

Dagmar Fischer/Jörg Breitenbach (Hrsg.)

# Die Pharmaindustrie

## Einblick - Durchblick - Perspektiven

mit Beiträgen von

Achim Aigner, Robert Becker, Jörg Breitenbach, Frank Czubayko,  
Dagmar Fischer, Tobias Jung, Gerhard Klebe, Jon B. Lewis,  
Peter Riedl, Frank Riemenschneider, Manfred Schlemminger,  
Ulrich Sprandel, Milton Stubbs

2. Auflage

<> ^ ..\*

~v>

ELSEVIER  
SPEKTRUM  
AKADEMISCHER  
VERLAG

# Inhalt

Einblick		2.1.6	Aus dem Reagenzglas in den Organismus: Was eine Leitstruktur noch alles braucht, um zu einem Arzneimittel zu werden. . . . .	65
<b>1 Wandel und Herausforderung - die pharmazeutische Industrie</b> . . . . .	<b>1</b>	2.2	Entwicklung - Was gehört dazu? . . .	68
1.1 Entwicklung der pharmazeutischen Industrie. . . . .	1	2.2.1	Vorklinische Arzneimittelprüfung - Experimentelle Pharmakologie . . . . .	70
1.1.1 Von Extrakten zu Industrie- produkten . . . . .	1	2.2.2	Vorklinische Arzneimittelprüfung - Toxikologie. . . . .	79
1.1.2 Etablierung und erste Zusammen- schlüsse. . . . .	4	2.2.3	Statistik und Biometrie. . . . .	84
1.2 Wandel und Herausforderung . . . . .	7	2.2.4	Klinische Arzneimittelprüfung vor der Zulassung - Phasen I—III . . . . .	87
1.2.1 Der Markt für pharmazeutische Produkte . . . . .	7	2.2.5	Phase IV: Therapeutische Anwen- dung nach der Zulassung. . . . .	95
1.2.2 Die Industriezweige. . . . .	17	<b>3 Dem Arzneistoff eine Chance - die Arzneiform</b> . . . . .	<b>97</b>	
1.3 Der lange Weg der Entwicklung neuer Therapeutika . . . . .	28	3.1	Galenik oder Pharmazeutische Entwicklung . . . . .	97
1.3.1 Projektmanagement. . . . .	29	3.2	Der Entwicklungsprozess - Chance und Risiko. . . . .	98
1.3.2 Der Prozess der Arzneimittel- entwicklung . . . . .	31	3.3	Die Arzneizubereitung - die Arznei- form als Applikationssystem . . . . .	99
1.3.3 Die Zulassung . . . . .	36	3.4	Galenik für den Tierversuch - Applikation von Forschungs- substanzen. . . . .	101
Durchblick		3.5	Die Vorschulzeit des Arzneistoffs - physikalisch-chemische und bio- pharmazeutische Effekte . . . . .	102
<b>Das Nadelöhr - Von der Forschung zur Entwicklung</b> . . . . .	<b>39</b>	3.5.1	Löslichkeit . . . . .	102
<b>IP Vom Zufall zum Konzept: Das wachsame Auge entdeckt neue Arzneimitteltherapien.</b> . . . . .	<b>39</b>	3.5.2	Stabilität . . . . .	104
1.1 Ein prominentes Beispiel: Entdeckung und Entwicklung der $\beta$ -Lactamantibiotika . . . . .	40	3.5.3	Verteilungskoeffizient . . . . .	104
1.2 Die molekularen Grundlagen einer Arzneimittelwirkung . . . . .	41	3.5.4	Permeabilität . . . . .	105
1.3 Von der Biochemie geprägt: hin zu einer Target-orientierten Arzneistofftherapie. . . . .	49	3.6	Die Tablette-Mädchen für alles . . .	107
1.4 Die Suche nach neuen Leitstrukturen: Von Vorlagen aus der Natur bis zu Verbindungsbibliotheken aus der kombinatorischen Chemie. . . . .	56	3.6.1	Kompatibilitätsprüfung . . . . .	107
1.5 Neue Leitstrukturen aus dem Computer. . . . .	59	3.6.2	Verpressbarkeitsuntersuchungen . . .	107
		3.6.3	Hilfsstoffauswahl. . . . .	107
		3.6.4	Granulierung . . . . .	108
		3.6.5	Tablettierung . . . . .	108
		3.7	Arzneistofffreisetzung - was drin ist muss auch wieder raus. . . . .	109

## Inhalt

3.7.1	Auflösung (Dissolution) . . . . .	109	5.5	Sondefformen der Arzneimittelherstellung . . . . .	150
3.8	Die Stabilitätsprüfung - haltbar unter allen Bedingungen? . . . . .	110	5.5.1	Lohnherstellung . . . . .	150
3.9	Verfahrensentwicklung - vom Labormuster zur Tonnage . . . . .	112	5.5.2	Herstellung klinischer Prüfmuster . . . . .	150
3.9.1	Physikalische Eigenschaften . . . . .	112	6	<b>Zukunftsorientiertes Pharma-Marketing - Ansätze zur erfolgreichen Optimierung</b> . . . . .	153
3.9.2	Einfluss der Prozesstechnologie . . . . .	113	g.1	Der Gesundheitsmarkt im Umbruch . . . . .	153
3.9.3	Festlegen der Prozessparameter und In-Prozess-Kontrolle . . . . .	113	g.2	Marken-Management . . . . .	156
3.9.4	Risikoanalyse . . . . .	113	g.3	Dienstleistungs-Marketing . . . . .	159
3.9.5	Technologietransfer und Prozess-Validierung . . . . .	113	g.4	Apotheken-Marketing . . . . .	160
3.10	Therapeutische Systeme - ohne Umwege ins Zielgebiet . . . . .	114	55	CRM - Kundenorientierte Unternehmensausrichtung . . . . .	162
3.10.1	Passive, geschwindigkeitskontrollierte Arzneistofffreisetzung . . . . .	116	g.g	Innovative Ansätze zur Preisfindung im Rx-Markt . . . . .	165
3.10.2	Aktive Wirkstofffreisetzung . . . . .	116	gg.1	Die klassische Preispolitik als Basis für optimale Preissetzung . . . . .	165
3.10.3	Drug Targeting . . . . .	118	6.6.2	Vorgehensweise bei der Preisfindung für pharmazeutische Produkte . . . . .	166
3.11	Zusammenfassung . . . . .	120	6.6.3	Rückkopplung . . . . .	167
4	<b>The proof of the pudding - die Zulassung</b> . . . . .	121	6.7	Best Practice Transfer - Die lernende Organisation . . . . .	168
4.1	Zulassung . . . . .	121	6.8	Resümee . . . . .	169
4.1.1	Gesetzliche Grundlagen . . . . .	121	7	<b>Intellectual Property - Patente und Marken</b> . . . . .	171
4.1.2	Die Zulassungsunterlagen . . . . .	125	7.1	Überblick über die für die pharmazeutische Industrie wesentlichen Schutzrechte . . . . .	172
4.1.3	Antragsverfahren (EU) . . . . .	127	7.1.1	Patente . . . . .	173
4.1.4	Antragstypen (EU) . . . . .	129	7.1.2	Gebrauchsmuster . . . . .	173
4.1.5	Antragstypen (USA) . . . . .	131	7.1.3	Geschmacksmuster . . . . .	174
5	<b>Menschen, Technologien, Material, Kapital - die Produktion</b> . . . . .	133	7.1.4	Marken und Kennzeichen . . . . .	174
5.1	Einleitung . . . . .	133	7.2	Patente . . . . .	174
5.2	Gesetzlicher Rahmen und GMP-Bestimmungen . . . . .	134	7.2.1	Wie erwirbt man Patente? . . . . .	174
5.2.1	Der GMP-Begriff . . . . .	134	7.2.2	Angriff auf ein Patent . . . . .	183
5.2.2	GMP-Regeln . . . . .	134	7.2.3	Wirkung und Schutzbereich eines Patents . . . . .	184
5.3	Organisation, Struktur, Verantwortlichkeiten . . . . .	137	7.2.4	Durchsetzung eines Patents . . . . .	187
5.3.1	Verantwortungsträger nach AMG . . . . .	137	7.2.5	Gesetz über Arbeitnehmererfindungen . . . . .	188
5.3.2	Mitarbeiter in der Pharma-Produktion . . . . .	139	7.3	Marken und Unternehmenskennzeichen . . . . .	189
5.3.3	Produktionsabläufe am Beispiel einer Kapselherstellung . . . . .	139	7.3.1	Schutzfähige Zeichen und Unternehmenskennzeichen . . . . .	189
5.4	Material: Equipment und Produktionsräume . . . . .	142	7.3.2	Wie entsteht der Schutz von Marken und Unternehmenskennzeichen? . . . . .	191
5.4.1	Geräte, Maschinen, Anlagen . . . . .	142			
5.4.2	Anforderungen . . . . .	143			
5.4.3	Maschinen- und Gerätequalifizierungen . . . . .	143			
5.4.4	Produktionsräume . . . . .	145			
5.4.5	Dokumentation . . . . .	149			

7.3.3	Angriff auf eine Marke . . . . .	192	9.2.2	Informationstechnologie (IT) und Internet: Datenautobahnen zum rasanten Transfer von Informationen . . . . .	217
7.3.4	Wirkung und Schutzzumfang einer Marke und eines Unternehmenskennzeichens. . . . .	193	9.2.3	Nanotechnologie: Zwerge mit Riesenschritten auf dem Vormarsch. . . . .	222
<b>8</b>	<b>Business Development - Geschäfts-entwicklung und Lizenzgeschäft . .</b>	<b>195</b>	9.3	Der Patient der Zukunft: Eine neue Herausforderung für die Pharmaindustrie. . . . .	224
8.1	Modelle und Strategien der Kooperation . . . . .	195	9.3.1	Medikamente nach Maß: „Zu Risiken und Nebenwirkungen befragen Sie Ihre Gene“. . . . .	224
8.1.1	Die Lizenzvereinbarung . . . . .	197	9.3.2	Veränderung der Bevölkerungsstruktur: Senioren als Zielgruppe. . . . .	225
8.1.2	Die Optionsvereinbarung ( <i>option agreement</i> ). . . . .	197	9.3.3	Lifestyle-Medikamente: Auf-der Suche nach dem Jungbrunnen . . . . .	227
8.1.3	Die Patenlizenzen . . . . .	197	9.3.4	Der aufgeklärte Patient . . . . .	228
8.1.4	Die Forschungsk Kooperationen . . . . .	197	9.4	Neue Strukturen in der Pharmaindustrie. . . . .	229
8.1.5	Marketing Kooperationen. . . . .	198	9.4.1	Fusionen, Merger und Zusammenschlüsse: Elefantenhochzeiten und Biotech-Ehen als Schlüssel zum Erfolg?. . . . .	229
8.1.6	Co-Marketing eines Herstellers . . . . .	200	9.4.2	Umstrukturierung, Lizenzierung, Outsourcing und Fokussierung des Portfolios. . . . .	230
8.1.7	Ausbietung eines Eigengenerikums. . . . .	200	9.4.3	Die Diskussion um die Kernkompetenzen. . . . .	232
8.1.8	Einführung von <i>friendly generics</i> . . . . .	200	9.4.4	Pharmakoökonomie - den Wert der Therapien messbar machen. . . . .	234
8.1.9	Die line extension . . . . .	201	9.4.5	Kreative Köpfe und Know-How als Erfolgsstrategie und Kernkompetenz . . . . .	236
8.1.10	product fostering . . . . .	201	9.5	Quo vadis Pharmaindustrie? . . . . .	237
8.1.11	Lifecycle Management . . . . .	201		<b>Abkürzungen. . . . .</b>	<b>239</b>
8.2	Liefer- und Herstellverträge ( <i>supply and manufacturing agreements</i> ) . . . . .	203		<b>Nützliche Internet-Links! . . . . .</b>	<b>243</b>
8.3	Zahlungen und Zahlungsbedingungen . . . . .	203		<b>Zulassungsformat . . . . .</b>	<b>249</b>
8.4	Das Verhandlungsteam (licensing-team). . . . .	204		<b>Literatur. . . . .</b>	<b>257</b>
8.5	Vertrags-Checkliste . . . . .	205		<b>Register. . . . .</b>	<b>261</b>
8.6	Projektbewertung . . . . .	206			
8.6.1	Wann lohnt sich ein Projekt? - Methoden der Investitionsrechnung . . . . .	206			
8.6.2	Der Kapitalwert . . . . .	206			
8.6.3	Das Entscheidungsbaummodell . . . . .	208			
	<b>Perspektiven</b>				
9	<b>Quo vadis? Versuch eines Ausblicks . . . . .</b>	<b>209</b>			
9.1.1	Die Situation in der Pharmaindustrie . . . . .	209			
9.1.2	Risiken und Herausforderungen . . . . .	210			
9.2	Neue Technologien, die die Zukunft der Pharmaindustrie verändern . . . . .	214			
9.2.1	Biotechnologie oder Genhiero-lyphen als neue Wirtschaftsmacht?. . . . .	214			