



Pharmaceutical Biotechnology (M.Sc.)
Hochschule Fresenius - School of Chemistry, Biology & Pharmacy



ÜBERBLICK ÜBER DIE PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE

MPBT01 // Wintersemester 2018/19 // Seminar 1

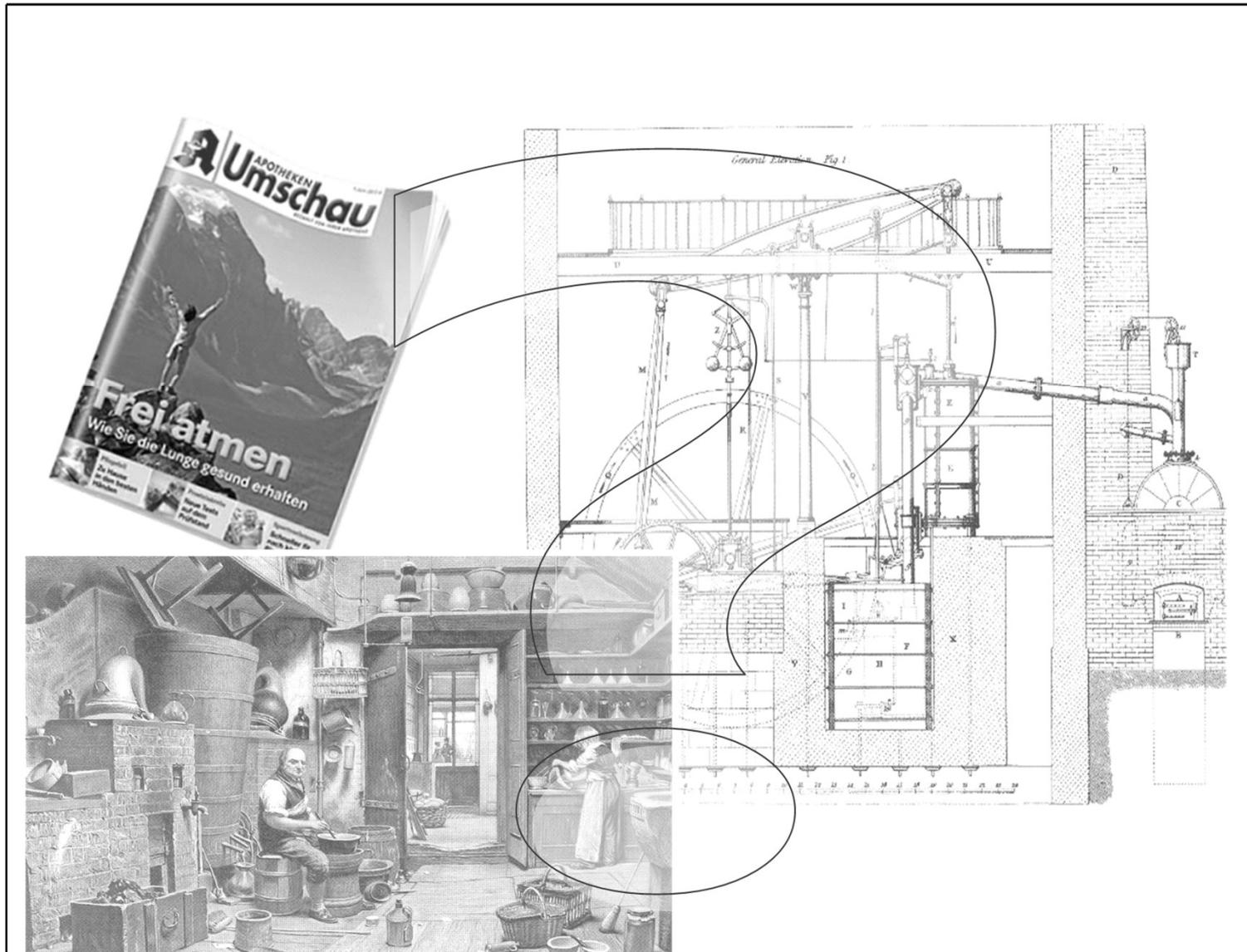


Idstein / Ts. (Germany), 07. u. 08.09.2018
Prof. Dr. Th. Daubenfeld u. Dipl.-Ing. B. Geis

Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // I. Einleitung // Dampfmaschine u. Arzneimittel?

[.-ING]



Anmerkungen: Der Erfolg der Medizin, erkennbar an einem signifikanten Rückgang der krankheitsbedingten Sterblichkeit in den letzten einhundertzwanzig Jahren, ist insbesondere Arzneimitteln -Diagnostika, Therapeutika und Impfstoffe- zu verdanken. Von den rund 30.000 Krankheiten, lassen sich gut ein Drittel behandeln. Menschen, die Medikamente einnehmen müssen, wissen jedoch von ihrem Auto oder Smartphone fast immer mehr als von den Arzneimitteln, von denen sie eine gewünschte Wirkung erhoffen und deren Nebenwirkungen sie fürchten. Das hat viele Gründe, z.B. auch, dass Arzneimittel das Ergebnis interdisziplinärer Arbeit sind, die auf den Erkenntnissen dreier Wissenschaftszweige aufbaut, der Chemie, der Biologie sowie der Medizin und Pharmazie. Die Unkenntnis erstreckt sich auch auf die Prozessindustrie, welche die Arzneimittel entwickelt, hergestellt und vermarktet. [1] [2]

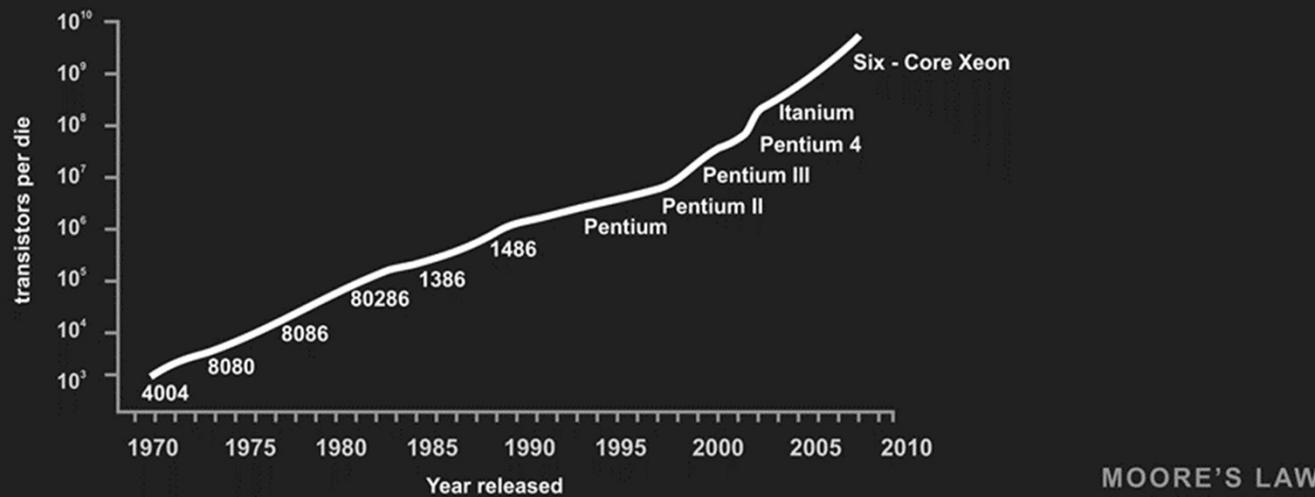
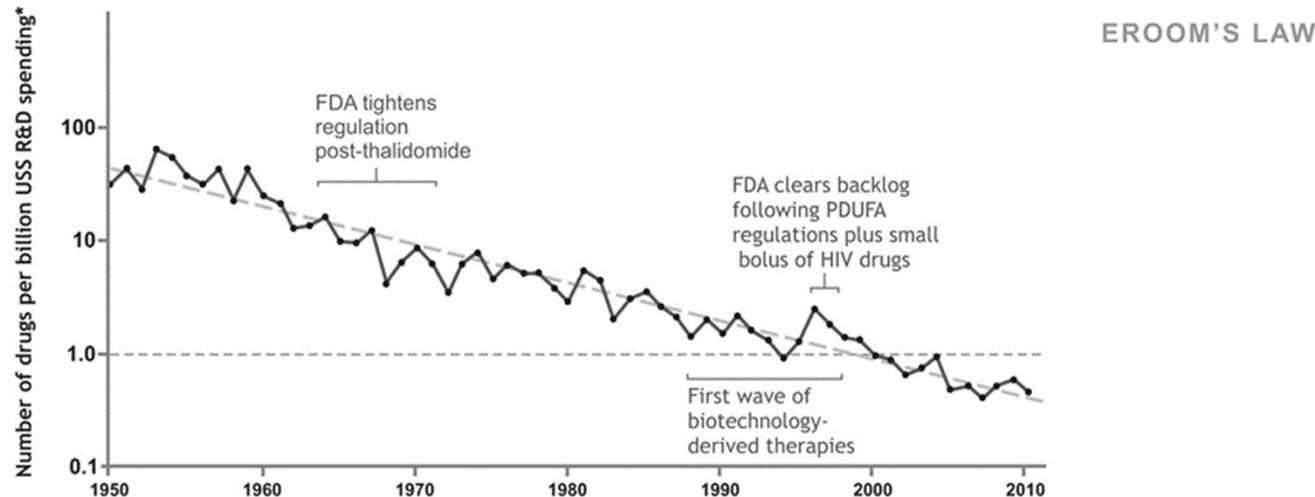
Abb.: Was ist Ihr Bild der Pharmaindustrie? Collage: Titelblatt der Apothekenumschau, Einblick in die vorindustrielle Arzneimittelherstellung, Skizze einer Dampfmaschine.

(Quelle: Wikipedia u. VDI)

Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // I. Einleitung // Macht Wissen nichts?

[.-ING]



Anmerkungen: Trotz des Erkenntnisgewinns der letzten fünfzig Jahre: würde der Erfolg der Pharmaindustrie alleine an der Anzahl der Arzneimittelzulassungen zur Periode und der Forschungseffizienz gemessen, ergäbe sich ein beunruhigendes Bild, das als "Eroom's law" bezeichnet wird. [3]

"Eroom's law is the observation that drug discovery is becoming slower and more expensive over time, despite improvements in technology (such as high throughput screening, biotechnology, combinatorial chemistry, and computational drug design), a trend first observed in the 1980s. The cost of developing a new drug roughly doubles every nine years (inflation-adjusted). In order to highlight the contrast with the exponential advancements of other forms of technology (such as transistors) over time, the law was deliberately spelled as Moore's law spelled backwards."

Abb.: Vergleich der Anzahl der Arzneimittelzulassungen pro US-Dollar FuE-Aufwand mit der Anzahl von Transistoreinheiten in integrierten Schaltungen. [3]

(Quelle: Wikipedia)

„ ... und
die Biologie technologischer werden!“ (*)

1. B. Geis

Übersichtsbeitrag

Impfstoffentwicklung und Immuntherapieansätze
Beitrag der Immunbiologie für die Arzneimittel der Zukunft

Bernd Geis

Impfstoffe eignen sich nicht alleine zur Vorbeugung gegen Infektionskrankheiten. Sie lassen sich vielmehr auch therapeutisch bei verschiedenen Krankheiten einsetzen. In Kombination mit modernen gentechnischen Methoden und der Biotechnologie wird die Immunbiologie einen wesentlichen Beitrag zur Verwirklichung einer vorbeugenden und personalisierten Medizin leisten. Ein komprimiertes Entwickeln von Impfstoffen und Immuntherapeutika sowie der von den Zulassungsbehörden geforderte QbD-Ansatz setzen Interdisziplinarität sowie eine Einordnung immunbiologischer Konzepte und Anwendungsmöglichkeiten voraus.

Schlüsselwörter: P4-Medizin, Immunologie, Biotechnologie, Immunsystem, Antigen, Antikörper, Impfung.
Eingegangen: 26.07.2016; akzeptiert: N/A; Preprint als Ergänzung zu den Seminarunterlagen HCM 1.1 u. 2.6.

1 EINLEITUNG

Im Herbst 2017 hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA sowohl einen innovativen Impfstoff gegen Hepatitis-B der Dynavax Technologies Corporation, als auch erstmals Formen der CAR-T-Zelltherapie zugelassen – einer auf modifizierten körpereigenen Abwehrzellen basierenden Krebstherapie der Novartis, bei der so genannte T-Zellen die genetische Information zur Herstellung eines chimären Antigenrezeptors (CAR) mittels eines viralen Vektors vermittelt wird. Von der Zellentnahme bei dem Krebspatienten bis zur Wiederverbreitung der nun modifizierten körpereigenen Zellen dauert es rund drei Wochen. Ende Juni 2018 hat die europäische Arzneimittelbehörde EMA diese Therapien ebenfalls zur Zulassung empfohlen. [4]

Es ist ein langer Weg von der Entdeckung einer pharmakologisch interessanten Substanz oder eines Therapieansatzes bis zur Zulassung eines Arzneimittels. Diese Aussage trifft im besonderen Maße für die Impfstoffe der Zukunft zu, denen in Fachkreisen ein wichtiger Beitrag im Rahmen der P4-Medizin¹ der Zukunft zugesprochen wird. Aufgrund der Verabreichung am lebenden Organismus sind die gesetzlichen Anforderungen an die Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und pharmazeutische Qualität von Arzneimitteln – insbesondere bei biogenen Wirk- und Impfstoffen – sehr hoch. Die Zeitspanne zwischen dem

Verstehen eines klinischen Krankheitsbildes und dem Erkennen möglicher Therapieansätze bis hin zur Produktion, Arzneimittelzulassung und Realisierung einer GMP-konformen Produktion ist in der pharmazeutischen Prozessindustrie von entscheidender Bedeutung für den wirtschaftlichen Unternehmenserfolg. Im Falle, der eingangs vorgestellten Immuntherapie beträgt der aktuell auf dem Markt aufgerufene Preis derzeit mehrere hunderttausend Euro, wobei die Behandlung eines

rapiebegleitenden Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) noch nicht eingerechnet ist. [6] [9]

Gerade vor dem Hintergrund einer P4-Medizin der Zukunft stehen ein komprimiertes Entwickeln von innovativen Arzneistoffen und Therapien, das Umsetzen neuer, flexibler und wandlungsfähiger Produktionskonzepte

verwendet hierzu vier Adjektive: präzise, personalisiert, präventiv und partizipatorisch. [6] [9] [10]

¹P4-Medizin ist die von dem U.S. amerikanischen Mediziner Leroy Hood geprägte Zukunftsvision, die den Wandel einer derzeit reaktiven hin zu einer künftig proaktiven und interdisziplinären Medizin beschreibt. Hood

www.process-ing.de © 2018 Process [-ING] GmbH, Frankfurt / Main (Germany) [-ING] Technical Report, 2018, Vol. 10, 899-899



* / Der Hintergrund zum Zitat ist in separaten Beiträgen beschrieben.
[4] [5] [6]

Abb.: Der Pharmakonzern Novartis bereitet sich auf den Start seiner neuartigen Gentherapie auch in Europa vor. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hatte zuvor ein beschleunigtes Zulassungsverfahren für zwei Therapieindikationen zugesagt. Der Beitrag der Immunbiologie für die Arzneimittel der Zukunft wird am Beispiel der FDA-Zulassungen von Kymriah und Heplisav in einem Technical Report (links). [7] Applikationsform der Immuntherapie mit CAR-T-Zellen (rechts).
(Bildquelle: [-ING], 2018.)

Die Pharmaindustrie - Rückblick, Einblick, Ausblick:

Anforderungen und Chancen (in) einer Prozessindustrie im Wandel

- I. Einleitung: Was hat die Dampfmaschine mit Arzneimitteln zu tun?**
- II. Rückblick: Wer die Pharmaindustrie von morgen vorhersagen will, muss wissen wo sie herkommt**
- III. Einblick: Der lange Weg zum Arzneimittel und das Geschäft mit der Gesundheit**
- IV. Ausblick: Was ist eine „Pharmaindustrie 4.0“?**
- V. Zwischenfazit / Vorschau Seminar 2**

Anmerkung: Das Modul “Überblick über die pharmazeutische Industrie” (MPBT01) ist Bestandteil des Masterstudiengangs “Pharmaceutical Biotechnology”. Das Modul besteht aus zwei Seminaren.

Seminar 1: “Einführung in die pharmazeutische Prozessindustrie”, also das PHARMAZEUTISCHE in Pharmaceutical Biotechnology.

Seminar 2: Das BIOTECHNOLOGISCHE beinhaltet u.a. die Themenschwerpunkte biopharmazeutische Produkte und Verfahren im industriellen Maßstab unter GMP-Bedingungen.

Änderungen sind möglich.

Die Pharmaindustrie - Rückblick, Einblick, Ausblick: Anforderungen und Chancen (in) einer Prozessindustrie im Wandel

II. Rückblick:

**Wer die Pharmaindustrie von morgen vorhersagen will,
muss wissen wo sie herkommt**

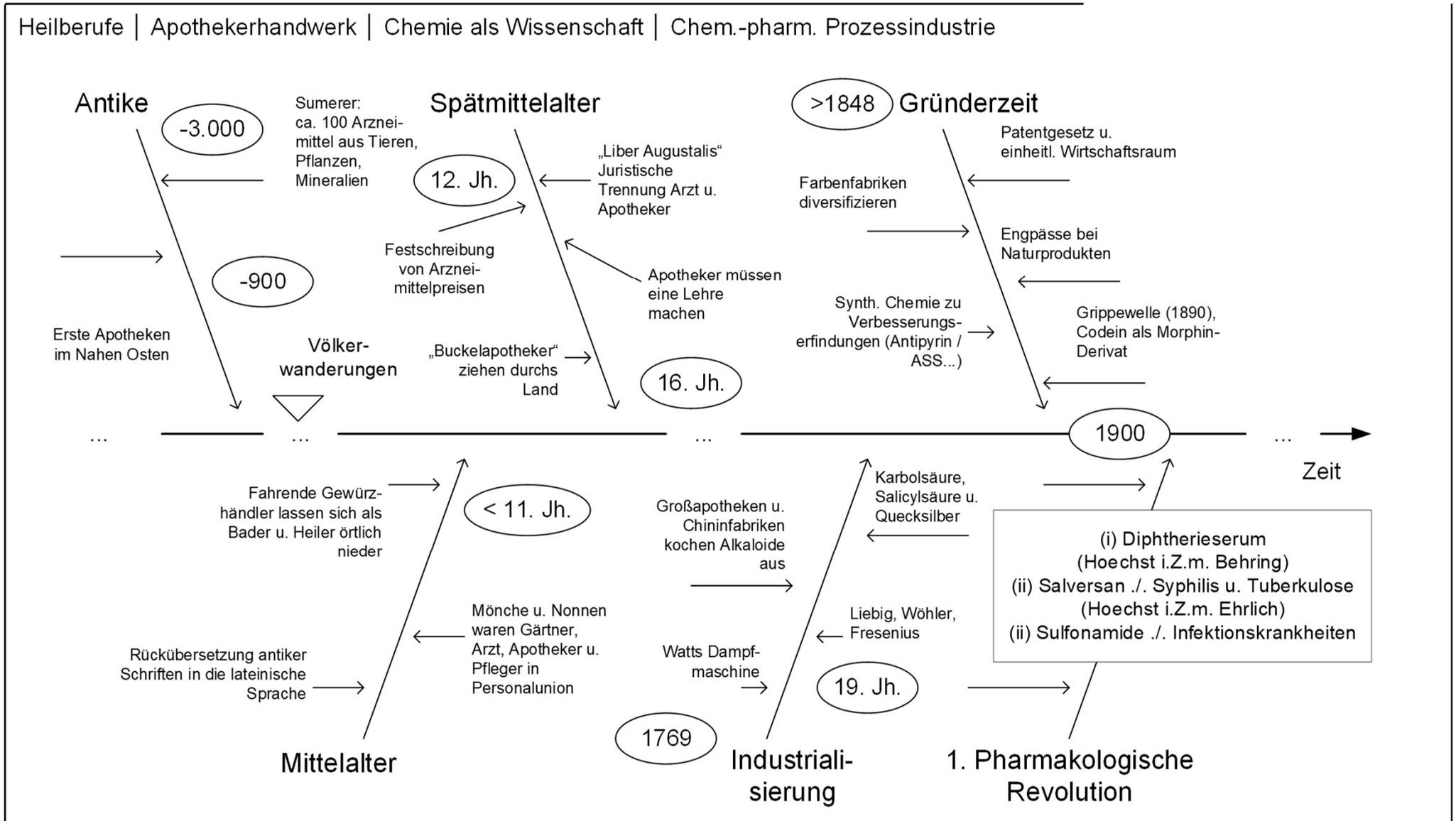
- Eine Kurzgeschichte der Gesundheitsbranche;
- Die Apotheke der Welt;
- Von Amerikanisierungswellen u. der Divergenz der Produktionsregime.



Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // II. Rückblick // Eine Kurzgeschichte ...

[.-ING]



Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // II. Rückblick // Eine Kurzgeschichte ...

[.-ING]

Heilberufe | Apothekerhandwerk | Chemie als Wissenschaft | Chem.-pharm. Prozessindustrie



Abbildungen: Auf dem Weg in eine zweite pharmakologische Revolution?

(Blatt 6) Von dem Wissen der Antike über das Apothekerhandwerk des Spätmittelalters bis zu der vor- und halbindustriellen Arzneimittelherstellung.

(Blatt 7-8) Die Erkenntnisse der Chemie, die Gründungs- u. Innovationswelle nach 1848 sowie die zweite industrielle Revolution münden in eine erste pharmakologische Revolution u. in ein erstes deutsches Wirtschaftswunder. Bis in die 1940er Jahre beträgt der deutsche Anteil am Welthandel mit Arzneimitteln zwischen 30% u. 40%. Hoechst, Bayer u. Schering besitzen daran einen Anteil von rund 50%. Bis in die 1970er Jahre ist Hoechst das umsatzstärkste Pharmaunternehmen der Welt.

(Blatt 9) In den 1940er Jahren gelingt es U.S.-amerikanischen Chemieingenieuren, große Mengen Penicillin durch die Kultivierung von Mikroorganismen herzustellen. Amerikanisierungswellen u. die Divergenz der Produktionsregime verändern die Pharma-industrie bis heute. Die Schlagworte „Revolution“ u. „Wirtschaftswunder“ werden in der Volkswirtschaftslehre einem Ereignis / einer Periode zugeschrieben, welche sich durch ein unerwartet schnelles und nachhaltiges Wirtschaftswachstum kennzeichnet. Hierbei spielen sowohl natur-wissenschaftliche, technische u. betriebswirtschaftliche, als auch administrative Faktoren u. verstärkende / dämpfende Charakteristika des jeweiligen Produktionsregimes eine Rolle.

Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // II. Rückblick // Die Apotheke der Welt

[.-ING]

Die zweite industrielle Revolution | Die erste pharmakologische Revolution | Das erste deutsche Wirtschaftswunder

- ▷ Das erste deutsche Wirtschaftswunder (1860er Jahre bis 1913) fußt auf der ersten Globalisierungswelle in einer zweiten industriellen Revolution.
- ▷ Aus den polytechnischen Schulen entwickeln sich Technische Hochschulen, aus denen u.a. Haber, Bosch, Linde und Diesel hervorgehen. Das Budget für Bildungsausgaben steigt in dieser Zeit um das zehnfache an und die Zahl der Studenten vervierfacht sich. In den ersten Jahren des 20. Jahrhundert gehen insgesamt 11 Nobelpreise für Physik und Chemie an deutsche Forscher.
- ▷ Die Pharmaindustrie in Deutschland wird von Chemikern gestaltet und gründet auf der Verknüpfung von Forschung, schneller wirtschaftlicher Umsetzung und Kontrolle der gesamten Wertkette (Autarkie).



Überblick über die pharmazeutische Industrie

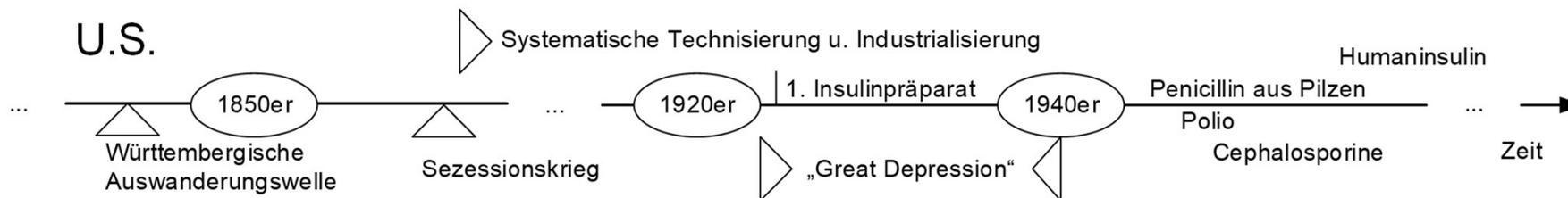
Seminar 1 // II. Rückblick // Die Apotheke der Welt

[.-ING]

Einwanderungswellen | Technisierung u. Industrialisierung | Die Pharmaindustrie in den U.S.A

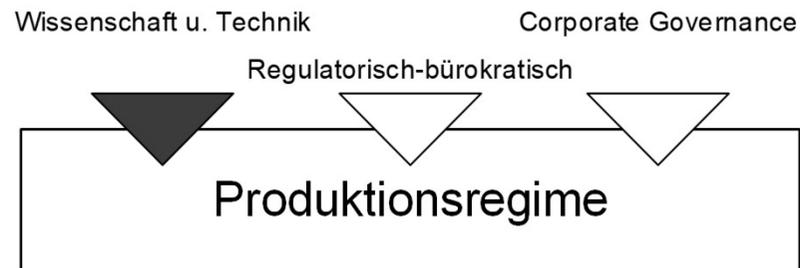
- ▷ Die Ausübung des Apothekerberufes ist in den U.S.A. (bis heute) nicht akademisiert, sondern mythisch oder kaufmännisch geprägt.
- ▷ In der Zeit zwischen 1845 und 1855 wandern viele Apotheker (u.a. Karl Pfizer aus Ludwigsburg) aus dem Württembergischen nach Amerika aus.
- ▷ Die amerikanische Pharmaindustrie entsteht zwischen 1850er bis 1890er Jahren aus Großapotheken (Squibb, Wyeth, Eli Lilly ...).
- ▷ Nach dem amerikanischen Bürgerkrieg beginnt die Phase einer systematischen Beseitigung von Schwächen in Wissenschaft und Technik nach dem Vorbild deutsch-französischer polytechnischer Hochschulen. Das MIT ist die Hochschule, die als erstes Chemieingenieure ausbildet (1888) und Wirtschafts-, Sozial- und Geisteswissenschaften in die Ingenieurausbildung einbezieht.

Mystisches Bild der Heilung / Okkultismus



Die Standorteinflüsse der Amerikanisierung und Globalisierung | Wissenschaft u. Technik

- ▷ SEIT DEN 1940er JAHREN | Die Chemie ist durch die Aufklärung der Zellstruktur und der DNA biologischer geworden. Der Ganztierversuch chemischer Verbindungen wird zunehmend auf der Ebene der Molekularbiologie durchgeführt. Englisch ist die Sprache der Naturwissenschaft und Technik.
- ▷ PARADIGMENWECHSEL | Der Wissensgewinn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts geht von der biologischen und biochemischen Forschung zu den Zellfunktionen, den Proteinen und der DNA aus. Auf diesem Gebiet gehen mehr als zehn Nobelpreise an US-Amerikaner (u.a. Pauling für die Aufklärung von Struktur-, Formmerkmalen und Funktionen).
- ▷ LEHRE U. PRAXIS | In Amerika entwickeln sich aus universitärer Forschung Biotech-Firmen, die der Pharmaindustrie zuarbeiten.



Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // II. Rückblick // Amerikanisierung u. Produktionsregime

[.-ING]

Die Standorteinflüsse der Amerikanisierung und Globalisierung | Gesundheitspolitik u. Bürokratie



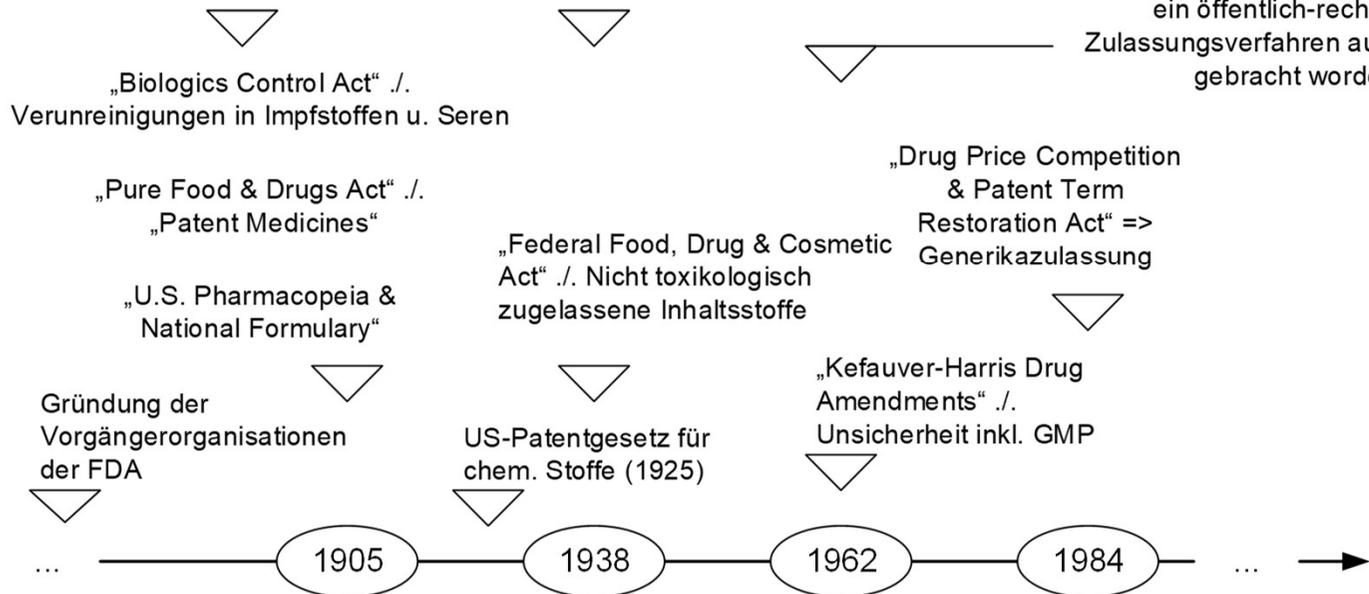
Great American Health Fraud: „Patent Medicines“ obskure Ingredienzien, Zucker und Alkohol.



107 Menschen, darunter viele Kinder, sterben an der Einnahme eines Sulfonamid-haltigen Erkältungsafetes (Diethylenglykol als Lösungsmittel).



Contergan - Thalidomid, das als Racemat den Wachstumsfaktor VEGF blockiert. Missbildungen bei rund 10.000 Kindern. Contergan war ohne ein öffentlich-rechtliches Zulassungsverfahren auf den Markt gebracht worden.



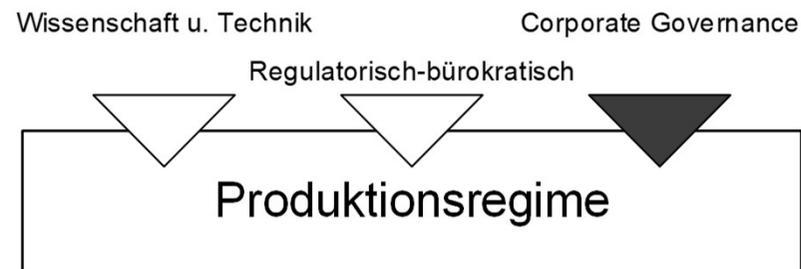
Abbildungen: Seit den 1960er JAHREN Regulatorisch-bürokratische Amerikanisierungswelle

Der Handel mit Arzneimitteln wurde erstmals 1848 durch den amerikanischen Zoll reglementiert. Aus den beteiligten Überprüfungs-behörden entwickelte sich die Food & Drug Administration (FDA), die hart und prompt per Gesetz und Verordnung auf Mißstände und Fehl-entwicklungen reagiert.

PARADIGMENWECHSEL Beginn einer starker Einflussnahme und Durchsetzung der GMP-Regeln.

Die Standorteinflüsse der Amerikanisierung und Globalisierung | Unternehmensführung

- ▷ SEIT DEN 1990er JAHREN | Wachstum und die Liberalisierung der Weltmärkte sowie Veränderung der internationalen Kapitalmärkte.
- ▷ Durch die Blockbuster-Strategie soll eine Gewinnoptimierung erreicht werden. Das Top-Management setzt sich nicht mehr aus Chemikern und Ingenieuren, sondern aus Betriebswirten u. Juristen zusammen. Höhere Risiken und Transaktionskosten werden in Kauf genommen.
- ▷ PARADIGMENWECHSEL | Von dem „Rheinischen Kapitalismus“ mit seiner „Stakeholder-Orientierung“ und Investitions- u. Umsatzorientierung zu einem „Shareholder Value“.
- ▷ STANDORTAUSWIRKUNGEN | Gesunkene Synergie der chemisch-pharmazeutischen Verbundsysteme in Kombination mit dem Shareholder Value führen zu einer Fokussierung auf profitable Bereiche und der Bildung einer kritischen „Life-Sciences-Masse“.



Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // II. Rückblick // Amerikanisierung u. Produktionsregime

[.-ING]

Die Standorteinflüsse der Amerikanisierung und Globalisierung | Divergenzmerkmale Chancen u. Risiken

- ▶ Das Ende der 1990er Jahre markiert den Startschuss mehrerer Fusionswellen, zunächst zu Life Sciences- Konzernen, dann zu Generika-Riesen.

Divergenzmerkmal:	Deutschland	U.S.A.
(A) Arbeitsmarkt, Qualifikation, Mitbestimmung	<ul style="list-style-type: none">• Langfristige Beschäftigungsverhältnisse• Erwerb unternehmensspezifischer Qualifikationen	<ul style="list-style-type: none">• Flexible Belegschaften• Vermittlung breiter Fähigkeiten außerhalb der beruflichen Bildung
(B) Finanzierung u. Corporate Governance	Langfristige, risikoarme Finanzierung.	Hochliquider, risikobereiter Kapitalmarkt u. Trennbankensystem
(C) Wettbewerbsbeziehungen	Zurückhaltende Kooperationsbereitschaft.	Ausgeprägte Fusions- u. Übernahmeneigung

- ▶ Chancen: Das U.S. Produktionsregime begünstigt Bedingungen für radikale Innovationen.
- ▶ Gefahren: (i) Wenn Blockbuster aus dem Verkehr gezogen werden müssen oder (ii) ihr Patentschutz ausläuft und (iii) sich keine neuen Blockbuster ergebniswirksam in der Pipeline befinden, dann kann es zu schwerwiegenden Einbrüchen kommen oder ein hektisches Restrukturieren erforderlich werden.

- *Die Pharmazeutische Industrie ist in der Vergangenheit zur Chemischen Prozessindustrie gerechnet worden.*

„Innerhalb der deutschen Industrialisierungsforschung ist die Geschichte der chemischen bzw. der elektrotechnischen Industrie noch zu schreiben.“ [1]

- *Der Rückblick orientiert sich an Arbeiten, die insbesondere auf Aufzeichnungen der Archive der Bayer AG, Hoechst AG und der Schering Berlin zurückgreifen. (*)*

Anmerkung: Beeindruckende Dokumente aus Hoechst Archiven hat Bartmann (2001) in Augenschein genommen: (Bd. 7, 1965) Die Salvarsan-Prozesse. (Bd. 8, 1965) Wie die ersten Heilmittel nach Hoechst kamen. (Bd. 13, 1966) Die erste Hormonsynthese durch Friedrich Stolz. (Bd. 19, 1966) Um die Zubereitung des Salvarsans; 30 Briefe Paul Ehrlichs an Hoechst - Ein Beitrag zur modernen Galenik. (Bd. 31, 1968) Ludwig Knorr; Begründer Hoechst wissenschaftlicher Tradition. (Bd. 35, 1968) Fleming, H.W. (Hrsg.), Einführung der Serologie durch Prof. August Laubenheimer. (Bd. 37, 1968) Fleming, H.W. (Hrsg.), Die Zusammenarbeit Behring - Hoechst 1892 - 1904. (Bd. 48, 1976) Trouet, Klaus, US-Administration. Die Verwaltung des Werkes Hoechst 1945-1953. Hoechst AG (Hrsg.).

Die Referenzen zu [1] [4] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] sind auf den letzten Folienseiten belegt.

Die Pharmaindustrie - Rückblick, Einblick, Ausblick: Anforderungen und Chancen (in) einer Prozessindustrie im Wandel

III. Einblick:

Der lange Weg zum Arzneimittel und das Geschäft mit der Gesundheit

- Der lange Weg zum Arzneimittel
- Der Arzneimittelmarkt: Das Geschäft mit der Gesundheit
- Die Arzneimittel von morgen
- Macht Wissen nichts?
Innovationslücken in der Produktpipeline

Anmerkung: Der Themenpunkt beinhaltet weiter auch drei Exkurse:

- (1.) Aseptisch vorgefüllte Injektionspräparate (mit Dank an Frau Lisa Weidenfeld (M.Sc.), Fa. [.-ING]);
- (2.) Exkurs u. Übung: Marktanteile u. -wachstum Biopharmazeutika (separate Unterlagen Prof. Th. Daubenfeld).
- (3.) Exkurs „Biosimilar u. Biobetter“ (separate Unterlagen Prof. Th. Daubenfeld).

Potentielle Arzneistoffen | Synthese von Wirk- und Hilfsstoffen | Galenik u. Arzneimittelzulassung

▽ Suche nach den molekularen Zielen

Analyse der Bioverfügbarkeit; Strukturaufklärung von Enzymen, Rezeptoren, Transportern und Ionenkanäle; Charakterisierung der Bindungsstellen und -taschen; Antikörperanalyse der T-/ B-Zellen zur Erkennung, Aktivierung und Effektivierung.

▽ Wirkstoffscreening

(i) kalorimetrische Untersuchung der Bindungsenthalpie, (ii) Wirkstoffbibliotheken, (iii) Parallelsynthese, Teile-und-Mische sowie (iv) virtuelle kombinatorische Chemie.

▽ Synthese-/ Verfahrensplanung

(i) Chemische (Partial)Synthese, (ii) Upstream-Verfahren (Kultivieren von Pro-/ Eukaryonten-, Pflanzen- u. Säugerzellen o. in transgenen Tieren); (iii) Bioseparation u. Downstream von Proteinen.

▽ Galenik

Pharmakodynamik: Wirkprofil, Dosis-Wirkungs-Beziehung, Wirkmechanismus;
Pharmakokinetik: Freisetzung, Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung.
Beweisführung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Potentielle Arzneistoffen | Synthese von Wirk- und Hilfsstoffen | Galenik u. Arzneimittelzulassung

- ▷ Der Gegenstand ist die Forschung, Entwicklung, Herstellung u. Vermarktung von
Diagnostika, Therapeutika u. Impfstoffen
in einem industriellen Maßstab.
- ▷ Es wird zwischen dem Wirkstoff (Pharmakon) u. dem (Fertig-)Arzneimittel
Wirk- und Hilfsstoffe, Device, Primär- u. Sekundärpackmittel
unterschieden.
- ▷ Arzneistoffe werden entweder nach ihrer Herkunft (Phytopharmaka ./ Synthetische Therapeutika) respektive ihrem Syntheseweg (z.B. Aminophenole) oder nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC) eingeteilt.
- ▷ Arzneimittel werden ihrem Zustand (fest, halb-fest, flüssig usw.) oder dem Verabreichungsweg (z.B. oral, transdermal, parenteral, ophthalmisch ...) unterschieden.

Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // III. Einblick // Der lange Weg zum Arzneimittel

[.-ING]

A. Applikation auf Haut oder Schleimhaut

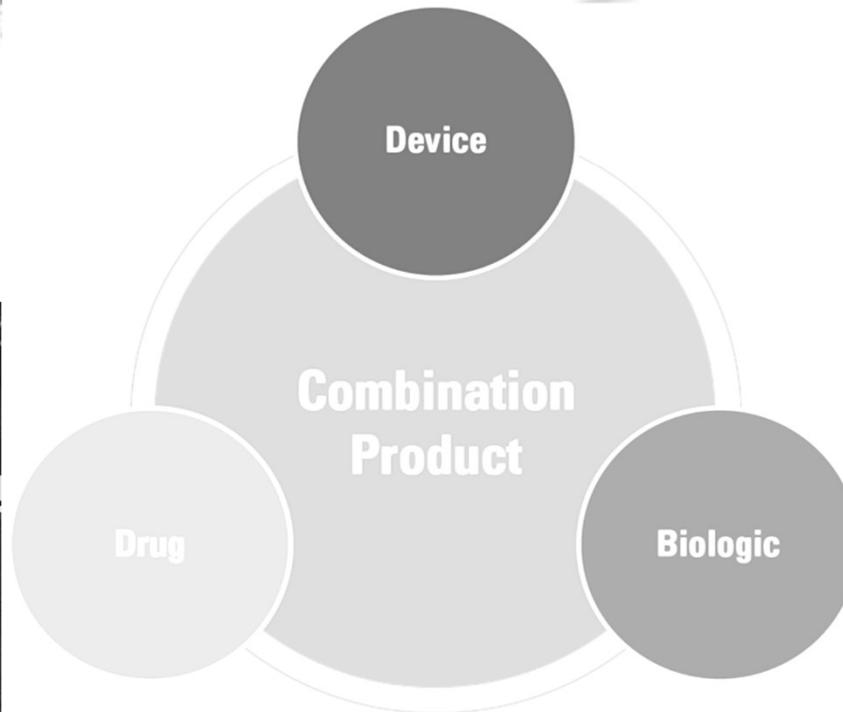
Applikationsart	Applikationsort	Beispiel für eine entsprechende Arzneiform	
		lokal	systemisch
oral, enteral	Mund, Magen- und Darmschleimhaut	Antazidum	Tabletten, Kapseln, Tropfen, Säfte
sublingual, bukkal	Mund- und Zungenschleimhaut	Halsschmerztabletten	Nitroglycerin-Zerweikkapsel
rektal	Rektalschleimhaut	Hämorrhoidenzäpfchen	Fieberzäpfchen
intravaginal	Vaginalschleimhaut	Vaginalzäpfchen	
intraurethral	Harnröhre, Blase	Blasenspülungen	
nasal	Nasenschleimhaut	Schnupfentropfen	Oxytocin-Nasenspray
konjunktival	Augenbindehaut	Augentropfen	
pulmonal	Bronchial- und Alveolarschleimhaut	Asthaspray	Inhalationsnarkotikum
epikutan	Haut (auf die Haut)	Decksalbe	
perkutan, transdermal	Haut (durch die Haut)	Hühneraugenpflaster	Nitroglycerin-Pflaster

B. Applikation in das Körperinnere (Injektionen, Infusionen)

Applikationsart	Applikationsort	Beispiel für eine entsprechende Arzneiform
intravenös (i. v.)	Vene	Morphininjektion
intraarteriell (i. a.)	Arterie	Röntgenkontrastmittel
intrakutan (i. c.)	Haut	Impfungen
subkutan (s. c.)	Unterhaut	Insulininjektionen
Intramuskulär (i. m.)	Muskel	Depotestrogene
lumbal	Lendenwirbelkanal	Lumbalanästhesie
intraartikulär	Gelenk	Glukokortikoide
epidural	Rückenmarkshäute	Morphinanästhesie

• Lipinski's „rule of five“: schlechte Absorption eines AS bei

- mehr als 5 H-Brückendonoren
- mehr als 10 H-Brückenakzeptoren
- Molekulargewicht > 500
- logP-Wert > 5



Anmerkungen: Biopharmazeutika müssen in der Regel als sterile Arzneimittel hergestellt werden (siehe Lipinski's „rule of five“). Lisa Weidenfeld (M.Sc.) stellt in ihrem Exkurs Applikationsarten und moderne Fertigarzneimittel vor.

Abb.: Impressionen aus dem Seminar 1 mit Exponaten kleinvolumiger Parenteralia.

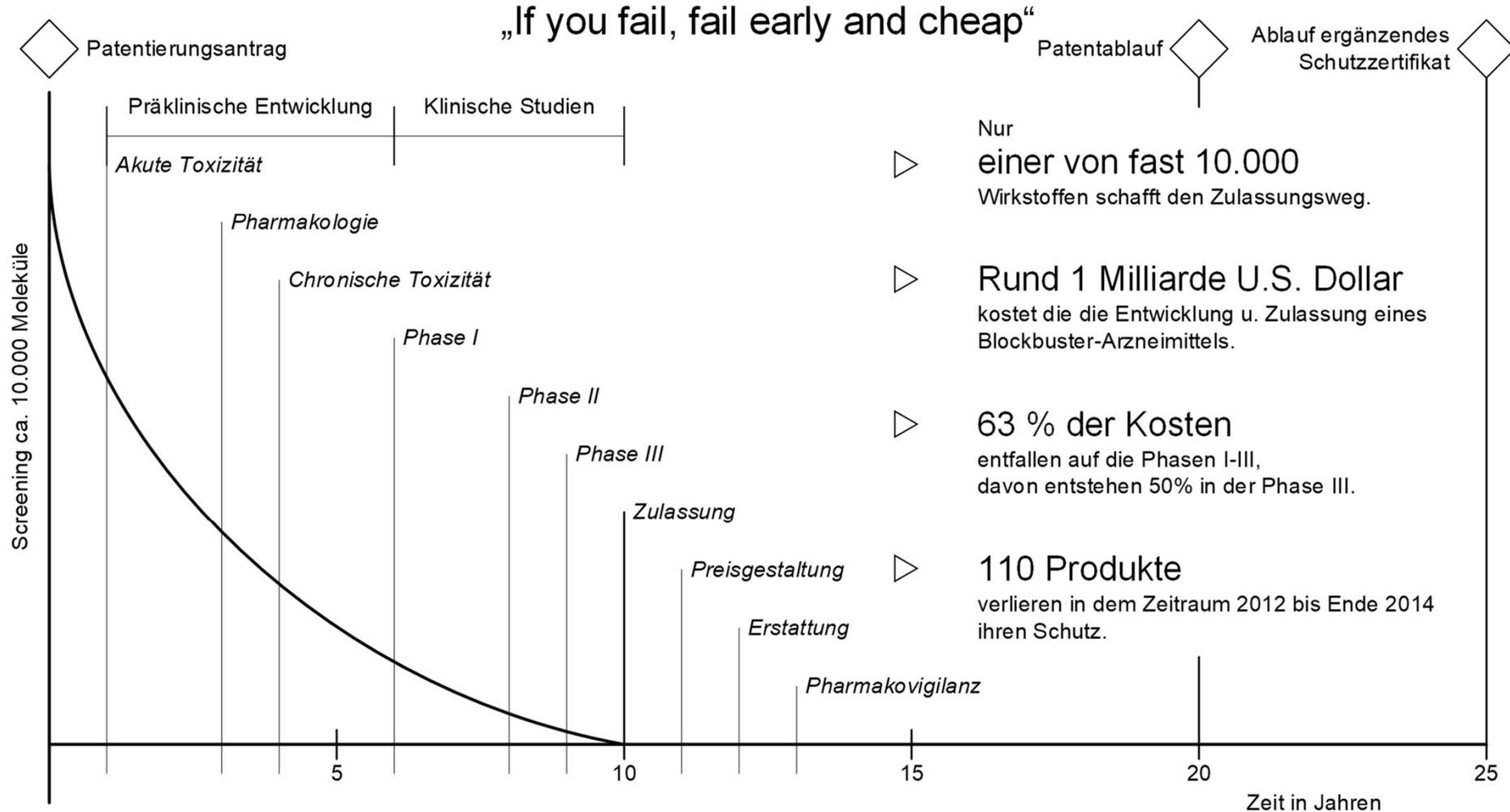
(Quelle: [.-ING] u. Vetter)

Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // III. Einblick // Der lange Weg zum Arzneimittel

[.-ING]

Potentielle Arzneistoffen | Synthese von Wirk- und Hilfsstoffen | Galenik u. Arzneimittelzulassung



Marktkennzahlen | Globales Wachstum | Apothekenpflicht

1990 - 2010

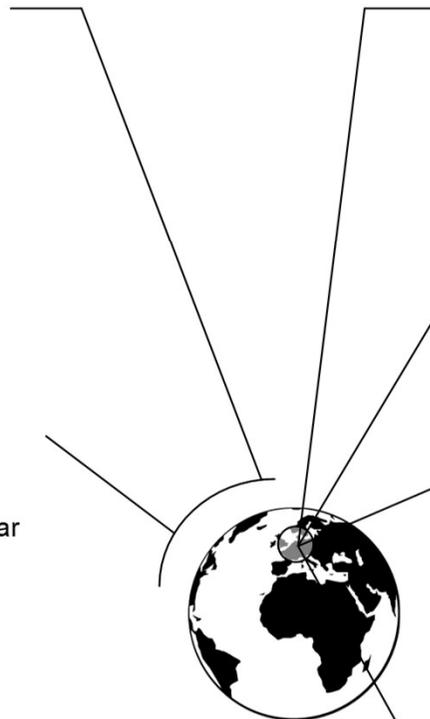
Verdreifachtes Marktvolumen

Der weltweite Arzneimittelmarkt hat sich seit 1990 nahezu verdreifacht (zunehmende Weltbevölkerung, steigende Lebenserwartung, Chronifizierung von lebensstil- und ernährungsbedingter Krankheiten).

Fertigarzneimittelumsatz

Rund 1 Billionen US-Dollar

Aktuell werden weltweit fast eine Billionen US Dollar mit Fertigarzneimitteln umgesetzt. Das durchschnittliche jährliche Wachstum beträgt seit dem Jahr 2000 rund 10% p.a.



Pro-Kopf-Ausgaben

Bei den kaufkraftbereinigten pro-Kopf-Ausgaben für Arzneimittel liegt Deutschland in einem internationalen Vergleich nur innerhalb des Mittelfeldes.

7.500 zugelassene Arzneimittel

Arzneimittel sind per Gesetz und Verordnung in Deutschland i.d.R. apothekenpflichtig und es herrscht ein weitgehendes Selbstbedienungsverbot.

Rund 50% sind verschreibungspflichtig

Etwas mehr als die Hälfte des apothekenpflichtigen Verkehrs nehmen verschreibungspflichtige Arzneimittel ein, die jedoch einen Umsatzanteil von über 85% innehaben.

1,5 Milliarden Packungen pro Jahr

Es werden mehr als 1,5 Milliarden Arzneimittelverpackungen p.a. verkauft - davon sind mehr als 60% Generika.

Marktkennzahlen | Unternehmen | Standorte

Die Top 3

Kein deutsches Pharmaunternehmen befindet sich derzeit unter den zehn umsatzstärksten Pharmafirmen - Platz 1: Pfizer (U.S.), Platz 2: Novartis (CH), Platz 3: MSD (U.S.).

Sinkende Preise u. Generikahersteller

Die Zahl der Generikahersteller hat sich seit den 1990er Jahren vervielfacht (alleine in den USA um den Faktor 4). Zum Ende der 2000er Jahre startete eine zweiten Fusionswelle, die insbesondere die Teilnehmer an dem Generikageschäft betraf. Die Preise sind seit 1995 gesunken.

Forschung u. Entwicklung 60 Milliarden U.S.-Dollar p.a.

Die Zahl der Neuzulassungen von Arzneistoffen liegt stagnierend zwischen 20 u. 30 pro Jahr.



Mehr als 300 Produktionsstandorte

Trotz „Aut-Idem“ und Rabattverträgen sowie Zusatznutzen-Nachweis (AMNOG, 2011) erzielen die 100.000 Pharmamitarbeiter mit 125.000 EUR pro Jahr und Mitarbeiter die höchste Netto-Wertschöpfung aller Industriezweige in Deutschland.

Rund 1 Milliarde Euro Standortinvestitionen

In Deutschland werden nach Verbandsangaben (VfA, 2012) rund eine Milliarde Euro in Gebäude, Prozesstechnik und Infrastruktur investiert.

Nachgefragt - Der Anbietermarkt für die Arzneimittel von morgen | P4-Medizin | Big Biology

- ▷ P4-Medizin: prognostisch, personalisiert, präventiv u. partizipatorisch
 - ▷ HERAUSFORDERUNGEN | Alzheimer-Demenz, Herz-Kreislauf und Krebs, Infektionskrankheiten und Resistenzen, sowie Autoimmunerkrankungen; Insbesondere der Krebs wird auf absehbare Zeit nicht vollständig heilbar, aber als chronische Krankheiten therapierbar werden.
 - ▷ NEUE THERAPIEFORMEN | Statt durch den Eintritt in den Stoffwechsel oder die Signalsysteme setzen Nukleotide direkt an den Genen an und schalten als künftige Arzneistoffe gezielt die Bildung körpereigene Moleküle an und aus.
 - ▷ PRÄVENTION UND THERAPEUTISCHE IMPFSTOFFE | Individuelle Arzneimittel, können sich als Antikörper an eine Krebszelle binden und ihre Zerstörung einleiten; Modifizierte Impfstoffe können gezielt die Reaktionen des Immunsystems im Vorfeld konditionieren.
 - ▷ DRUG TARGETING | Die Bioverfügbarkeit u. Verteilung / Selektivität sind wichtige Kriterien bei der Auswahl der Arzneiform; Die Tablette gewährleistet bei den Arzneistoffen von morgen nur eingeschränkt eine vollständige / unveränderte Auflösung.
 - ▷ TISSUE ENGINEERING | Strukturgebende Gerüstbildung; Aufbau vitaler Zellen und Gewebe; Kontrolle der Signaltransduktion => Haut, Knochen, komplexe Organe.
- ▷ „One-size-fits-all“-Medikamente mit Blockbusterumsätze werden es schwer haben.

Genom-Sequenzierung | Lineares Zulassungsmodell | Low hanging fruits u. Biosimilars

- ▷ Die Strukturaufklärung des Erbguts u. die Identifizierung von Restriktionsenzymen sind gelungen, die Sequenzierung des Humangenoms liegt rund zehn Jahre zurück.
- ▷ Trotz Life-Sciences Masse u. steigenden FuE-Ausgaben, die Zulassungszahlen neuer Pharmaka sinken seit 15 Jahren.
- ▷ Die „low hanging fruits“ scheinen gepflückt. Die Ausfallraten in der Zulassung steigen.
- ▷ Die Industrie versucht seit den 2000er Jahren dem Innovationsstau durch Fusionen, Akquisitionen u. Umstrukturieren zu begegnen.
- ▷ Stärkung der klinischen Forschung (bench-to bedside u. bedside to bench).
- ▷ Vertikale Desintegration u. „Open innovation“ sowie Einbindung von klinisch-pharmakologischen u. Kosten-Nutzen-Modellen.
- ▷ Verkürzung der Zeit von der Produktidee zum Verfahren und zur Realisierung in einer „Smart & High hygienic factory“.

Die Pharmaindustrie - Rückblick, Einblick, Ausblick: Anforderungen und Chancen (in) einer Prozessindustrie im Wandel

IV. Ausblick:

Was ist eine „Pharmaindustrie 4.0“?

- Synthetische Biologie und das Internet der Dinge und Dienste
- Aktionsfelder

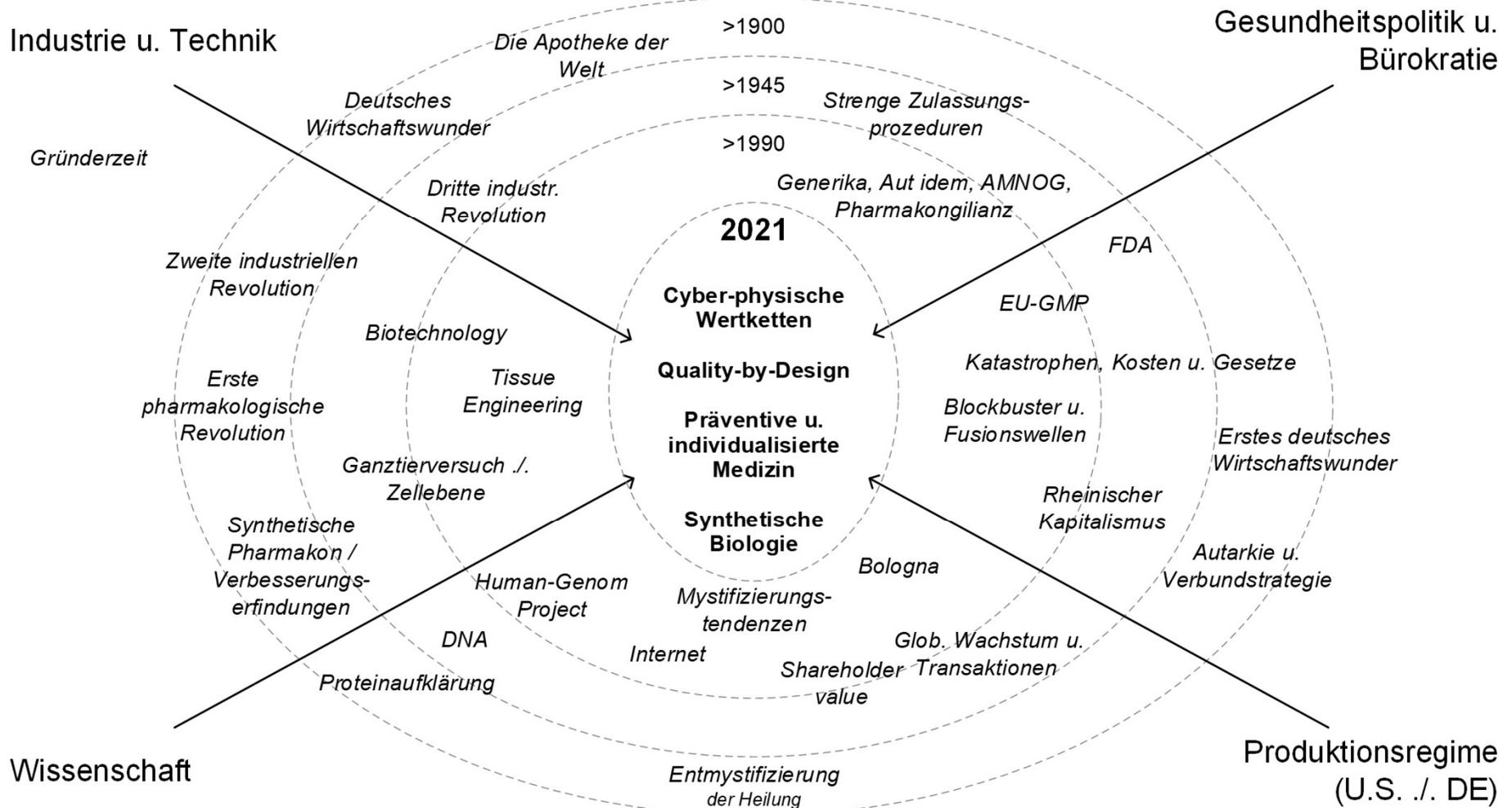


Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // IV. Ausblick // Themen

[.-ING]

Einflussanalyse | Pharmakologische u. industrielle Einflüsse | Divergenz der Produktionsregime



Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // IV. Ausblick

[.-ING]

Einflussanalyse | Zentrales Leitmotiv „Quality of life“

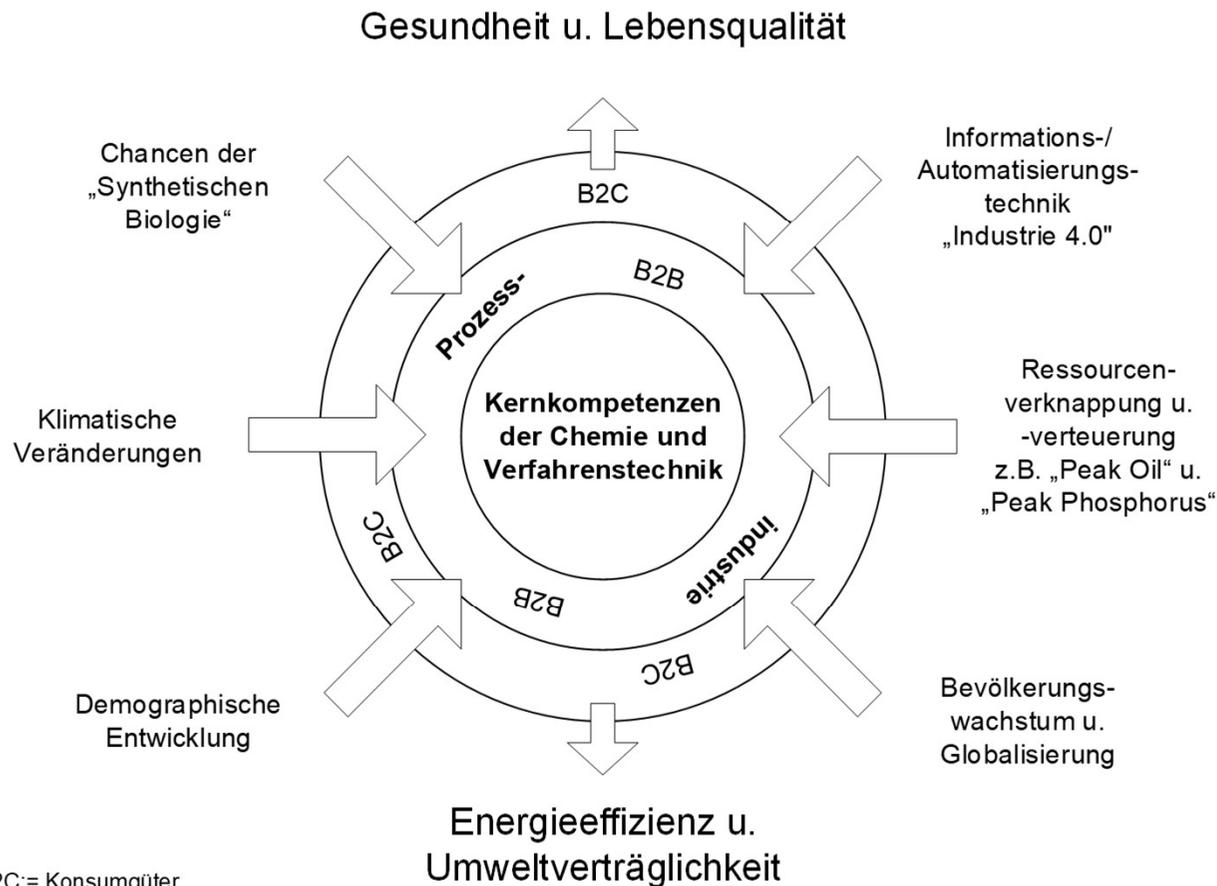


Abbildung: Die Abbildung zeigt signifikante Einflussfaktoren auf die Lebensqualität und Umweltbedingungen des 21. Jahrhunderts. Zu den daraus ableitbaren Aktionsfeldern der Chemie und Verfahrenstechnik gehören insbesondere:

- (i) **Alternative Synthesewege** und Verfahren zur Substitution des Erdöls;
- (ii) **Neue Pharmaka** (Diagnostika, Therapeutika, Impfstoffe) für eine wachsende und älter werdende Gesellschaft;
- (iii) Schutzmaßnahmen gegen **pandemische Katastrophen** und resistente Erreger;
- (iv) **Individualisierung** der Diagnose, Therapie u. Prävention;
- (v) **Schutz der Verbraucher** u. der Umwelt vor Produkt- und Prozessrisiken;
- (vi) **Energieeffizienz** unter Einbezug der Sonnenenergie (Solarthermie, Photovoltaik, Wind ...).

B2C:= Konsumgüter

B2B:= Industrie-/ Investitionsgüter

[.-ING] BiochemPE

Dipl.-Ing. B. Geis

HS Fresenius // Idstein / Ts. (Germany) // 07. u. 08.09.2018

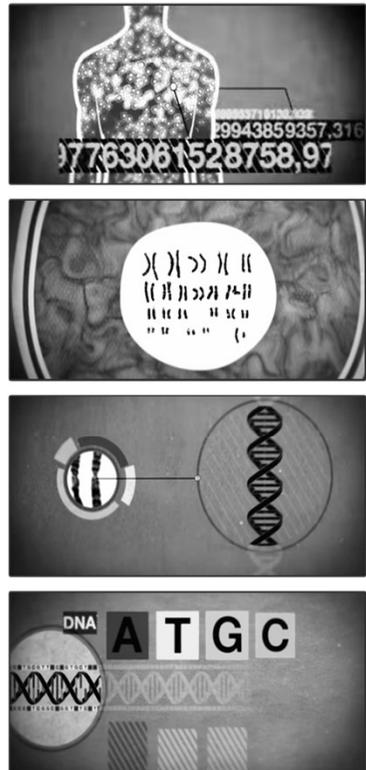
Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // IV. Ausblick

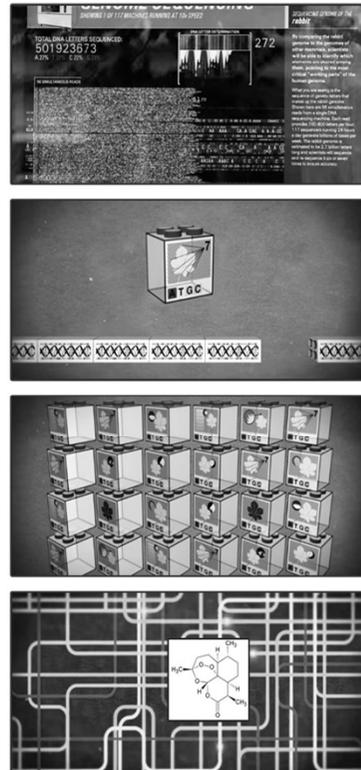
[.-ING]

Hintergrund | Strukturaufklärung | Erste Anwendungen

Struktur-
aufklärung

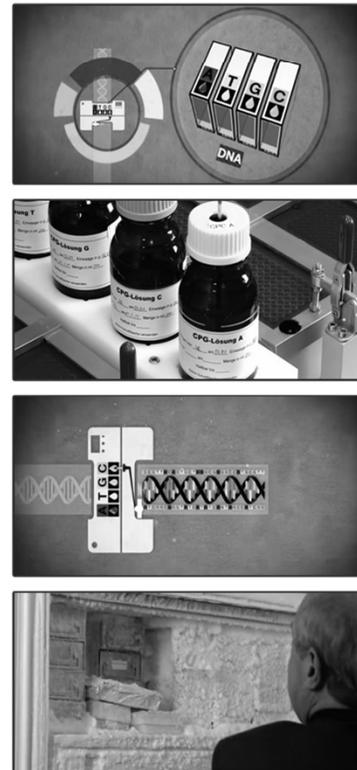


Sequenz- u.
Funktionsaufklärung



Beispiel: Artemisinin (einjähriger Beifuß)

Synthese der
Funktionsbausteine



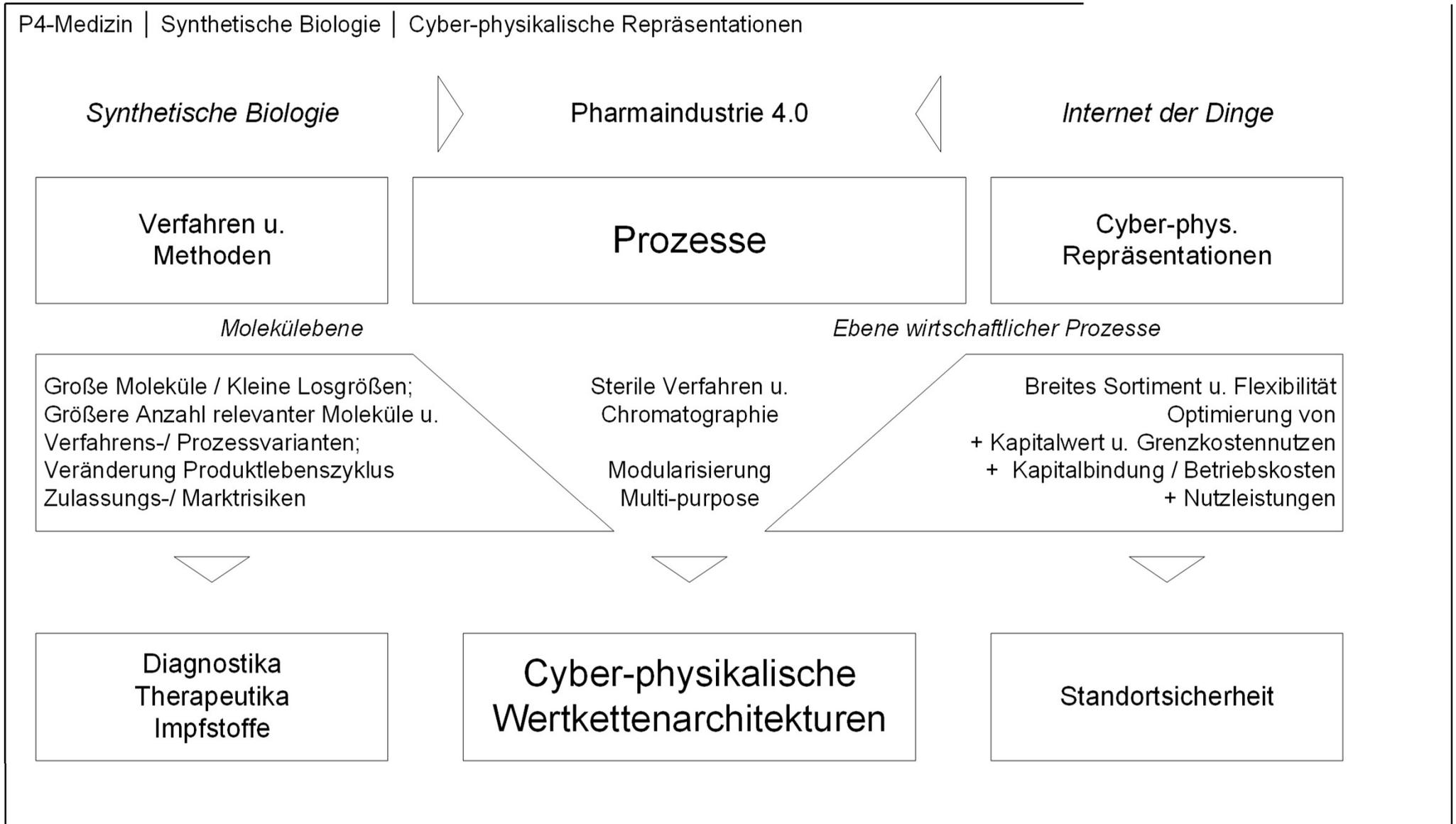
Stammerzeugung
Upstream, Bioseparation,
Downstream



Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // IV. Ausblick

[.-ING]

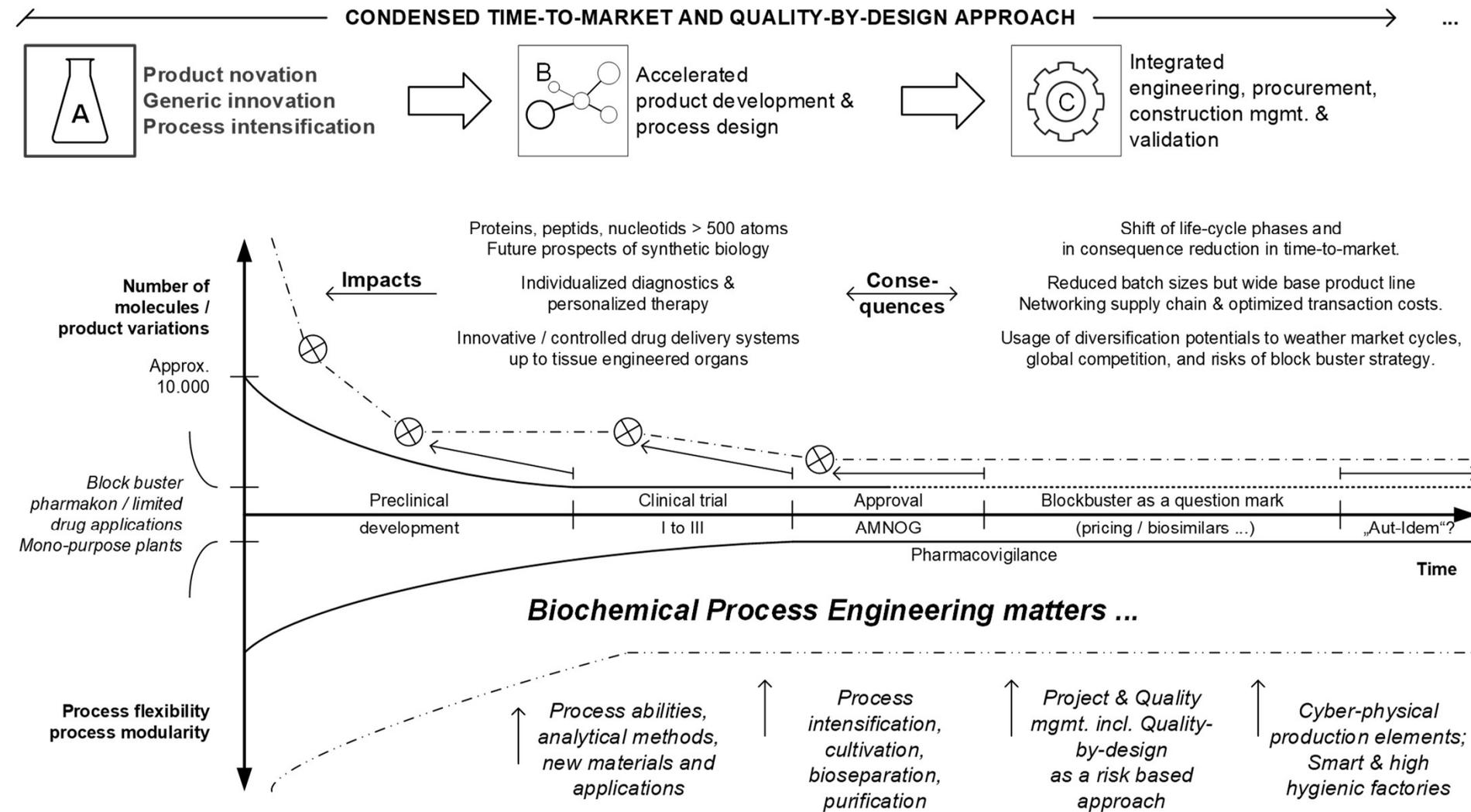


Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // IV. Ausblick

[.-ING]

Verfahrens-/ Methodenentwicklung | Prozessoptimierung u. -intensivierung

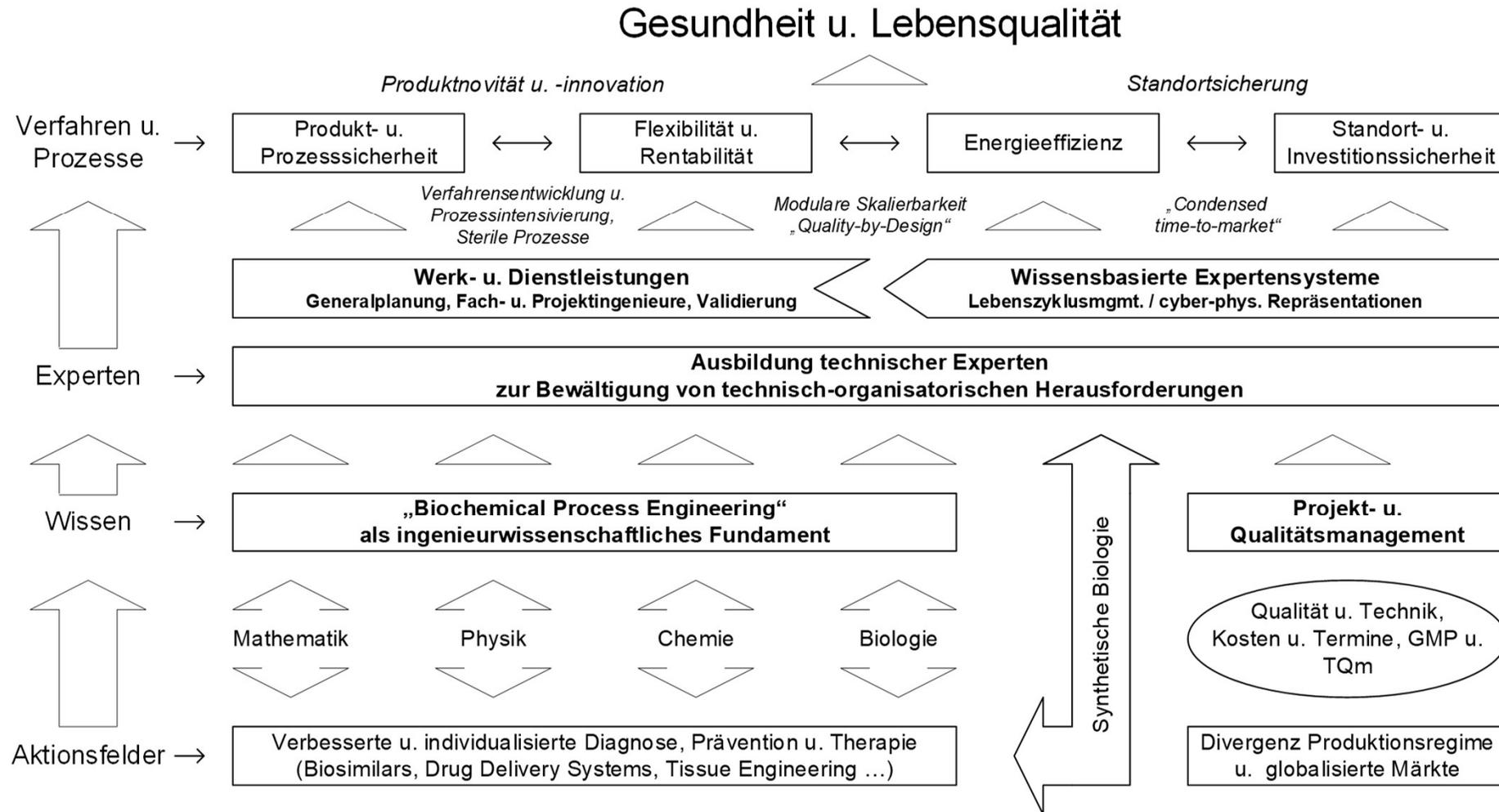


Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // IV. Ausblick

[.-ING]

Aktionsfelder | Der Beitrag der Prozessingenieure zum „Quality of life“ des 21. Jhd..



**Die Pharmaindustrie - Rückblick, Einblick, Ausblick:
Anforderungen und Chancen (in) einer Prozessindustrie im Wandel**

V. Zwischenfazit / Vorschau auf Praxisseminare und Tutorials

- Vorschlag für Praxisthemen Seminar 2 zur Diskussion:
 - Pharmaforschung: Impfstoffe u. Immuntherapien;
 - Upstream Processing, Bioseparation u. Downstream Processing
(i) Molecular Farming, (ii) Expressionssysteme für Biopharmazeutika, (iii) Chromatographische Trennverfahren;
 - Pharma-Fertigung - Kleinvolumige Parenteralia;
 - Quality-by-Design (QbD) u. regulatorische Basis der Prozessvalidierung;
 - Projektmanagement in Pharma-Investitionsprojekten;
- Tutorials zur Klausur
(Aufgabenstellungen aus der Unternehmensberatungspraxis)
- Schnittstellen im Studiengang u. weiterführende Module



Anmerkungen: Die Praxisthemen sind nur eine Auswahl. Bei Interesse an den Themen oder für Vorschläge bitte melden. Es folgen Übungen zum Seminar 1 auf den nächsten Seiten.

A) Analysieren anhand von Produktionsfaktoren und Wirtschaftssektoren 1-5

1. Inputfaktoren: Recherchieren Sie die Repetier-, Potential- und dispositiven Produktionsfaktoren in der Betriebswirtschaftslehre nach Erich Gutenberg (mind. Wikipedia Beitrag zum Thema).

- a) Erstellen Sie bitte eine Faktoranalyse der Ausprägung der Inputfaktoren
 - (i) der vorindustriellen Herstellung von Arzneimitteln,
 - (ii) der chemisch-pharmazeutischen Prozessindustrie in Deutschland bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts,
 - (iii) der Pharmaindustrie der 1990er bis 2010er Jahre.
- b) Erstellen Sie eine Prognose der Pharmaindustrie der Zukunft (ab 2021). Stellen Sie den Wandel der Produktionsfaktoren anhand einer Gegenüberstellung mit den Zeiträumen zu (a) dar.

2. Wirtschaftssektoren: Erstellen Sie bitte Ihr Bild der Pharmaindustrie von heute anhand der 5-Sektoren-Hypothese der Volkswirtschaftslehre.

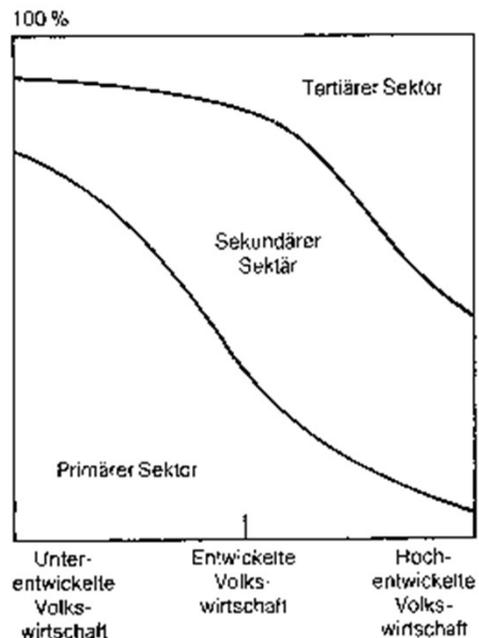
Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // Tutorials // Übung A

[.-ING]

Produktionsfaktoren (nach Gutenberg)									
Elementarfaktoren					dispositive Faktoren				
Repetierfaktoren			Potentialfaktoren						
Werkstoffe			Betriebsmittel		Ausführung (menschliche Arbeit am Objekt)	Leitung	Planung	Organisation	Kontrolle
Rohstoffe	Hilfsstoffe	Betriebsstoffe	materielle Betriebsmittel	immaterielle Betriebsmittel					
originäre Faktoren						derivative Faktoren			

Sektoraler Strukturwandel nach der Drei-Sektoren-Hypothese



Quelle: Willms, M., S. 388.

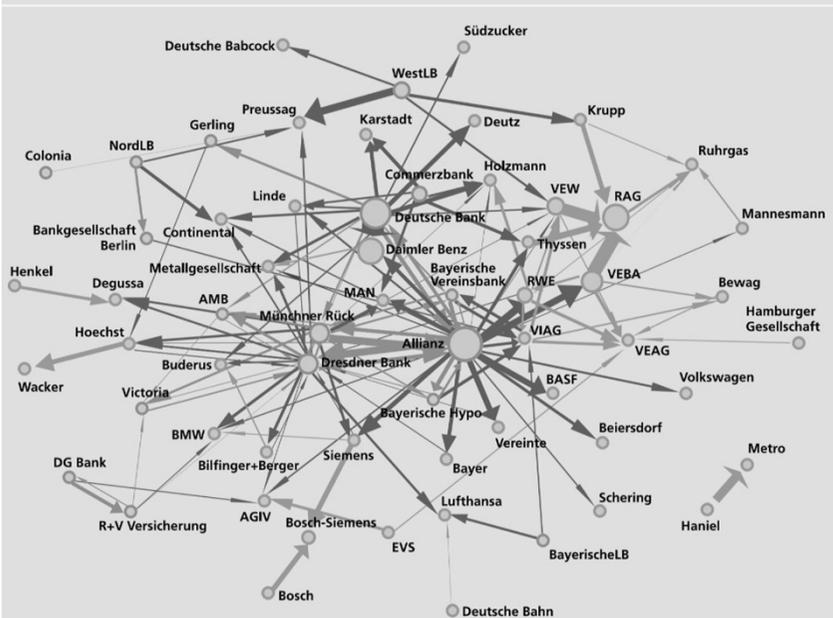
Abb.: Übersicht Inputfaktoren (oben) und Strukturwandel anhand von Wirtschaftssektoren (hier nur Primär, Sekundär und Tertiär).

(Quellen: Wikipedia u. Willms.

B) Produktionsregime

Erklären Sie bitte anhand der beiden Abbildungen und Ihrer Erkenntnisse aus den Unterlagen zum Seminar 1 die Fusionswellen innerhalb der Pharmaindustrie zum Anfang der 2000er Jahre unter dem Gesichtspunkt der Begriffe Autarkie ./ Transaktionskosten.

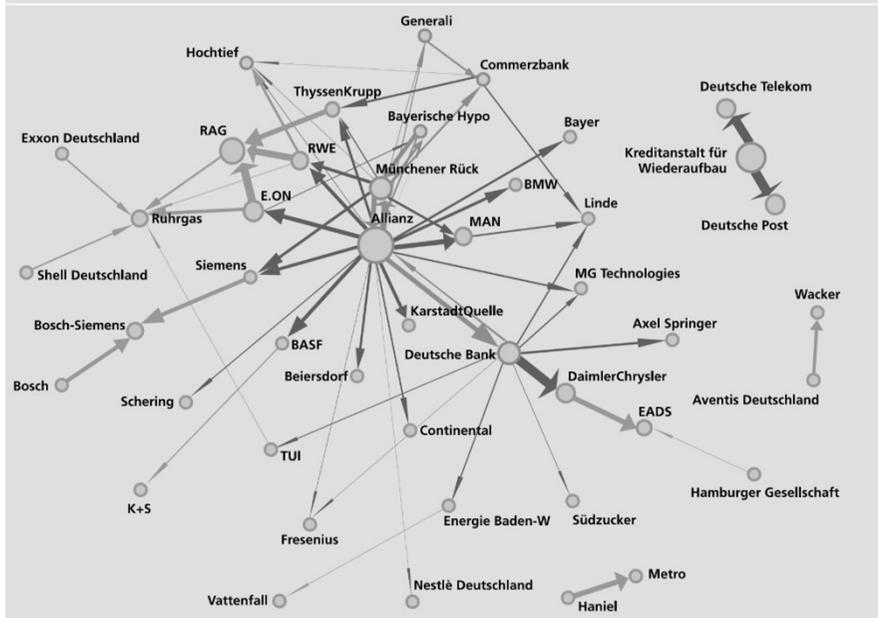
Abb. 1 Kapitalverflechtungen in Deutschland 1996



Kapitalbeteiligungen
 —> Finanz – Finanz
 —> Industrie – Industrie
 —> Finanz – Industrie

Quelle: Lothar Krempel, Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung, Köln
<http://www.mpi-fg-koeln.de/~lk/netvis.html>

Abb. 2 Kapitalverflechtungen in Deutschland 2002



Kapitalbeteiligungen
 —> Finanz – Finanz
 —> Industrie – Industrie
 —> Finanz – Industrie

Quelle: Lothar Krempel, Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung, Köln
<http://www.mpi-fg-koeln.de/~lk/netvis.html>

C) Produktionswirtschaft

■ Hintergrund:

- Die Produktionswirtschaft befasst sich mit dem Management von Technologie-, Produktions- und Logistikprozessen in Unternehmen und untersucht die Planung, Organisation, Koordination und betriebswirtschaftliche Steuerung der Produktion. Die Produktionsindustrie kann in die Prozessindustrie (verfahrenstechnische Industrie) und die Fertigungsindustrie (mechanisch) unterteilt werden.
- Die Prozessindustrie ist durch kontinuierliche oder diskontinuierliche (z.B. batchorientierte) Prozesse geprägt, deren Output durch Gewichts- oder Volumeneinheiten gemessen werden (Fluide oder Schüttgüter). Die Fertigungsindustrie ist durch diskrete Produktionseinheiten (Stückgüter), d.h. teilebezogene Fertigung- und Montageprozesse geprägt.

■ Fragestellung:

- Wie grenzen Sie anhand der oben genannten Kriterien die Wirkstoffproduktion von Pharmaka (engl. Primary Manufacturing, Active Pharmaceutical Ingredients, APIs) von der Herstellung der Fertigarzneimittel (Secondary Manufacturing) ab? Verwenden Sie bitte das Beispiel eines gefriergetrockneten Biopharmazeutikums in einer aseptisch vorgefüllten Mehrkammerspritze.
- Können Sie erläutern, warum die Herstellung von konventionellen Impfstoffen (hier Impf- u. Heilseren) in der Produktionswirtschaft häufig eine Sonderrolle eingenommen hat?

D.1) Übergreifende Fragestellungen zur Technologieberatung Disposables

- Zum Hintergrund: In der Übungsaufgabe geht es darum, Ihre Überlegungen zu einem Praxisfall der Unternehmensberatung darzulegen. Die fiktive Zielgruppe für Ihre Darstellung ist das Senior Management „Biopharma Contract Manufacturing“ der Sanofi Deutschland GmbH (kurz Sanofi BPCM). Die Business Unit Sanofi BPCM soll künftig als Auftragshersteller für Biotech- und Pharmafirmen weltweit fungieren. Um das Auftragskundengeschäft weiter auszubauen, wurde entschieden, eine neue Mammalian Cell Culture Produktionsanlage in Russland zu bauen. Erste Gespräche auf höchster Regierungsebene sind positiv verlaufen. Jetzt steht Sanofi vor der Entscheidung, ob in eine „klassische“ Edelstahlanlage oder eine Anlage, basierend auf „Single Use Technologie“ investiert werden soll.
- Fragestellung: Bitte bereiten Sie einen Entscheidungsvorschlag für das Senior Management der Sanofi BPCM vor. Gehen Sie dabei anhand des Faktor- u. Kriteriendesign auf der nächsten Seite auf folgende Fragen ein: (a) Wie bewerten Sie beide Technologien? Was sind die Stärken und Schwächen der beiden Technologien? (b) Welche technischen Parameter und wirtschaftlichen Rahmenbedingungen sind bei der Entscheidung zu berücksichtigen? Welche Bedeutung haben diese Parameter? (c) Treffen Sie plausible Annahmen zu diesen Parametern. Formulieren Sie basierend auf diesen Annahmen eine Empfehlung für eine der beiden Technologien. (d) Welche wirtschaftlichen Rahmenbedingungen sind neben der technologischen Entscheidung für dieses Projekt auch noch wichtig und müssen berücksichtigt werden?

D.1) Übergreifende Fragestellungen zur Technologieberatung Disposables (Fortsetzung)

- Faktor-/ Kriteriendesign: (+) Produktionsregime, Produktionsfaktoren nach Gutenberg u. Wirtschaftssegmente; (+) Verfahren, Verfahrensabschnitt, Grundoperationsmodule; (+) Anlage, Apparatur, Apparategruppe, Apparat; (+) Mehrproduktanlage; (+) Logistische Komplexität ./ . Verfahrenstechnische Komplexität); (+) Flexibilitätsbegriff (Sortiment, Struktur, Kapazität); (+) Economy of Scale ./ . Economy of Density.

Anmerkungen: Die Fragestellung zu (D.1) ist zu Übungszwecken sinngemäß aus einem aktuellen Assessment (07.2018) für die Besetzung einer Stelle in der Biotechnologie eines großen Pharmakonzerns übernommen worden.

D.2) Übergreifende Fragestellungen zur Technologieberatung Lizenz ./ Auftragsherstellung

- In der Abbildung (Folie 3) werden vereinfacht ausgedrückt die Anzahl der Neuzulassungen pro Milliarde US-Dollar FuE-Ausgaben mit der Entwicklung der Mikroelektronik (Anzahl von Transistoreinheiten in integrierten Schaltungen) gegenübergestellt.
- Erläutern Sie bitte die Einflussfaktoren auf die Problemstellung anhand der fünf nachfolgenden Ursachenkategorien:
 - (i) Better than the Beatles Problem;*
 - ii) Progressive lowering of risk tolerance seen by drug regulatory agencies;*
 - iii) Throw money at it' tendency and tendency to overestimate the ability of advances in basic research and brute force screening methods;*
 - (iv) Shift from whole-animal classical pharmacology to reverse pharmacology target-approaches with targetbased high-throughput screening of large compound libraries;*
 - (v) Lack of "low hanging fruit".*

(Quelle: Wikipedia)

D.3) Übergreifende Fragestellungen zur Technologieberatung Lizenz ./ Auftragsherstellung

- Hintergrund zu einem fiktiven Fallbeispiel der Unternehmensberatung: „Ranibizumab“ sei ein Arzneistoff, der zur Behandlung der feuchten (exsudativen) altersbezogenen Makuladegeneration angewandt werden kann. Der Arzneistoff hemmt ein Protein, das bei der Ausbildung kleiner Blutgefäße (Angiogenese) eine Rolle spielt. Ranibizumab ist in diesem Beispiel das nicht glykosylierte Fab-Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, das mit rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt wird. Dem Fab-Fragment fehlt die Fähigkeit, direkt zytotoxische Reaktionen durch Aktivierung des Komplementsystems auszulösen. Da auch seine Molekülmasse unterhalb der Nierenschwelle liegt, besitzt es eine kurze Plasmahalbwertszeit, die sich durch Modifikation mit Polyethylenglycol verlängern lässt. (PEGylierung).
- Ihr fiktiver Mandant besitzt die weltweiten Vertriebsrechte an einem Ranibizumab-Arzneimittel mit der Ausnahme von Nordamerika (USA, Kanada und Mexiko). Für diese Länder besitzt ein Wettbewerber die Vertriebsrechte. Das Arzneimittel ist seit 2007 durch die Europäische Kommission für alle Länder der Europäischen Union zugelassen. Das Management ihres Mandanten überlegt das Arzneimittel auf den Iranischen Markt einzuführen. Hierfür stehen drei Handlungsoptionen zur Diskussion: (i.) Direktimport, (ii.) Lohnherstellung des Wirkstoffes und / oder Lohnfertigung des Injektionspräparates, (iii.) Lizenzvergabe an ein halbstaatliches Pharmaunternehmen.

D.3) Übergreifende Fragestellungen zur Technologieberatung Lizenz ./ Auftragsherstellung

- Fragestellung: Bitte bereiten Sie einen Entscheidungsvorschlag für das Senior Management des Mandanten vor. Gehen Sie dabei anhand des Faktor- u. Kriteriendesign zu (lit. 4) auf folgende Fragen ein:

(i) Wie bewerten Sie Handlungsoptionen? Was sind die Stärken und Schwächen sowie Chancen und Risiken?

(ii) Welche technischen Rahmenbedingungen sind bei der Entscheidung zu berücksichtigen? Welche Bedeutung haben diese Einflussgrößen? Treffen Sie plausible Annahmen zu den Parametern. Formulieren Sie basierend auf diesen Annahmen eine Empfehlung für eine der Handlungsoptionen.

(iii) Welche wirtschaftlichen Rahmenbedingungen sind neben der techn. Entscheidung für dieses Projekt auch noch wichtig und müssen berücksichtigt werden?

Nicht abschließendes und qualifiziertes Verzeichnis der Referenzen:

- [1] Bartmann, Wilhelm: Zwischen Tradition und Fortschritt: Aus der Geschichte der Pharmabereiche von Bayer, Hoechst und Schering von 1935 - 1975. Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Philosophie im Fachbereich Philosophie und Geschichtswissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main. 2001.
- [2] Hoefer, Inge: „Spezial 6 - Pharmaforschung“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung. S. 3 (1997).
- [3] Scannell ; Blanckley et al.: “Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency”. Nat Rev Drug Discov. 2012 Mar 1;11(3):191-200.
- [4] [.-ING] (Hrsg.) ; Hochschule Fresenius (Veranst.) ; Process [.-ING] (Veranst.): Hochschulsymposium Biochemical Process Engineering (1. jährliches Hochschulsymposium Eltville 2014). Tagungsmagazin Hochschulsymposium Biochemical Process Engineering. Frankfurt : [.-ING] Technical Report 2014, Vol. 2.
- [5] Daubenfeld, Th. ; Geis, B.: „Die Erfolge in der Pharmaindustrie 4.0 werden von Menschen gemacht“. Adhibeo Interview. [.-ING] Technical Report, 2016, Vol. 6.
- [6] Daubenfeld, Th. ; Geis, B.; „Wirtschaftskemiker für die Pharmaindustrie 4.0 - Process [.-ING] fördert berufsbegleitendes Masterstudium“. [.-ING] Technical Report, 2013/14, Vol. 1.
- [7] Geis, B.: „Impfstoffentwicklung und Immuntherapieansätze - Beitrag der Immunbiologie für die Arzneimittel der Zukunft“. PrePrint, Vorläufig, nur für Studienzwecke. [.-ING] Technical Report, 2018, Vol. 10.
- [8] Arbeitskreis Wissensbilanz: Wissensbilanz-Schnelltest. URL: <http://www.wissensbilanz-schnelltest.de/Akwb/home/>. - Stand: 04.03.2013.
- [9] Bundesministerium für Wirtschaft u. Technologie (Hrsg.): Wissensbilanz - Made in Germany: Wissen als Chance für den Mittelstand. Zweite aktualisierte Auflage. Berlin: 2008.
- [10] Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (Hrsg.): Pharma-Daten 2012. 42. überarbeitete Auflage. Berlin : 2012. URL: http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/..._Downloads/Internet/..._Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten_2012_DE.pdf. - Stand: 04.03.2013.
- [11] Fischer, Dagmar ; Breitenbach, Jörg (Hrsg.): Die Pharmaindustrie: Einblick - Durchblick - Perspektiven. Heidelberg / Berlin : Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 2003.

Nicht abschließendes und qualifiziertes Verzeichnis der Referenzen (Fortsetzung):

- [12] Geis, Bernd; Wohlfahrt, Ruth: *Guideline Project and Validation Master Planning : Multi Purpose Plants for the Production of Small Volume Parenterals*. [-ING], Frankfurt / Main, 2013.
- [13] Geis, Bernd; Wohlfahrt, Ruth: *Guideline Project and Program Management of Capital Projects under GMP Conditions*. [-ING], Frankfurt / Main, 2013.
- [14] Hofmann, Jan: „Wie intellektuelles Kapital Werte schafft - Schritte zum strategischen Management von Im-materiellem“. In: Deutsche Bank Research: Themen international, [422]. Frankfurt am Main: Deutsche Bank Research, 2008. - ISSN 1430-7421 (Print), 1435-0734 (Internet), S. 1 - 15.
- [15] Gispens, Kees: „Der gefesselte Prometheus: Die Ingenieure in Großbritannien und den Vereinigten Staaten 1750-1945“. In: Kaiser, Walter; König, Wolfgang (Hrsg.): *Geschichte des Ingenieurs: Ein Beruf in sechs Jahrtausenden*. München und Wien: Hanser, 2006. S. 127-178.
- [16] Popplow, Marcus: „Unsichere Karrieren: Ingenieure in Mittelalter und Früher Neuzeit 500-1750“. In: Kaiser, Walter; König, Wolfgang (Hrsg.): *Geschichte des Ingenieurs: Ein Beruf in sechs Jahrtausenden*. München und Wien: Hanser, 2006. S. 71-125.
- [17] Christoph Wehnelt: „Hoechst – Untergang des deutschen Weltkonzerns“, Kunstverlag Josef Fink, 208 Seiten, ISBN: 978-3-89870-597-4 [Winter, 2009].
- [18] Sigols: „Viele Wege nach Rom: Die Umstrukturierung der deutschen chemischen-pharmazeutischen Industrie“. In: Wolfgang Streeck und Martin Höpner, (eds.) , *Alle Macht dem Markt? Fallstudien zur Abwicklung der Deutschland AG*, Frankfurt a.M.: Campus Verlag, 2003.
- [19] Karger-Decker: *Die Geschichte der Medizin - Von der Antike bis zur Gegenwart*. Patmos, Düsseldorf, 2001.
- [20] Müller-Jahncke ; Friedrich ; Meyer: *Arzneimittelgeschichte*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2005.
- [21] Pieroth I: „Penicillinherstellung. Von den Anfängen bis zur Großproduktion“. *Heidelberger Schriften zur Pharmazie- und Naturwissenschaftsgeschichte*, Bd. 9, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1992.
- [22] Coase, Ronald: "The Nature of the Firm". *Economica*. Blackwell Publishing. 4 (16): 386–405.

Überblick über die pharmazeutische Industrie

Seminar 1 // Referenzen

[.-ING]

Nicht abschließendes und qualifiziertes Verzeichnis der Referenzen (Fortsetzung):

- [23] Marshall L: Im Schatten der chemischen Synthese. Industrielle Biotechnologie in Deutschland (1900 - 1970). Campus Verlag, Frankfurt / Main, 2000.
- [24] Bäumlner, Ernst: Ein Jahrhundert Chemie. Farbwerke Hoechst (Hrsg.), Düsseldorf 1963.
- [25] Bäumlner, Ernst: Farben, Formeln, Forscher; Hoechst und die Geschichte der industriellen Chemie in Deutschland. München 1989.
- [26] Bäumlner, Ernst: Paul Ehrlich; Forscher für das Leben. Frankfurt a.M. 1979.
- [27] Bäumlner, Ernst: Auf der Suche nach der Zauberkegel. Vom großen Abenteuer der modernen Arzneimittelforschung. Düsseldorf/Wien 1963.
- [28] Bäumlner, Ernst: Die großen Medikamente. Forscher und ihre Entdeckungen ... Bergisch Gladbach 1992.
- [29] Volkens u. Kubinyi: „Der gezielte Weg zum Arzneimittel“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung (1997). S. 17-27.
- [30] Plunkett u. Ellman: „Neue Wirkstoffe durch kombinatorische Chemie“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung (1997). S. 28-34.
- [31] Lahana: „Virtuelle kombinatorische Chemie“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung (1997). S. 35-37.
- [32] Krei u. Buschmann: „Von der Laborsynthese zum Produktionsverfahren“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung (1997). S. 38-47.
- [33] Stiegler, Kreße u. Buckel: „Biotechnologische Herstellung von Arzneimitteln“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung (1997). S. 48-59.
- [34] Frigerio u. Bodega: „Neue Arzneimittelformen“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung (1997). S. 72-79.
- [35] Bertele u. Garattini: „Wie bewertet man die Wirksamkeit von Arzneimitteln?“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung (1997). S. 96-107.
- [36] Hölscher: „Arzneimittelzulassung und der Standort Europa“. Spektrum der Wissenschaft – Pharmaforschung (1997). S. 113-114.

Nicht abschließendes und qualifiziertes Verzeichnis der Referenzen (Fortsetzung):

- [37] McGuire: Pharmaceuticals – Classes, Therapeutic Agents, Areas of Application. 4 Bände. Wiley, Weinheim (2000).
‘ Enthält die 85 Übersichtsartikel aus Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Aktualität nicht geprüft, daher besser direkt in Ullmann's recherchieren.
- [38] Storhas, Winfried: Bioverfahrensentwicklung. Zweite, vollständig überarbeitete Auflage. Wiley-VCH, Weinheim (2013).
- [39] Dunn ; Heinzle et al.: Biological Reaction Engineering. Wiley-VCH, Weinheim (2014).
- [40] Katoh ; Horiuchi ; Yoshida: Biochemical Engineering: A Textbook for Engineers, Chemists and Biologists. Second, Completely Revised and Enlarged Edition. Wiley-VCH, Weinheim (2015).
- [41] Wiley-VCH (Editor): Ullmann's Biotechnology and Biochemical Engineering . Zwei Bände. Wiley-VCH, Weinheim (2007).
‘ Enthält einige der 48 Übersichtsbeiträge aus Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Auswahl nicht vollständig (z.B. Antimicrobial Surfaces, Downstream Processing usw.) und Aktualität nicht geprüft, daher besser direkt in Ullmann's recherchieren.
- [42] Wengenmayr: „Mit den Augen denken“. Max Planck Forschung, 1/2005, S. 66-72.
- [43] Statistisches Bundesamt: Klassifikation der Wirtschaftszweige - Mit Erläuterungen. 2008.
(https://www.destatis.de/DE/Methoden/Klassifikationen/GueterWirtschaftsklassifikationen/klassifikationwz2008_erl.pdf;jsessionid=E2FBA9E77657BA1DDE0E1A215CB1B656.InternetLive1?_blob=publicationFile)