Kernkompetenz	340
12.5	Quo vadis Pharmaindustrie?	341
	Literatur	342
	Anhang	343
	A Nützliche Internet-Links zur Pharmaindustrie	344
	B Zulassungsformat	346
	Stichwortverzeichnis	351