

**Entwicklung eines Simulationsmodells für das
Life-Cycle-Management von Arzneimitteln**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Sebastian Trebbien

geboren in Friedberg

Mainz 2016

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	7
Abstract	8
Teil A.....	9
1. Einleitung.....	9
1.1 Relevanz des Themas	9
1.2 Gegenstand der Dissertation.....	9
1.3 Methoden.....	10
2. Theoretischer Hintergrund.....	11
2.1 Definition Life-Cycle-Management von Arzneimitteln.....	12
2.2 Produktlebenszyklus von Arzneimitteln.....	12
2.3 Kosten der Arzneimittel Entwicklung	15
2.4 Darstellungen des Produktlebenszyklus.....	19
2.5 Preisbildungen von Arzneimitteln in Deutschland	21
2.6. Zusammenfassung.....	24
3. Qualitative Analyse: Expertenwissen zum LCM von Arzneimitteln in Deutschland	25
3.1 Einleitung.....	25
3.2 Ziele der Umfrage.....	25
3.3 Ergebnisse	27
3.3.1 Life-Cycle-Management in deutschen Betrieben.....	28
3.3.2 Kennzahlen im Pharmabetrieb.....	32
3.3.3 Zeitraum der Erfassung und Nutzung von Kennzahlen	37
3.3.4 Entscheidungen im Pharmabetrieb als Prozess	41
3.3.5 Integration und Vernetzung	45
3.4 Diskussion.....	48
3.5 Erklärung und Datenschutz	50
Teil B.....	51
4. Grundlagen zu Simulationsmodellen	51
4.1 Einleitung.....	51
4.2 Modell-Vorhersagen beim Design von Herstellungsprozessen fester Arzneiformen...	52
4.3 Modelle in der Produktionsentwicklung	53
4.4 Simulationssoftware.....	54
4.5 Entwicklungen auf dem Gebiet der Simulationsmodelle für die Pharmaproduktion...	56

4.6 Anwendung von Simulationsmodellen	57
4.6.1 Übersicht von Prozesssimulationen in der Pharmaindustrie	58
4.7 Grenzen einer Simulation.....	58
4.8 Modellbildung	59
4.9 Diskrete Simulation	61
5. Berechnung und Analyse der Simulation von klassischem Scale-Up im Vergleich zu modularem Produktionsaufbau	63
5.1 Simulation von Prozessen, Anlagen und Kapazitäten in der Arzneimittelherstellung..	63
5.2 Berechnung der Simulation	66
5.3 Modularer Produktionsaufbau im Vergleich zu klassischem Scale-Up	69
5.3.1 Kosten für den Aufbau eines Moduls.....	69
5.3.2. Kosten für den Betrieb eines Moduls.....	71
5.4 Zusammenfassung.....	73
6. Entwicklung einer diskreten Ereignissimulation	75
6.1 Einleitung.....	75
6.1.1 Entwicklung des Simulationsmodells und Prozessauswahl	75
6.1.2 Simulationsmethoden	76
6.1.3 Cmap Tools.....	78
6.1.4 FlexSim Grundlagen.....	80
6.1.5 Aufbau einer FlexSim Simulation	81
6.1.6 FlexSim Software Anwendung	83
6.2 Entwicklung der FlexSim Simulation einer Tablettenproduktion.....	85
6.2.1 Ausgangssubstanzen der Tablettenproduktion	86
6.3 Prozessbeschreibung.....	90
6.3.1 Wiegen	92
6.3.2 Fraktionieren	93
6.3.3 Tablettieren	95
6.3.4 Gesamtprozess	97
6.3.5 Input- und Output-Daten des Simulationsmodells	101
6.4 Analyse	102
6.5 Diskussion.....	106
6.6 Fazit	108
Teil C.....	109
7. Entwicklung eines Simulationsmodells für das LCM von Arzneimitteln	109

7.1 Einleitung.....	109
7.1.1 Simulationsmodelle in Entwicklung, Produktion und Vertrieb von Arzneimitteln	110
7.1.2 Abgrenzung zu anderen Arbeiten	114
7.2 Methoden.....	118
7.2.1 Entwicklung des Simulationsmodells	118
7.2.2 Systematische Grundstruktur für das Design des Simulationsmodells.....	119
7.2.3 Entwicklung der Struktur.....	120
7.2.4 Verfahrensflißbild-Simulationsmodelle.....	122
7.2.5 LCM im Verfahrensflißbild Simulationsmodell.....	123
7.3 Simulationsmodell für das LCM von Arzneimitteln.....	124
7.3.1 Datenerhebung	125
7.3.2 Modellpräsentation.....	126
7.3.3 Modellbeschreibung	131
7.3.4 Diskussion des Simulationsmodells.....	138
7.3.5 Anwendungsbeispiel	140
Teil D.....	146
8. Diskussion und Schlussfolgerung	146
8.1 Zusammenfassung.....	146
8.2 Einordnung der gewonnenen Erkenntnisse	149
8.3 Limitationen der Forschungsansätze	152
8.4 Schlussfolgerung.....	153
8.4.1 Anwendung des Life-Cycle-Management von Arzneimitteln in der Praxis.....	155
8.5 Gemeinschaftliche Plattformen als zukünftiges Element für Pharmaunternehmen..	157
8.6 Life-Cycle-Management von Arzneimitteln im Wandel	160
8.7 Diskussion des Begriffes <i>Life-Time-Management</i> von Arzneimitteln	161
8.8 Definition: Life-Time-Management von Arzneimitteln	165
8.9 Ausblick und zukünftige Forschungsansätze.....	165
Literaturverzeichnis.....	169
Abkürzungsverzeichnis.....	179
Abbildungsverzeichnis.....	181
Tabellenverzeichnis.....	183
Fragebogen.....	184
Danksagung.....	192

Schriftliche Erklärung	194
Publikationen	195

Zusammenfassung

Das Life-Cycle-Management (LCM) ist in vielen industriellen Bereichen schon lange ein gängiges Verfahren zur Planung, Überwachung und Optimierung der Herstellung und des Vertriebs von Produkten. Betrachtungen z.B. der Automobilindustrie, der Stahlindustrie oder der Kunststoffindustrie zeigen gut durchdachte, verknüpft geplante und schlanke Produktionsabläufe, die in den meisten Fällen im Voraus simuliert und dadurch optimiert wurden. Im Rahmen der ersten Kapitel wird der Begriff des LCM auf das Produkt Arzneimittel angewendet und untersucht, welches Potential die Anwendung der Prinzipien des LCM für die Pharmaindustrie bietet. Die dabei aufgeworfenen Fragestellungen wurden anschließend in einer Studie innerhalb der Pharmaindustrie bearbeitet. Der zweite Hauptteil widmet sich den Anwendungen von Simulationen in der Pharmaindustrie und der Entwicklung von zwei Simulationsmodellen. Das erste Modell basiert auf Excel und berechnet die Kostenentwicklung im Life-Cycle von Arzneimitteln. Dabei wurden die Kostenentwicklungen von klassischem und modularem Scale-Up verglichen und deren Vor- und Nachteile diskutiert. Das zweite Simulationsmodell wurde unter Anwendung der Simulationssoftware FlexSim entwickelt und behandelt die Produktionsprozesse einer Tablettenherstellung von der Einwaage der Rohstoffe bis zur Verpackung der fertigen Tabletten. Das Modell zeigt erstmals alle Prozessschritte der Tablettenherstellung in einer einzigen Simulationskette. Im dritten Abschnitt wurde ein Simulationsmodell des gesamten Life-Cycle-Managements von Arzneimitteln aufgestellt und diskutiert. Von Forschung und Entwicklung über Produktion und Zulassung, bis hin zu Vertrieb und Patentauslauf werden alle Ereignisse im LCM von Arzneimitteln in Zusammenhang gebracht. Der vierte Abschnitt fasst die Ergebnisse zusammen und bringt die verschiedenen Untersuchungen in Zusammenhang. Mit den Schlussfolgerungen daraus werden der neue Fachbegriff „Life-Time-Management von Arzneimitteln“ und dessen Definition beschrieben.

Abstract

The Life-Cycle Management (LCM) model is used in a number of industrial areas and has long been a common method for planning, monitoring and optimization of production and distribution of products. Implementation of this model, for example in the automotive, steel and plastic industry, shows that a well-designed, planned and linked lean manufacturing process can be achieved. In many cases, advanced simulations were carried out to analyse and predict future performances.

In the first chapter, the potential of applying the principles of LCM in the context of drug production in the pharmaceutical industry is studied. Further, the raised queries are then processed in a study to examine the current status of LCM within German pharmaceutical companies. The second chapter is focused on the applications of simulations in the pharmaceutical industry and the development of two simulation models. The first model is based on Excel and calculates the cost of developing the life cycle of medicines. The cost trends of classic and modular scale-up are compared and their respective advantages and disadvantages discussed. The second simulation model was developed using the simulation software FlexSim and addresses all the steps of a tablet production in a single simulation chain, from the initial weighing of raw materials to the packaging of the finished tablets. In the third chapter, a simulation model of the entire LCM of medicines is presented and discussed. From research and development, production and approval, to sales and patent issues, all events in the LCM of drugs are brought into connection. The fourth chapter summarizes the results and analyses the various dependencies. Under conclusions, the new technical term "Life-Time-Management of Drugs" and its definition is described.

Teil A

1. Einleitung

1.1 Relevanz des Themas

Da die pharmazeutische Industrie durch auslaufende Patente, Reformen im Gesundheitswesen und höhere Kosten für Neuzulassungen zunehmend unter finanziellen Druck gerät, ist die Optimierung bestehender Produktionen im Rahmen qualitätsgesicherter Maßnahmen und die Simulation von aktuellen und geplanten Lebenszyklen von Medikamenten eine notwendige Voraussetzung, um die Kosten in der Arzneimittelversorgung tragbar zu halten und Innovationen in der Therapie von Krankheiten weiterhin zu finanzieren und damit zu ermöglichen. Zudem stellen die rasante Globalisierung der Märkte und die zunehmende Konkurrenz aus Niedriglohnländern eine enorme Herausforderung für die europäische Industrie dar. Unternehmen sind gezwungen, ihre Produkte schneller und effizienter als bisher zu entwickeln, um auch weiterhin mit Hilfe innovativer und qualitativ hochwertiger Produkte und Dienstleistungen am Markt zu bestehen. Die Entwicklung einer integrierten Forschungs-, Entwicklungs- und Produkt-Lebenszyklus-Strategie ist daher von entscheidender Bedeutung, um Innovationsprozesse signifikant zu optimieren und gleichzeitig eine höhere Prozess- und Produktqualität zu erreichen (Accenture 2010).

1.2 Gegenstand der Dissertation

Obwohl die pharmazeutische Technologie ein Kernfach des Studiengangs Pharmazie an deutschen Universitäten ist, existiert eine unvermeidbare Diskrepanz zwischen den Inhalten der Lehre und Forschung an den Universitäten zu den operativen Anforderungen und Fragestellungen der modernen Herstellung von Arzneimitteln in der Pharmaindustrie. Viele aktuelle Themen der pharmazeutischen Technologie werden in den Pharmaunternehmen mangels Pharmazeuten von Wirtschaftswissenschaftlern und Ingenieuren bearbeitet. Das liegt zum Einen an der in Deutschland vergleichsweise geringen Verbindung zwischen Unternehmen und Hochschulen, zum Anderen an der Überfrachtung des Pharmaziestudiums mit veralteten Studieninhalten durch die Approbationsordnung, welche trotz mehrfacher Änderungen innerhalb der letzten Jahre, nicht zeitgemäß ist (Gaudich 1989).

Das Life-Cycle-Management (LCM) von Arzneimitteln (AM) als Forschungsfeld der Pharmazeutischen Technologie zu etablieren, ist eine der grundlegenden Motivationen dieser Arbeit. Im Zuge der Reform des Faches klinische Pharmazie an den deutschen Universitäten wurde das Forschungsfeld der Pharmakoökonomie etabliert, welches klinische Daten mit ökonomischen Überlegungen kombiniert. Teilweise wurden in dieser Arbeit analog pharmazeutisch-technologische Betrachtungen in ökonomische Berechnungen integriert.

Der Titel „Entwicklung eines Simulationsmodells für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln“ impliziert die Suche nach einem Modell, mit dem das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln simuliert werden kann. Im Zuge der Forschungsarbeit sind zum Einen verschiedene Modelle und Simulationsmethoden untersucht worden, zum Anderen wurde die Situation und Bedeutung des Life-Cycle-Managements von Arzneimitteln in Deutschland analysiert.

Alle Analysen und Ergebnisse im Verlauf der Untersuchungen sind in die Entwicklung eines Simulationsmodells eingeflossen, welches in unterschiedlichen Bereichen der Pharmaindustrie Anwendung finden kann und durch Beherrschung der Komplexität und Förderung von Integration der Unternehmensabteilungen, die Beschleunigung von Forschung, Entwicklung, Produktion und Markteintritt von Arzneimitteln, bei gleichzeitiger Kostensenkung unterstützt.

1.3 Methoden

Die Erarbeitung dieser Doktorarbeit basiert auf mehreren strategischen Ansätzen und Methoden wie umfassender Rechercharbeit, Fallstudienanalyse, qualitative Untersuchungen durch Experteninterviews, Computersimulationen und empirischer Befragung. Eine umfassende und systematische Literaturrecherche der relevanten Literatur in Bezug auf die Themen „Life-Cycle-Management“, „Simulation“ und „Modellentwicklung“ unter Verwendung der Datenbanken der Johannes Gutenberg Universitätsbibliothek Mainz, sowie die Identifizierung, Analyse und Diskussion von relevanten und aktuellen Fallstudien trugen zur Formulierung des Simulationsmodells bei. Fallstudienanalysen, basierend auf Firmendaten verschiedener Unternehmen, wurden für die Identifizierung der praxisrelevanten Probleme innerhalb der deutschen Pharmaindustrie, hinsichtlich der Lösung durch Anwendung von Simulationsmodellen

durchgeführt. Die Daten wurden aus unterschiedlichen Quellen gewonnen (Firmenbesuche, Interviews, Dossiers, Studien, Publikationen etc.) und retrospektiv, sowie anwendungsbezogen analysiert.

Ein qualitativer Fragebogen zusammengesetzt aus 28 Fragen zum Thema LCM von Arzneimitteln im Kontext der Steuerung von Prozessen innerhalb der Unternehmen wurde als primäres Forschungsinstrument entwickelt, um die postulierten Zusammenhänge der Prozesse im LCM von Arzneimitteln zu diskutieren. Für diese Evaluation wurden das Format von Selektivfragen, Multiple-Choice-Fragen sowie offene Fragentypen verwendet. Das Formular wurde in deutscher Sprache erstellt und ist vollständig dem Anhang beigelegt. Die teilnehmenden Experten stammen aus großen und mittelständischen Pharmaunternehmen und setzen sich aus Pharmazeuten der Unternehmensabteilungen zusammen, die für das LCM von Arzneimitteln verantwortlich sind. Die anschließende Analyse der Daten aus den Fragebögen basiert auf der deskriptiven Statistik. Eine detaillierte Beschreibung der qualitativen Umfrage findet sich in Kapitel drei. Darüber hinaus wurden ausgewählte nationale Expertenzur Einschätzung der Validität, Qualität und Vollständigkeit des Simulationsmodells befragt. Da die Untersuchung der Prozesse im LCM von Arzneimitteln nur in Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie möglich ist, basieren einige Schlussfolgerungen auf der qualitativen Analyse von protokollierten Interviews mit verschiedenen Experten aus pharmazeutischen Betrieben. Das resultierende Simulationsmodell wurde durch die Experten analysiert und verifiziert. Um eine umfassende Prüfung der verschiedenen Prozesse zu gewinnen, wurden Experten aus großen und mittelständischen Unternehmen sowie aus der zuständigen Behörde einbezogen.

2. Theoretischer Hintergrund

Die Ausführungen in dieser Arbeit beziehen sich nicht auf Generika (sog. Nachahmerprodukte, die ein zugelassenes Arzneimittel nach Patentablauf kopieren und somit Entwicklungskosten sparen), sondern auf Arzneimittel, die mit Hilfe von Forschungseinrichtungen entwickelt wurden und mit Patenten geschützt sind (innovative Arzneimittel).

2.1 Definition Life-Cycle-Management von Arzneimitteln

LCM von Medikamenten betrachtet den gesamten Lebenszyklus von der Idee und der Erforschung eines Medikamentes über klinische Studien, Produktionsaufbau und Markteintritt bis zum Ende der Produktion und der Rücknahme vom Markt. Diese Lebenszyklen können sich von Fall zu Fall stark unterscheiden, jedoch zeigen alle Arzneimittel Grundzüge, die ihnen gemeinsam sind.

2.2 Produktlebenszyklus von Arzneimitteln

Die Entstehung von Arzneimitteln beginnt mit der Entdeckung eines Wirkprinzips. Dieses wird mit der Entwicklung von chemischen oder biologischen Wirkstoffen erforscht und überprüft. Solche Wirkstoffe werden in einem systematischen, mehrstufigen und iterativen Prozess als Leitstrukturen identifiziert und dann zu Wirkstoff-Kandidaten weiterentwickelt und optimiert (Böhm et al. 1996).

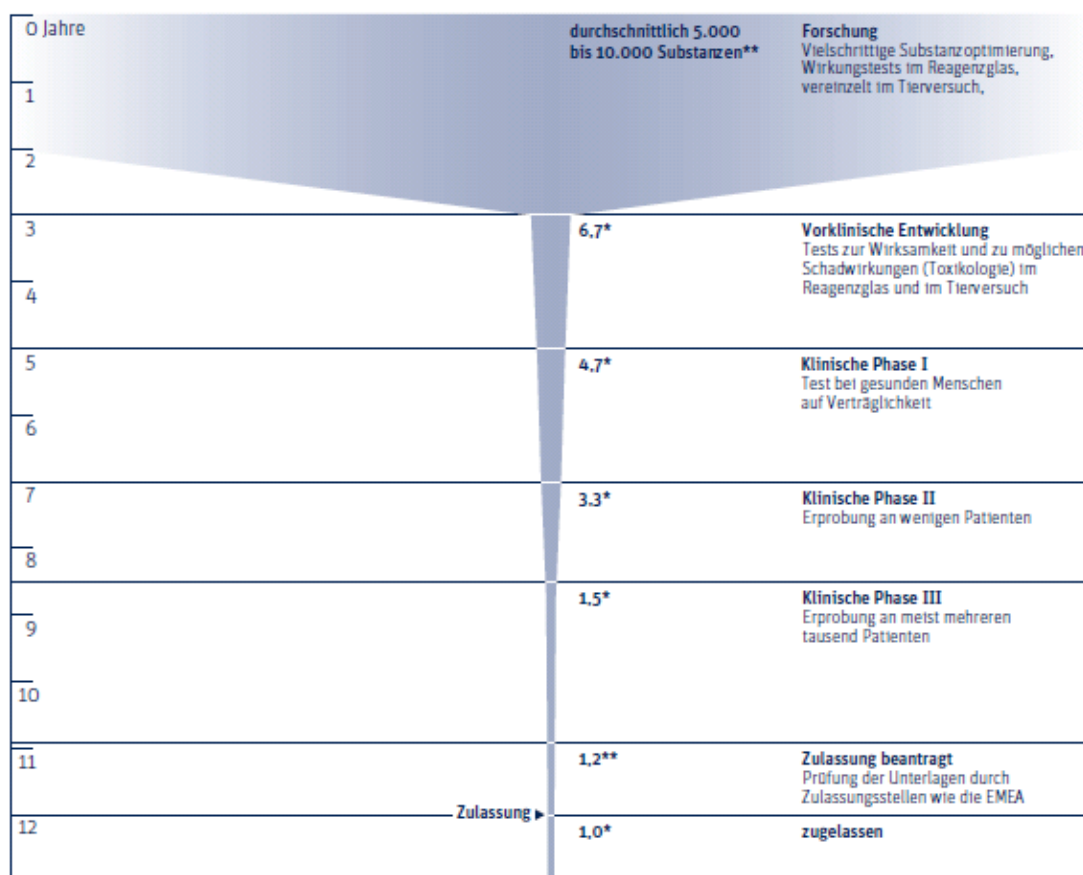


Abbildung 1: Menge potenzieller Substanzen in der Entwicklung

* nach J. Di Masi et al., *Journal of Health Economics* 22 (2003), 151-185

** Schätzung des vfa, Bildquelle: vfa, forschung für das leben, Ausgabe 2009

Aus bis zu zehntausend verschiedenen Molekülen werden die fünf bis zehn vielversprechendsten ausgewählt und weiter verfolgt. Sie werden verschiedenen in vitro Tests unterzogen, um die Toxizität und pharmakologischen Eigenschaften zu prüfen.

Maximal fünf Kandidaten (Lead-Strukturen) werden auf Basis der Ergebnisse ausgewählt und in der präklinischen Phase an Tieren in vivo getestet (mit Froscheiern wird z. B. die Zellpenetration, mit Mäusen, Ratten, Hunden und Primaten die Toxizität, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und die klinische Wirkung getestet). Zu diesem Zeitpunkt kann zur Optimierung der Entwicklungsdauer schon die Formulierung für die erste klinische Phase entworfen werden. Nach Meinung von Leuenberger (Swiss Pharma 2010) sollte diese Formulierung dem „Right First Time“ Prinzip folgend auch schon die endgültige Formulierung darstellen. Fraglich dabei ist nur, ob das ein Problem für die Verblindung und Randomisierung in den späteren klinischen Phasen darstellt und wie sich der Upscaling-Prozess (Erweiterung der Produktionskapazitäten) gestaltet.

Aus den präklinisch getesteten Substanzen erreichen 1-3 die klinische Phase I, in denen an wenigen (10-50), gesunden, meist männlichen Probanden, alle relevanten klinischen Daten erfasst werden. Hierauf stützen sich dann die Entscheidungen über die weitere Entwicklung des vielversprechendsten Kandidaten.

Die klinische Phase II wird mit der Substanz eingeleitet, für die nun auch parallel erste Zulassungsunterlagen erstellt werden und für die eine marktgerechte Produktion geplant und simuliert werden kann. Anhand von Studien mit ca. 100-500 Patienten mit der Zielerkrankung wird das Wirkprinzip validiert und die therapeutische Dosis ermittelt.

In der klinischen Phase III wird der zukünftige Wirkstoff ausführlichen Studien unterzogen, welche die entscheidenden Ergebnisse für die Zulassung ergeben. Es werden internationale, multizentrische, mehrarmige, Placebo kontrollierte und randomisierte Studien mit mehreren tausend Patienten und Probanden als der Goldstandart angesehen. Sie sind von den klinischen Prüfungen mit Abstand die teuersten. Trotzdem erfüllen auch in diesen Phasen noch einige Wirkstoffe die Kriterien nicht und müssen in der Entwicklung gestoppt werden.

Mit der Zulassung endet der erste Abschnitt des Produktlebenszyklus von Arzneimitteln. Beginnend mit der Markteinführung durchläuft ein Arzneimittel näherungsweise die gleichen Stadien wie andere Produkte (Kotler 2007):

- Markteinführung: Das Produkt wird im Markt eingeführt und hat zunächst mit Kaufwiderständen zu rechnen. Es ist neu, daher im Markt noch nicht etabliert und muss somit erst einmal die erste Hürde nehmen: Bekanntheit im Markt erlangen.
- Wachstumsphase (schnell): Die Wachstumsphase beginnt, wenn es dem Unternehmen gelingt den Absatz zu steigern und die anfänglichen Marktwiderstände zu überwinden. Kunden, denen das Produkt gefällt, werden es weiter verwenden und neue Kunden kommen hinzu. Hier wird jetzt die Gewinnzone erreicht.
- Wachstumsphase (verlangsamt), Reifephase: In der Reifephase bleibt der Markt stabil. Dennoch gibt es aufgrund eines verlangsamten Wachstums weniger Neukunden.
- Marktsättigung: In dieser Phase ist das Marktpotenzial weitestgehend ausgeschöpft. Es werden neue verbesserte Konkurrenzprodukte auf den Markt gebracht, an die Marktanteile verloren gehen. Dadurch steigen die Kosten für die Produktion und die Gewinne fangen an zu sinken.
- Degenerationsphase (Zerfallsphase): Hier werden neue überlegene Produkte auf den Markt gebracht, welche das Produkt vom Markt drängen. In dieser Phase sinken die Gewinne drastisch (Schöffski 2008).

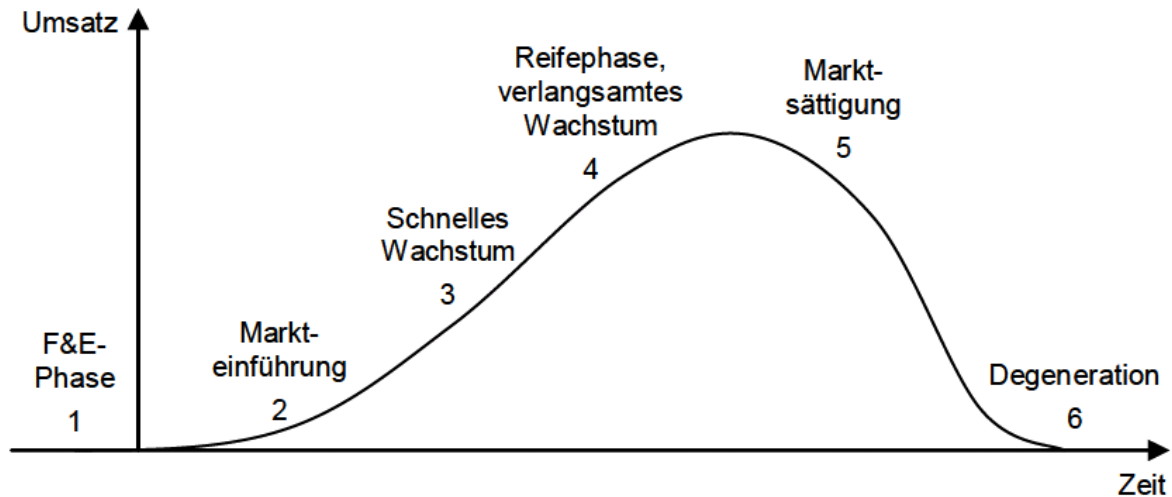


Abbildung 2: Produktlebenszyklus

Bildquelle: Pharmabetriebslehre, 2. Auflage 2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S. 201

Es folgen nicht alle Arzneimittel zwangsläufig der in dieser Abbildung dargestellten Grundform des Produktlebenszyklus. Einige Produkte werden eingeführt und verschwinden wieder, ohne alle Stadien zu durchlaufen. Andere Produkte verbleiben sehr lange Zeit im Reifestadium. Wieder andere Produkte, die bereits in die Phase des Absatzrückgangs eingetreten sind, können durch Veränderungen im Marketing in eine erneute Wachstumsphase gebracht werden. Im Vergleich zu Produkten aus anderen Märkten ist der Produktlebenszyklus von Arzneimitteln zudem relativ kurz (Schöffski 2008). Dies begründet sich in dem meist kurzen Alleinvermarktungszeitraum der bewirkt, dass die Degenerationsphase mit der Einführung von Generika nach Ablauf des Patentschutzes stark beschleunigt wird.

2.3 Kosten der Arzneimittel Entwicklung

In einer Umfassenden Studie (DiMasi et al. 2003) wurden die durchschnittlichen Barausgaben (*out-of-pocket*) für ein neu entwickeltes Arzneimittel in den verschiedenen Entwicklungsstufen im Jahr 2000 identifiziert:

Präklinische Entwicklung:	121 Mio. US-Dollar
Phase-I-Studien:	15,2 Mio. US-Dollar
Phase-II-Studien:	23,5 Mio. US-Dollar
Phase-III-Studien:	86,3 Mio. US-Dollar
Tierexperimente:	5,2 Mio. US-Dollar

Die Entwicklung eines neuen innovativen Arzneimittels ist kostenintensiv und dauert etwa 10 bis 12 Jahre. Sie ist für die Unternehmen ein hohes wirtschaftliches Risiko, da nur sehr wenige Substanzen, die in der Forschung getestet werden, auf den Markt kommen. Die am häufigsten zitierte Studie über Arzneimittelentwicklungskosten (DiMasi et al. 2003) hat aus vertraulichen Industrieangaben Kosten von 802 Millionen US-Dollar für die Entwicklung eines neuen, innovativen Arzneimittels ermittelt.

Allerdings bezieht sich diese Angabe auf Vollkosten, unter anderem sind auch die durch die lange Entwicklungszeit hohen Opportunitätskosten enthalten, die 50 Prozent der 800 Millionen US-Dollar ausmachen sowie die erheblichen Kosten für die große Zahl fehlgeschlagener Entwicklungsprojekte. Dennoch lässt sich feststellen, dass die Kosten, um ein potentiell Medikament bis zum Ende einer Phase III Studie zu bringen, in den Jahren zwischen 1991 und 2001 um etwa das 2,5-fache gestiegen sind (DiMasi et al. 1991).

Vollkosten ist ein betriebswirtschaftlicher Begriff aus dem Gebiet der Kostenrechnung. Die Vollkosten setzen sich aus den Gemeinkosten (nicht direkt zuordenbar) und den Einzelkosten (direkt auf Kostenträger umgewälzt) zusammen. In der Vollkostenrechnung werden alle Kosten über die Kostenartenrechnung durch die Kostenstellenrechnung schließlich auf den Kostenträger verrechnet. Die Vollkostenrechnung ist sinnvoll, da Informations- und Anreizprobleme langfristig zu falschen Investitionsentscheidungen führen können, wenn nicht alle Kosten einer Entscheidung (fixe und variable Kosten) in Betracht gezogen werden. Ein Problem ist die Proportionalisierung der Fixkosten, wodurch die Zurechnung sehr ungenau wird. Das Gegenstück bilden die Teilkosten (Gabler Wirtschafts-Lexikon 2014).

Opportunitätskosten (selten auch Alternativkosten, Verzichtskosten oder Schattenpreis) sind entgangene Erlöse (allgemeiner: entgangener Nutzen), die dadurch entstehen, dass vorhandene Möglichkeiten (Opportunitäten) zur Nutzung von Ressourcen nicht wahrgenommen werden. Umgangssprachlich kann man auch von Kosten der Reue oder Kosten entgangener Gewinne sprechen. Opportunitätskosten sind somit keine Kosten im Sinne der Kosten- und Leistungsrechnung, sondern ein ökonomisches Konzept zur Quantifizierung entgangener Alternativen. Den Gegensatz zu Opportunitätskosten als entgangene Erlöse bilden die nicht zusätzlich entstehenden

(Mehr-)Kosten, die auch als Opportunitätserlös bezeichnet werden (Gabler Wirtschafts-Lexikon 2014).

Eine 2006 veröffentlichte Untersuchung von Adams und van Brantner (Adams und van Brantner 2006) unterzog die oben zitierte Studie von DiMasi und Kollegen einer kritischen Prüfung: anstatt der dort ermittelten Entwicklungskosten von 802 Millionen US-Dollar schätzten diese Autoren die Kosten auf 500 Millionen bis 2 Milliarden US-Dollar, in Abhängigkeit von der angestrebten Therapie und des entwickelnden Pharmaunternehmens.

Entsprechend dieser möglichen Kostenentwicklung ist die Abbruchrate der Entwicklungen bis zu den Phase II Studien relativ hoch, da ca. 20 Prozent der Entwicklungskosten (Schöffski 2008), und damit der größte isolierbare Posten, in die Phase III Studien investiert werden müssen:

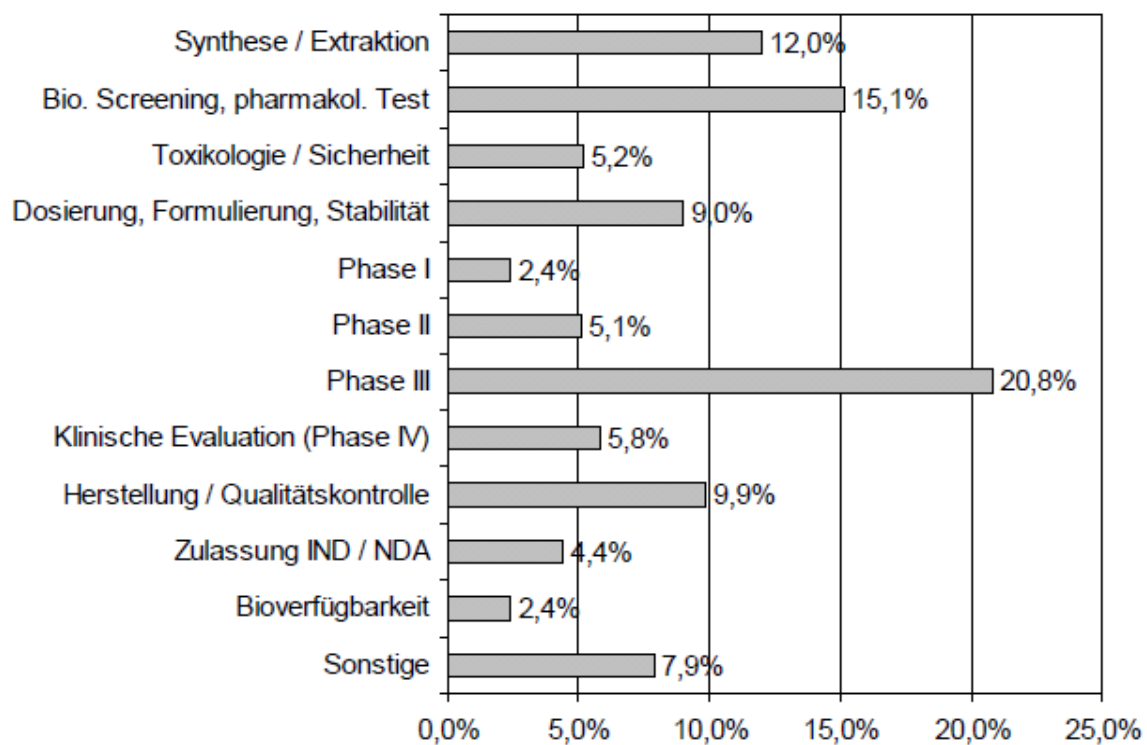


Abbildung 3: Entwicklungskosten nach Entwicklungsphasen

Bildquelle: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2001a), S. 26.

Auf die Gesamtheit aller präklinischen Arbeiten entfallen mehr als 40 Prozent der Forschungs- und Entwicklungskosten, wobei dies unter anderem durch die große

Anzahl von Ansätzen in frühen Phasen der Entwicklung bedingt ist (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) 2001).

Nach Buchanan (Buchanan 2002) werden von allen Stoffen, die die präklinische Phase erreichen noch 60 Prozent gestoppt und von den wenigen, die es bis zur Phase II der klinischen Entwicklung bringen, noch ca. 50 Prozent, was sich neben den Ergebnissen aus den vorhergehenden Phasen auch durch die Risikoabwägungen und die hohen Investitionen in Phase III ergibt.

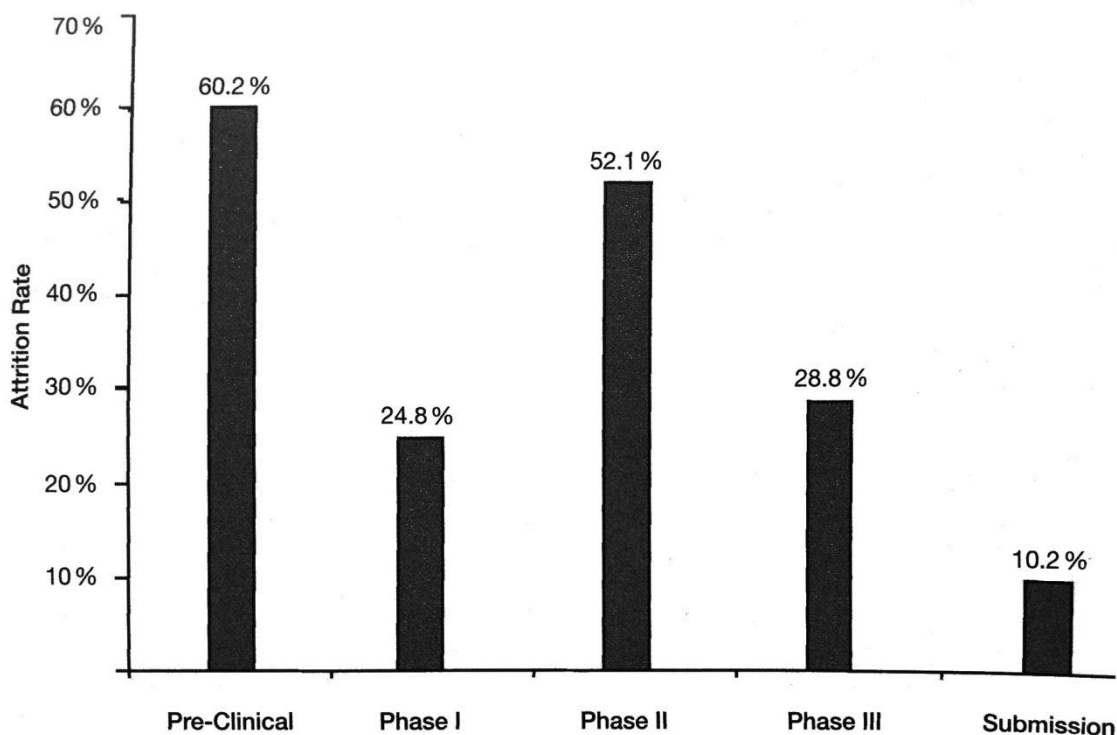


Abbildung 4: Abbruchzahlen pro Entwicklungsphase

Bildquelle: Operational Excellence, S. 20, ECV Aulendorf 2006

Diese Abbruchraten sind jeweils in Prozent pro 100 % potentielle Wirkstoffe angegeben, die in die jeweilige Phase eintreten. Zum Beispiel wird nach der Einreichung zur Zulassung gerade noch eine von zehn Entwicklungen abgebrochen (Bastoen 2006).

Wenn nur eine von mehreren tausend Substanzen über einen Zeitraum von 10-14 Jahren Entwicklungszeit erfolgreich zugelassen wird, ist leicht verständlich, dass die gesamten Aufwendungen für eine erfolgreiche Zulassung sehr hoch sind. So geht man zurzeit davon aus, dass die gesamten Entwicklungskosten bis zur Zulassung eines

Arzneimittels inzwischen weit mehr als 1 Mrd. US-Dollar betragen (DiMasi und Grabowski 2007). Dies schließt, wie bereits erwähnt, die zahlreichen Fehlversuche genauso wie die Kapitalkosten über den gesamten Entwicklungszeitraum ein.

Das einfache Rechenbeispiel von den Forbes Autoren Matthew Harper und Scott DeCarlo ergibt noch dramatischere Zahlen. Sie kombinierten die Innovationen der großen Pharmafirmen, basierend auf den Zahlen des InnoThink Center For Research In Biomedical Innovation, mit der Zahl der Millionen US-Dollar, die in der gleichen Zeit für Forschung und Entwicklung ausgegeben wurden (Matthew Herper 2012).

Firma	Zugelassene Arzneimittel	F&E Ausgaben pro Arzneimittel (\$Mil.)	Gesamte F&E Ausgaben 1997-2011 (\$Mil.)
AstraZeneca	5	11,790.93	58,955
GlaxoSmithKline	10	8,170.81	81,708
Sanofi	8	7,909.26	63,274
Roche Holding AG	11	7,803.77	85,841
Pfizer Inc.	14	7,727.03	108,178
Johnson & Johnson	15	5,885.65	88,285
Eli Lilly & Co.	11	4,577.04	50,347
Abbott Laboratories	8	4,496.21	35,970
Merck & Co Inc.	16	4,209.99	67,360
Bristol-Myers Squibb Co.	11	4,152.26	45,675
Novartis AG	21	3,983.13	83,646
Amgen Inc.	9	3,692.14	33,229

Quelle: Thomson Reuters Fundamentals via FactSet Research Systems

Im Zeitraum der letzten 15 Jahre (1997-2011) ergibt die Berechnung der Entwicklungskosten ein Minimum von 3,7 Milliarden und ein Maximum von 11 Milliarden pro Arzneimittel.

2.4 Darstellungen des Produktlebenszyklus

Wenn Ertrag, Aufwand und Zeit in einer Graphik aufgetragen werden, ergibt sich folgendes Bild zum Produktlebenszyklus von Arzneimitteln:

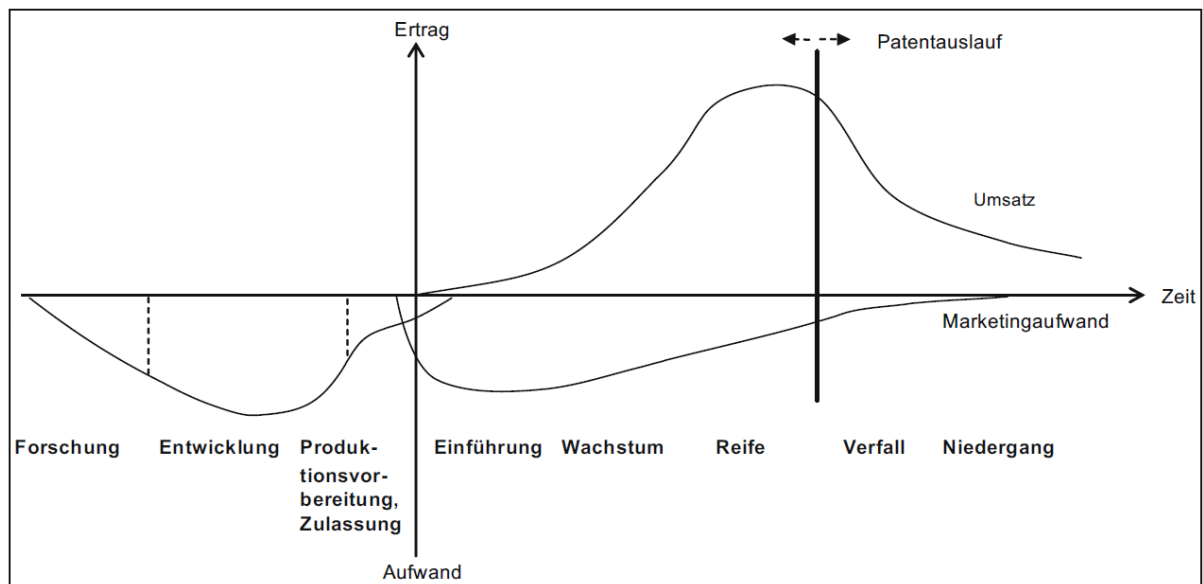


Abbildung 5: Produktlebenszyklus von Arzneimitteln

Bildquelle: Christina Raasch, Der Patentauslauf von Pharmazeutika als Herausforderung beim Management des Produktlebenszyklus, Gabler Verlag | Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH 2010

Zu Beginn steigt der Aufwand mit der Zeit vor allem durch Forschungs- und Entwicklungsaufwand, aber auch mit der Einführung des Arzneimittels in den Markt muss ein großer Marketingaufwand betrieben werden. Der Umsatz steigt mit dem Bekanntheitsgrad und erreicht in der Reifephase kurz vor dem Patentauslauf ein profitables Plateau.

Entsprechend kann bei Einbeziehung von Kosten und Umsatz eine theoretische Gewinnkurve ermittelt werden:

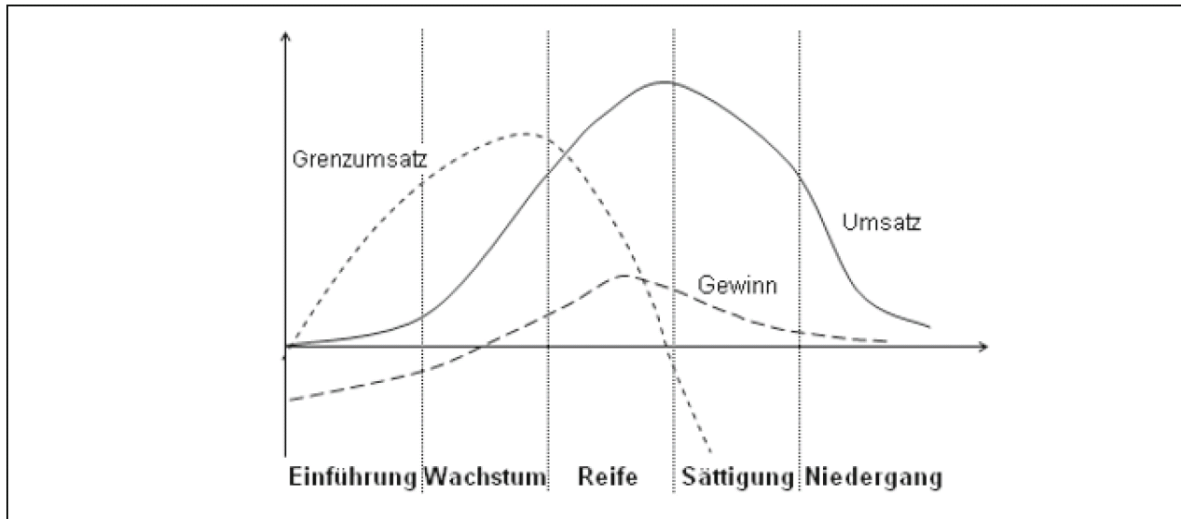


Abbildung 6: Grenzumsatz

Bildquelle: Christina Raasch, Der Patentauslauf von Pharmazeutika als Herausforderung beim Management des Produktlebenszyklus, Gabler Verlag | Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH 2010

Der Umsatzverlauf folgt etwa einer Glockenkurve, der Grenzumsatz stellt dazu die erste Ableitung der Umsatzfunktion nach der Anzahl verkaufter Einheiten dar. Der größte Umsatzzuwachs wird angezeigt durch das Maximum des Grenzumsatzes, welches in der Wachstumsphase erreicht wird. In dieser Phase fällt auch erstmals ein positiver Gewinn an, da die Einführungsphase von hohen Kosten begleitet wird. In der Sättigungs- und der Degenerationsphase sinken der Umsatz und damit auch der Gewinn.

Trotz der großen Beliebtheit des Produktlebenszyklus-Konzepts wird in der Literatur vielfach Kritik geäußert, bspw. dahingehend, das Konzept habe im Wesentlichen deskriptive Relevanz, lasse aber keine normativen Schlüsse von hinreichender Allgemeingültigkeit zu (Gardner 1987). Auch zeigen empirische Arbeiten, dass eine Verallgemeinerung des Verlaufs sowie eine kennzahlenbasierte Abgrenzung der Phasen nur begrenzt möglich sind (Bauer und Fischer 2000).

2.5 Preisbildungen von Arzneimitteln in Deutschland

Neue gesetzliche Vorgaben verändern regelmäßig das regulatorische Umfeld im deutschen Arzneimittelmarkt. Die neuen oder veränderten Rahmenbedingungen müssen vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Festlegung von zukünftigen Strategien für die Weiterentwicklung ihrer Arzneimittel berücksichtigt werden. Hinzu kommt, dass durch stärkeren generischen Wettbewerb und Wettbewerb innerhalb der

Wirkstoffklassen (sogenannte Me-too-Präparate) Pharmaunternehmen mehr und mehr gezwungen sind, den Lebenszyklus eines Medikaments bereits vor der ersten Markteinführung auf die Weiterentwicklung des Arzneimittels hin zu planen, um die Möglichkeit zum Erhalt und der Verbesserung der Rendite zu gewährleisten. Während in der Vergangenheit viele forschende Pharmaunternehmen nahezu ausschließlich die Zeit des Patent- und Unterlagenschutzes zur Erlangung einer nennenswerten Rendite genutzt haben, ging das Geschäft mit Ablauf der gesetzlichen Schutzfristen an generische Unternehmen, welche die ursprünglich geschützten Wirkstoffe kopieren und zu einem wesentlich niedrigeren Preis anbieten konnten. Der Markt für den Originalhersteller brach zu diesem Zeitpunkt in Folge des Preiskampfes nahezu völlig ein.

Aufgrund des wegbrechenden Umsatzes für ihre aus den Schutzfristen herauslaufenden Arzneimittel, haben innovative Pharmaunternehmen daher die Erforschung neuer Wirkstoffe intensiviert, durch deren Vermarktung während der Schutzfristen sie die fehlenden Umsätze auffangen konnten. Dabei ist natürlich auch zu berücksichtigen, dass Originalhersteller vielfach bewusst nicht in die generische Vermarktung ihrer eigenen Produkte investiert haben.

Die dargestellte Entwicklung gefährdete auch den unternehmensinternen „Generationenvertrag“ der Arzneimittel. In der Vergangenheit sorgten die Umsätze, die der Unternehmer mit Arzneimitteln nach Ablauf des Patents und der Schutzfristen noch machen konnte dafür, dass die Preise für Neuentwicklungen niedriger angesetzt werden konnten.

Der Wegfall des Umsatzes mit den älteren Arzneimitteln durch den Verzicht, sich dem generischen Wettbewerb zu stellen und die starke Ausrichtung auf die Erforschung neuer Wirksubstanzen, gefährdete die Mischkalkulation und damit den „Generationenvertrag“ mit der Folge, dass der Preis für Neuentwicklungen ansteigen musste (Matthias Wilken 2005).

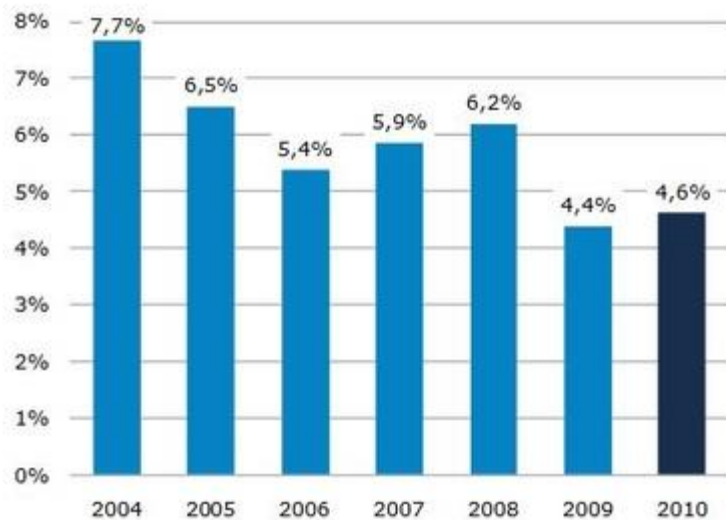


Abbildung 7: Marktanteil in Prozent der in 2004-2010 eingeführten neuen Wirkstoffe

Bildquelle: VfA, Datenquellen: Insight Health, IGES, BMG, GKV-Spitzenverband

Der Marktanteil der Innovationen, die in den letzten fünf Jahren eingeführt wurden, hat im letzten Jahr ebenfalls zugenommen, liegt aber immer noch deutlich unter den Werten früherer Jahre (Verein forschender Arzneimittelhersteller (VfA) März 2011).

Der Ansatz der Erforschung neuer Wirkstoffe stößt allerdings zunehmend an Grenzen. Die Anzahl der für die Originalhersteller wichtigen Neuzulassungen mit neuen Wirkstoffen war vor allem Ende der 1990er Jahre und auch in den ersten Jahren des zweiten Jahrtausends rückläufig. Viele Ansätze, wie z. B. das breite Screening nach neuen Wirksubstanzen, brachten nicht den erhofften Erfolg. Zudem verursachte die Forschung an neuen Substanzen zusätzliche erhebliche Kosten. Es kommt hinzu, dass in allen Industrienationen ein zunehmender Kostendruck im Gesundheitswesen festzustellen ist. Dieser Kostendruck hat in Deutschland zur Folge, dass die Erstattungspolitik der gesetzlichen Krankenversicherung häufigen Veränderungen unterliegt. Vor allem die Bildung von so genannten Jumbogruppen im Rahmen der Festsetzung von Festbeträgen ist ein neues Instrument zur Absenkung der Preise in Indikationen, in denen zur Behandlung von Erkrankungen eine Wirkstoffgruppe eingesetzt wird, in der neben Generika auch patentgeschützte Arzneimittel vertreten sind (Matthias Wilken 2005).

Durch die Festlegung einer gemeinsamen Preisobergrenze für beide Gruppen können die patentgeschützten Arzneimittel auf diese Weise auf ein niedrigeres, sich an den

Generika orientierendes Preisniveau abgesenkt werden. Dies ist eine Neuerung, da bisher Arzneimittel mit Patentschutz zu einem vom pharmazeutischen Unternehmer frei festgelegten Preis zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden konnten.

Mit diesem Mechanismus wird die Problematik der Erwirtschaftung einer ausreichenden Refinanzierung der Entwicklungskosten für die Originalhersteller verstärkt. Eine sichere Rendite bestimmt durch einen frei zu kalkulierenden Preis, der dann auch zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung realisiert werden kann, ist selbst für Arzneimittel, für die die Schutzfristen noch nicht abgelaufen sind und die unter Patentschutz stehen, nicht mehr sicher gegeben. Der Mechanismus der Jumbogruppen behindert die Weiterentwicklung von Arzneistoffen, da eigentlich nur noch für das erste Arzneimittel in einer neuen Wirkstoffgruppe (first in group) ein Preis, der die Entwicklungskosten einspielt, realisiert werden kann. Für Arzneimittel, deren Wirkstoff eine Weiterentwicklung eines Wirkstoffs aus einer schon bekannten Wirkstoffgruppe ist, wobei der Wirkstoff selbst keine neue Wirkstoffgruppe begründet (sog. Me-too-Präparate), ist dies nicht mehr in jedem Fall möglich (Matthias Wilken 2005). Innovative Ansätze, die sich z. B. in einem günstigeren Nebenwirkungsprofil oder größerer therapeutischer Breite äußern können, werden nicht mehr beforscht, die Forschung zur Optimierung von Arzneimitteln stagniert insbesondere zum Nachteil der Patienten.

2.6. Zusammenfassung

Aufgrund der hier vorgestellten Probleme und Möglichkeiten wird es für den pharmazeutischen Unternehmer zunehmend wichtig, den Lebenszyklus eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff bereits vor der ersten Markteinführung und damit in der Zeit der klinischen Studien zu den Phasen II und III zu planen. Hierzu gehört sicherlich auch die Wahl einer adäquaten Zulassungsstrategie, die neben der Dauer des jeweiligen Zulassungsverfahrens auch dessen Unwägbarkeiten berücksichtigt. Eine Rolle wird in diesem Zusammenhang auch spielen, um was für ein Arzneimittel es sich handelt. Life-Cycle-Management ist kein singulärer Ansatz, sondern kann verschiedene Maßnahmen beinhalten, um den Zeitraum mit einem Arzneimittel Renditen zu

erwirtschaften zu verlängern. Hierzu gehören neben produktionstechnischen Aspekten auch patentrechtliche und wirtschaftliche Überlegungen.

3. Qualitative Analyse: Expertenwissen zum LCM von Arzneimitteln in Deutschland

3.1 Einleitung

Wie bereits beschrieben, ist das Life-Cycle-Management in vielen industriellen Bereichen schon lange ein gängiges Verfahren zur Überwachung und Optimierung der Produktion und des Vertriebs von Produkten. LCM von Arzneimitteln betrachtet den gesamten Lebenszyklus von der Idee und der Erforschung eines Medikamentes über klinische Studien, Produktionsaufbau und Markteintritt bis zum Ende der Produktion und der Rücknahme vom Markt.

Der vielfältige Gebrauch des Begriffes LCM von Arzneimitteln in verschiedenen Bereichen der Pharmaunternehmen führte zu der Fragestellung, ob mit Hilfe einer Umfrage unter den Experten der Firmen, mehr Verständnis über die Anwendung in der Pharmabranche zu erlangen ist.

Zusammenfassung der Fragestellungen:

- Wie verändert sich die pharmazeutische Industrie, was treibt diese Veränderungen an?
- Welche Ansätze hat die Pharmaindustrie, Arzneimittel schneller auf den Markt zu bringen?
- In wie weit wird Life-Cycle-Management aktuell verwendet?
- Gibt es empirische Daten die eine Verwendung von LCM für die Beschleunigung der Marktzulassung unterstützen?
- Bringt LCM signifikante Verbesserungen in einem Industriefeld, welches extremen regulatorischen Anforderungen unterliegt?

3.2 Ziele der Umfrage

Im Rahmen der Forschungsarbeit zum Thema LCM von Arzneimitteln am Institut für Pharmazie und Biochemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, wurde eine

Online-Umfrage unter Fachkräften von führenden Pharmaunternehmen im deutschsprachigen Raum durchgeführt. Ziel war es, die Entwicklung eines Simulationsmodells für das LCM von Arzneimitteln mit detailliertem Expertenwissen aus der Pharmaindustrie zu stützen. Das bestehende Modell soll unter Einbeziehung der Umfrageergebnisse erweitert werden. Hierfür wurde versucht, die ablaufenden Prozesse innerhalb der Pharmaunternehmen zu erfassen und beeinflussende Zusammenhänge zu verstehen, um eine realistischere Simulation erstellen zu können. Dafür baten wir Experten aus der pharmazeutischen Industrie um ihre Mithilfe und Beteiligung an dieser Umfrage.

Die Studie untersuchte die Frage, wie Pharmafirmen die unterschiedlichen Prozesse entlang des Lebenszyklus von der frühesten Forschungsstufe über verschiedene Entwicklungs-, Produktions- und Vermarktungsstufen bis hin zu Patentauslaufstrategien überblicken und ob eine integrierende Simulation Vorteile bei verschiedenen Zielwerten wie z. B. Time-to-Market bieten kann. Auch Unternehmen, die einen Teilschritt des Lebenszyklus betreuen, waren Gegenstand der Studie. Da es zur Steuerung der Prozesse innerhalb der Unternehmen eine Vielzahl von Möglichkeiten gibt, war diese Umfrage darauf ausgelegt, die Prioritäten der in der Pharmaindustrie tatsächlich genutzten Kennzahlen festzustellen.

Zusammenfassung der Ziele:

- Den aktuellen Wissensstand der Unternehmen zum Thema LCM von Arzneimitteln zu ermitteln und zu detektieren ob Projekte hinsichtlich LCM innerhalb der Unternehmen laufen oder geplant sind.
- Zu erfahren, wie die Unternehmen den LCM Prozess steuern, welche Kennzahlen dabei verwendet werden und wie Entscheidungen zur Steuerung getroffen werden.
- Die Vernetzung verschiedener, am Lebenszyklus von Arzneimitteln beteiligter Abteilungen innerhalb der Unternehmen festzustellen.
- Die Verbesserung der bestehenden Simulation des LCM von Arzneimitteln durch Details aus der Pharmaindustrie

3.3 Ergebnisse

Zu Beginn der Umfrage war es das Ziel, mehr über die Teilnehmer zu erfahren, da es grundlegend von Vorteil ist zu wissen, aus welchen Bereichen der Unternehmen die Personen bzw. die Antworten kommen, um so Rückschlüsse auf die Qualität der Aussagen ziehen zu können. Zudem waren diese Informationen von Bedeutung, da die Teilnahme freiwillig und anonym war.

Zusammenfassend haben 51 Personen aus 24 verschiedenen, mittelständischen und großen Pharmaunternehmen, Dienstleister und Behörden an der Umfrage teilgenommen. Die Liste der beteiligten Unternehmen wurde um verschiedene Standorte und Mehrfachnennungen bereinigt:

Tabelle 1: Unternehmenskategorien in denen die Teilnehmer Arbeiten

Kategorie	Anzahl
Bundesbehörde	1
Dienstleister	1
Große Pharmaunternehmen	7
Generikahersteller	2
Lohnhersteller	4
Mittelständische Pharmaunternehmen	8
Zulieferer von pharmazeutischen Ausgangsstoffen	1

Positiv zu bemerken, ist die Teilnahme des BfArM als zuständige Behörde an dieser Umfrage, denn das Institut ist maßgeblich an verschiedenen Stellen des Lebenszyklus von Arzneimitteln beteiligt.

Innerhalb des Fragebogens wurden die Teilnehmer zunächst nach den Bereichen gefragt, in denen Sie hauptsächlich arbeiten. Hierfür wurden 26 Beschäftigungsbereiche der pharmazeutischen Industrie vorgegeben. Es ergab sich eine deutliche Häufung innerhalb der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln. Arbeitsbereiche die mit einer Häufigkeit von unter 2% gewählt wurden, sind, um Übersichtlichkeit zu gewährleisten, nicht dargestellt. Die Bereiche sind in Abbildung 8 entlang der Entwicklungsstufen eines Arzneimittels von früh (Entwicklung von Wirkstoffen) nach spät (Patentauslaufstrategien) geordnet.

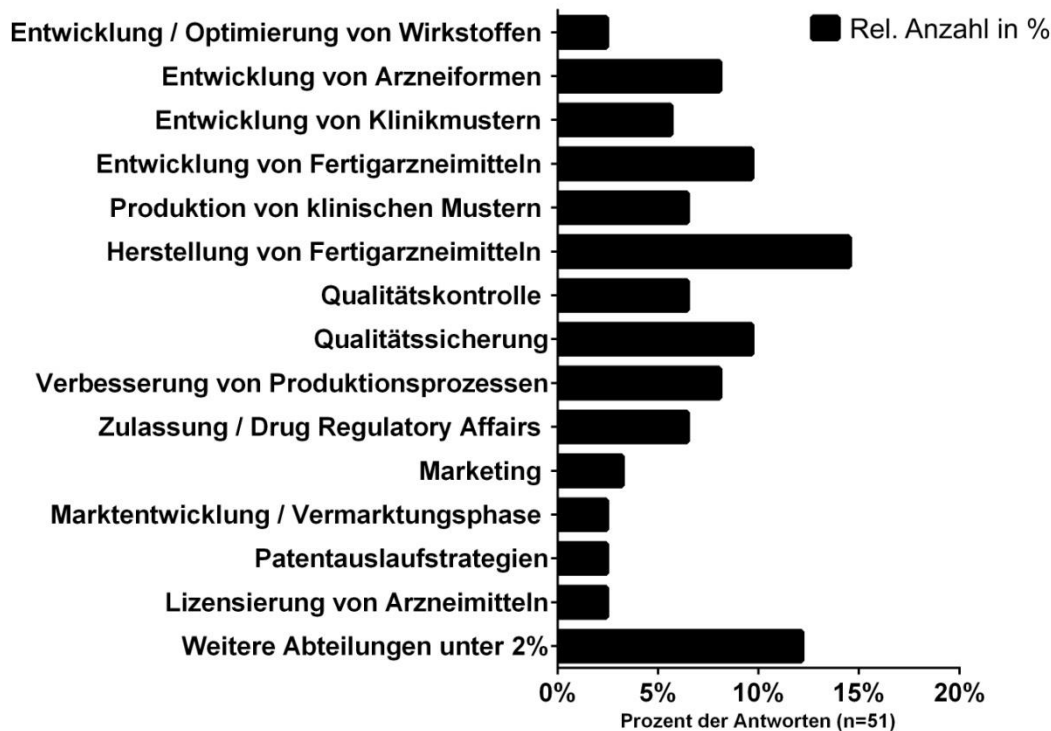


Abbildung 8: Arbeitsbereiche der Teilnehmer

Nennenswerte weitere Abteilungen unter 2%:

- Forschung an Ausgangsstoffen und/oder Wirkstoffen
- Lieferkettenmanagement/Supply-Chain-Management
- Portfolio Management
- Markteintritt/Market Access

Zusammenfassend haben somit hauptsächlich Experten aus den Bereichen Entwicklung, Produktion und Qualität von Arzneimitteln an der Umfrage teilgenommen. Dies ist als gute Ausgangssituation für die Aussagekraft der Antworten zu werten, da sich dieser Expertenkreis täglich mit den adressierten Fragen beschäftigt. Die Teilnehmergruppe war jedoch heterogen genug, um Antworten aus verschiedenen Blickwinkeln und Zeitpunkten entlang des Lebenszyklus von Arzneimitteln zu erhalten, was von Vorteil ist, um ein vollständiges Abbild zu generieren.

3.3.1 Life-Cycle-Management in deutschen Betrieben

Die teilnehmenden Experten wurden befragt, in welcher Art innerhalb der Unternehmen Projekte zum Thema LCM von Arzneimitteln benannt und bearbeitet

werden. Mithilfe dieser Informationen sollte festgestellt werden, ob bei der bisher bestehenden Simulation alle wichtigen Abteilungen, die von Unternehmen eingesetzt werden, berücksichtigt worden sind. Innerhalb der Umfrage wurde zunächst die folgende Grafik gezeigt und erläutert, um den Teilnehmern einen Überblick des Begriffes LCM von Arzneimitteln zu vermitteln:

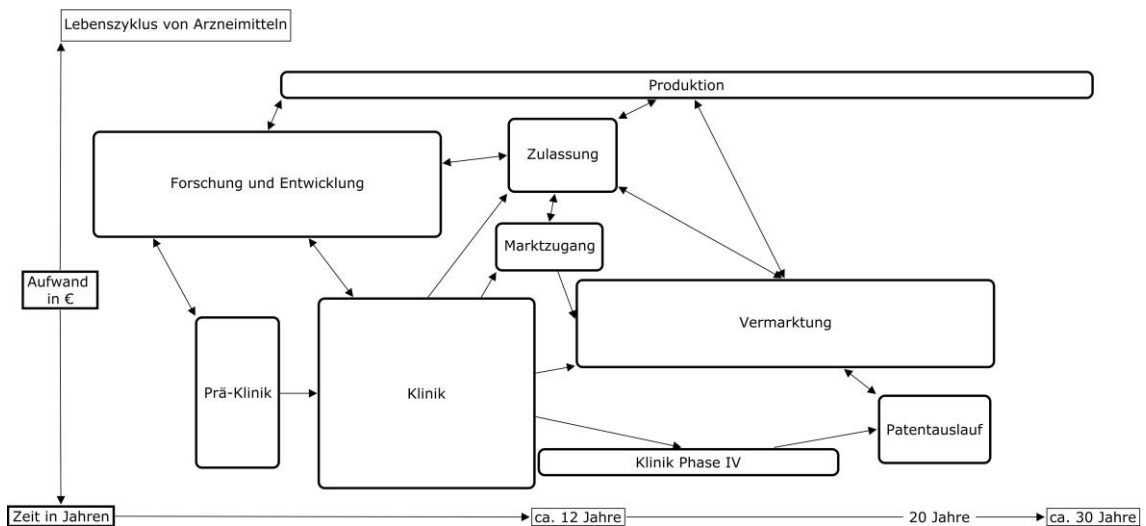


Abbildung 9: Lebenszyklus von Arzneimitteln

Die Abbildung zeigt die Elemente des Life-Cycle-Managements und betrachtet deren Beziehung über die Zeit. Die Phasen im Lebenszyklus eines Arzneimittels beginnen mit der Forschung und Entwicklung, gelangen über klinische Studien und Zulassung zur Produktion und Vermarktung bis zum Patentauslauf und enden bei der Rücknahme des Arzneimittels vom Markt.

Die Teilnehmer wurden innerhalb der Studie nach den Initiativen in ihrer Firma zum LCM von Arzneimitteln befragt. Die Auswertung ergab die folgende Verteilung, welche die weite Verbreitung des Begriffes in der Praxis zeigt.

Wissen Sie von Initiativen in Ihrer Firma zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln?

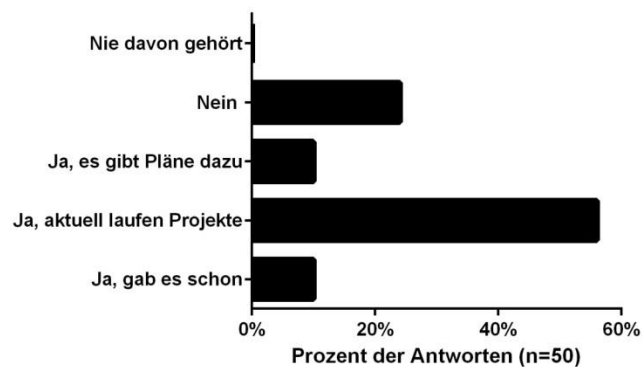


Abbildung 10: LCM Projekte in Pharmaunternehmen

Bemerkenswert ist, dass keiner der Teilnehmer die Option „Nie davon gehört“ gewählt hat. Dies lässt auf eine hohe Relevanz dieses Themas in der Pharmaindustrie schließen. Im weiteren Verlauf wurde die Frage zur freien Texteingabe gestellt:

Wenn ja, wie werden bei Ihnen Projekte zum Thema Life Cycle Management benannt?

Unter den 18 eingegebenen Antworten wurden zu 61% Varianten und Abkürzungen des Begriffes LCM genannt. Davon abweichend wurden folgende Eingaben gemacht:

- Portfolio Entwicklung
- Produkt Maintenance
- Right CMC

(CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls), chemisch-pharmazeutischer Teil der Zulassungsunterlagen)

Zwei Teilnehmer hatten die Möglichkeit der freien Texteingabe genutzt, um den Begriff LCM zu erläutern:

Teilnehmer 1: *"Die oben genannte Definition greift nicht wirklich gut, bzw. ist in unserem Unternehmen anders geführt und gelebt. Oftmals sehe ich "Life Cycle Mgmt." eher als Maßnahme zur „Produktoptimierung“ im Marktumfeld. Ergo heißt es bei uns "Line Extension"."*

Teilnehmer 2: *"Jeder Brand hat einen Brand Life-Cycle-Manager zugeordnet sobald der Launch beginnt, der im Bereich Supply-Chain-Management eingegliedert ist. Vorher ist der Technical Project Manager der Life-Cycle-Manager, zuerst im Bereich Research, dann Development."*

Es zeigte sich, dass der Begriff des LCM innerhalb der Pharmaindustrie zwar weit verbreitet und aktiv verwendet wird, allerdings besteht eine gewisse Diskrepanz in der Bedeutung des Begriffs bzw. in dem Verständnis, was zu dem LCM von Arzneimitteln gezählt wird.

Um das LCM innerhalb der Unternehmen besser verstehen zu können folgte eine Frage zu spezifischen Projekten.

Welche Bereiche des Unternehmens umfassen solche Projekte bei Ihnen?

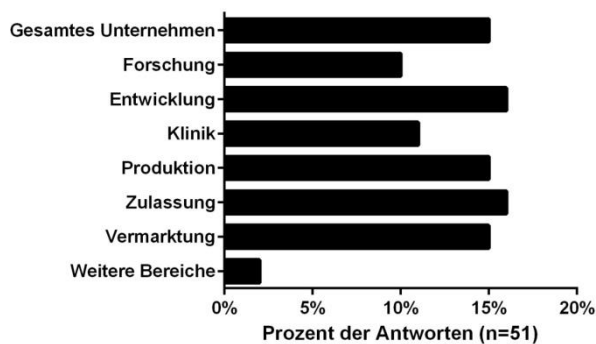


Abbildung 11: Am LCM beteiligte Abteilungen

Als **weitere Bereiche** wurden genannt: *Business Development, Portfolio-Management, IP-Management und Lizenzierung.*

Anhand der Ergebnisse wird erneut deutlich, dass LCM in den Pharmaunternehmen weit verbreitet ist und (fast) jeder der Teilnehmer den Begriff kennt. Zudem wird die Annahme bestätigt, dass sich viele Unternehmen in bereits laufenden oder in Planung befindlichen Projekten mit der Idee und Umsetzung von LCM von Arzneimitteln auseinander setzen. Es ist davon auszugehen, dass sie sich davon erhebliche Vorteile versprechen. In der präzisen Betrachtung erweisen sich das Verständnis des Begriffs LCM und die Projekte dazu jedoch als so heterogen, wie es die Unternehmen in der Pharmabranche selbst auch sind. Zudem sind verschiedene Interpretationen des Begriffs sogar innerhalb der Branche im deutschsprachigen Raum weit verbreitet. Eine Tendenz liegt darin, die Betrachtung mehr auf den späteren Zeitverlauf zu setzen und den Begriff „LCM“ erst gegen Ende der Patentexklusivität zu verwenden. LCM wird zu diesem Zeitpunkt gleichgesetzt mit Vorgängen zur Verlängerung des Patentschutzes mittels alternativen Darreichungsformen oder Portfolio-Entwicklung. Von einer einheitlichen Definition oder allgemein geltenden Bezeichnungen ist die

Pharmaindustriemomentan weit entfernt. Dies ist als ein auffälliger Fakt, in einer sonst so stark auf Standardisierung und Sicherheit fokussierten Industrie, zu sehen.

3.3.2 Kennzahlen im Pharmabetrieb

Mithilfe dieses Abschnitts sollen tieferliegende Details erfragt und dargestellt werden. Die Fragen innerhalb der Umfrage thematisieren, auf welche Art Unternehmen den LCM Prozess steuern, welche Kennzahlen dabei verwendet werden sollten und wie Entscheidungen zur Steuerung getroffen werden. Um in der Simulation Berechnungen auf dem Stand der Technik zu ermöglichen, werden Details über die zu verwendenden Zahlen benötigt. Es wurde erfragt, was die Führungskräfte und Manager tatsächlich machen, um den Prozess des LCM zu steuern. Interessant war dabei vor allem, mit welchen Zahlen und messbaren Größen gearbeitet wird, also welche Kennzahlen zu Rate gezogen und verwendet werden. Außerdem wurde gefragt, auf welche Art und Weise die relevanten Zahlen erhoben werden. Da zunehmend viele verschiedene Kennzahlen in den Unternehmen erhoben werden, wurde auch gefragt, welche zwar gesammelt und erhoben, im Endeffekt aber nicht wirklich angewandt werden. Das Ziel war es, die für das LCM relevanten Kennzahlen zu finden.

Nahezu jedes Unternehmen (meist sogar jede einzelne Abteilung) hat verschiedene Kennzahlen, um die eigene Leistung/Produktivität zu messen und zu dokumentieren. Innerhalb der Umfrage interessierten wir uns für die Zahlen, mit denen Qualität oder Quantität der Aufgaben in den Abteilungen und deren Erfüllung festgehalten werden (Beispiele: In der Qualitätskontrolle wird die Anzahl der durchgeführten Tests gemessen, im Marketing die Verkaufsteigerungen, in der Produktion die gefertigte Ware).

Frage zur freien Eingabe: Welche Jahresziele/Monatsziele hat Ihr Betrieb/Ihre Abteilung?



Abbildung 12: Ziele der Abteilungen

*EBITDA ist eine betriebswirtschaftliche Kennzahl, die eine Angabe zur Rentabilität eines Unternehmens macht. EBITDA ist die Abkürzung für englisch: earnings before interest, taxes, depreciation and amortization. Das bedeutet „Gewinn vor Zinsen, Steuern und Abschreibungen“

Bei der Auswertung zeigten sich differenzierte Ziele, die entweder den ganzen Betrieb wie beispielsweise den Jahresumsatz oder einzelne Abteilung betreffen.

Viele der Teilnehmer haben zu dieser Frage im Eingabefeld konkrete Beispiele formuliert, was den größten Teil der Antworten ausmachte. Es folgt eine Übersicht der Eingaben, die nachträglich in vier Kategorien eingeteilt wurden:

Zeit

- *Plan-Einhaltung/Plan Adherence*
- *Right at first time*
- *On time in full*
- *Lost time incidents*
- *Lost time injury*
- *Zeitgerechte Belieferung von klinischen Studien mit Prüfmustern*

Stückzahlen

- *200 Mio. Brausetabletten pro Jahr*

- *174 Mio. Blister*
- *Das Jahresziel ist die gefertigte Stückzahl je Abfüllanlage, vorgegeben durch die Abteilung Logistik*
- *Ist/Soll Anzahl Audits*
- *Ist/Soll Anzahl Packmitteländerungen*
- *Entwicklung neuer Arzneimittel (Verzögerungen)*
- *Markteinführungen*

Qualität

- *GMP-Compliance*
- *Möglichst wenig Reklamationen aus der Zulassung und aus der Qualitätskontrolle*
- *Reduktion Complaints*
- *Abweichungen*
- *CAPA aus Audits*
- *Complaints from the market*

Verschiedenes

- *Stückkosten*
- *Volumen pro Mitarbeiter (2 Nennungen)*
- *Auslastungen Produktion (Idle Capacity)*
- *Lieferfähigkeit/Out of stock*
- *OEE (Overall Equipment Efficiency)*
- *Management Result*

Anhand der Auswertung wird offensichtlich, dass viele Unternehmen bereits akkurate Kennzahlensysteme nutzen, um die Leistung des eigenen Betriebes zu messen. Verschiedenste Initiativen der letzten Jahre, z.B. zum Thema *Operational Excellence* oder *Lean Manufacturing* haben in zahlreichen Unternehmen zu gut funktionierenden und steuerbaren Systemen geführt.

Wie bereits beschrieben, war es innerhalb der Umfrage ebenfalls von Interesse, in welcher Art und Weise die im Betrieb relevanten Kennzahlen erhoben werden. Von der Eingabe in selbst erstellten Excel-Tabellen bis zur vollautomatischen Erfassung durch moderne IT-Systeme werden in verschiedenen Firmen differente Techniken angewandt. Eine Frage dazu verdeutlicht die Heterogenität der Systeme:

Wie werden Kennzahlen erhoben?

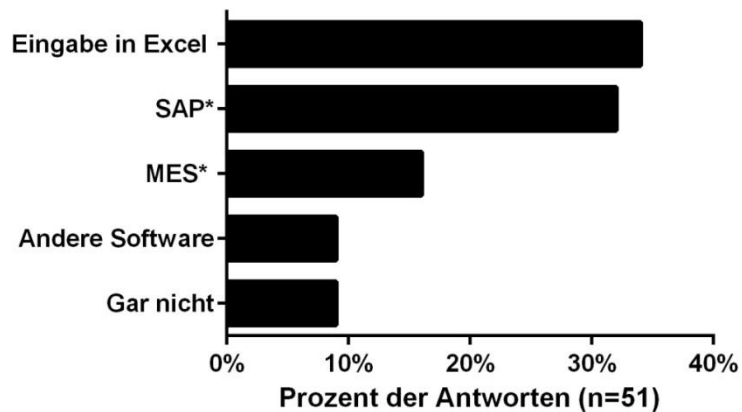


Abbildung 13: Erhebung von Kennzahlen

* MES, Manufacturing Execution System oder Fertigungsmanagementsystem

* SAP, Software zur Abwicklung sämtlicher Geschäftsprozesse eines Unternehmens wie Buchführung, Controlling, Vertrieb, Einkauf, Produktion, Lagerhaltung und Personalwesen.

Es zeigte sich, dass trotz technologisch hoch moderner Systeme nach wie vor viel „per Hand“ gemacht wird. Auf die Frage, wie Kennzahlen erhoben werden, wurden insgesamt am häufigsten individuell erstellte Excel Dateien genannt, die von Mitarbeitern bearbeitet und ausgefüllt werden. Als weitere relevante Erfassungssysteme werden SAP und MES (Fertigungsmanagementsysteme) genannt. Solche integrierten Softwarelösungen können das gesamte Unternehmen umfassen und werden unserer Meinung nach mittel und vor allem langfristig eine zunehmende Rolle in der Pharmaindustrie spielen.

Andere genutzte Software:

- Hauseigene Datenbank auf Access-Basis
- MS Project
- MS Sharepoint Applikation
- Microsoft Word

- Plansource
- TrackWise

Erneut auffällig waren einige „handgemachte“ Vorgehensweisen, die meist speziell für die Bedürfnisse der Abteilung hin entworfen und umgesetzt werden. Dieses Ergebnis belegt, dass einige Pharmaunternehmen in ihren Anforderungen extrem spezialisiert sind und aus diesem Grund in kein Standard-System hineinpassen. Weiter spielen für klein- und mittelständische Unternehmen die Kosten der Systeme eine ebenfalls nicht zu unterschätzende Rolle, da sich nicht für jeden Herstellungsbetrieb ein hochgerüstetes Softwarepaket lohnt.

Innerhalb der Umfrage wurde ebenfalls erfragt, was die Unternehmen mit den erhobenen Daten machen.

Wie werden die Kennzahlen verwendet?

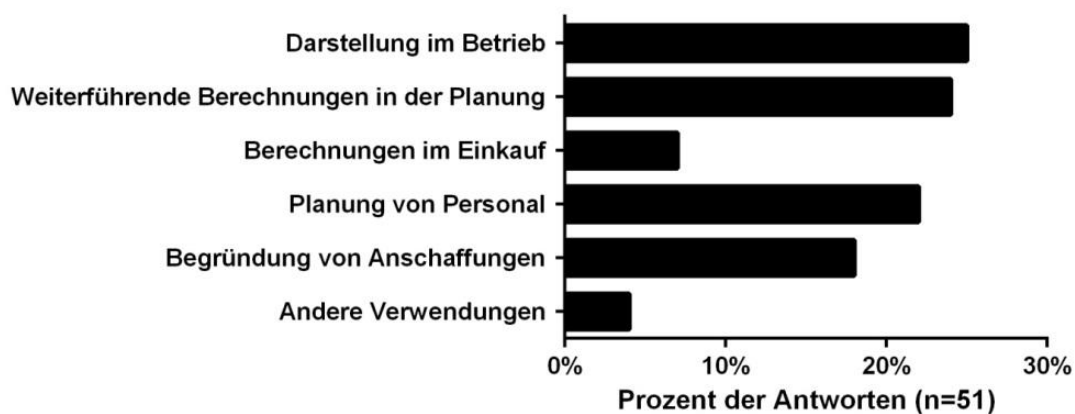


Abbildung 14: Verwendung von Kennzahlen

Es zeigte sich, dass eine Vielzahl der Unternehmen die erhobenen Kennzahlen zur Darstellung innerhalb des eigenen Betriebs nutzt, um so beispielsweise Mitarbeiter einer Schicht zeitnah über den Produktionsstand der aktuellen Charge zu informieren. Laut Experten kann sich dieses Vorgehen enorm positiv auf die Motivation und Produktivität auswirken. Die Mitarbeiter verspüren mehr Eigenverantwortung, da eindeutig visualisiert wird, wie sich ihr tägliches Handeln auf das gesamte Unternehmen auswirkt.

Weitere Verwendungen:

- *Aufstellung des Budgets*
- *Bewertung des Jahresbonus*
- *Mitarbeiterführung, Continuous Improvement, Benchmarking, Performance Measurement*
- *Nachweis des Erfolgs von prozessverbessernden Maßnahmen*
- *Produktionssteuerung*
- *Prozessoptimierung*
- *Quality Oversight, Leistungsbeurteilung, Ziele erreicht?*
- *Qualität: wie robust sind die Formulierung und der Prozess*
- *Strategie*

Anhand der Auflistung verschiedener weiterer Verwendungszwecke wird deutlich, dass Kennzahlen vielfältig über alle Bereiche hinweg genutzt werden.

3.3.3 Zeitraum der Erfassung und Nutzung von Kennzahlen

Die Erfassung von Kennzahlen ist üblich, oftmals werden diese jedoch nicht effizient genutzt oder Erfassung und Nutzung liegen in unterschiedlichen Zeiträumen. Eine Frage behandelte die tägliche Praxis innerhalb der Unternehmen.

*Wann/in welchen Zeiträumen werden die Kennzahlen **erfasst**?*

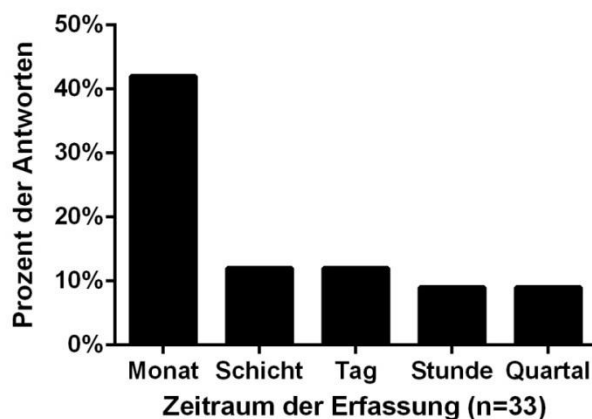


Abbildung 15: Erfassungszeitraum von Kennzahlen

Es stellte sich heraus, dass die Erfassung der Kennzahlen meist im monatlichen Rhythmus stattfindet. Zu kleineren Teilen werden die Erfassungszeiträume enger

gehalten bis hin zur stündlichen Erfassung (z.B. im Produktionsbetrieb). Wesentlich seltener erweitert sich das Zeitspektrum auf die quartalsweise Erfassung.

Tendenziell sind Erfassung und Verwendung von Kennzahlen im gleichen Zeitraum angesiedelt. Insgesamt zeigte sich, eine deutliche Häufung im Bereich monatlicher oder wöchentlicher Erfassung und Nutzung von Kennzahlen.

Da alle Angaben innerhalb der Umfrage freiwillig waren, muss bei dieser Frage darauf hingewiesen werden, dass sich von 51 Teilnehmern 33 äußerten.

Weiter wurden innerhalb der Umfrage nacheinander die gleichen Kennzahlen abgefragt mit dem Unterschied, dass erst nur nach Erfassung, anschließend nach dem Zeitraum der Nutzung gefragt wurde (Abb. 16).

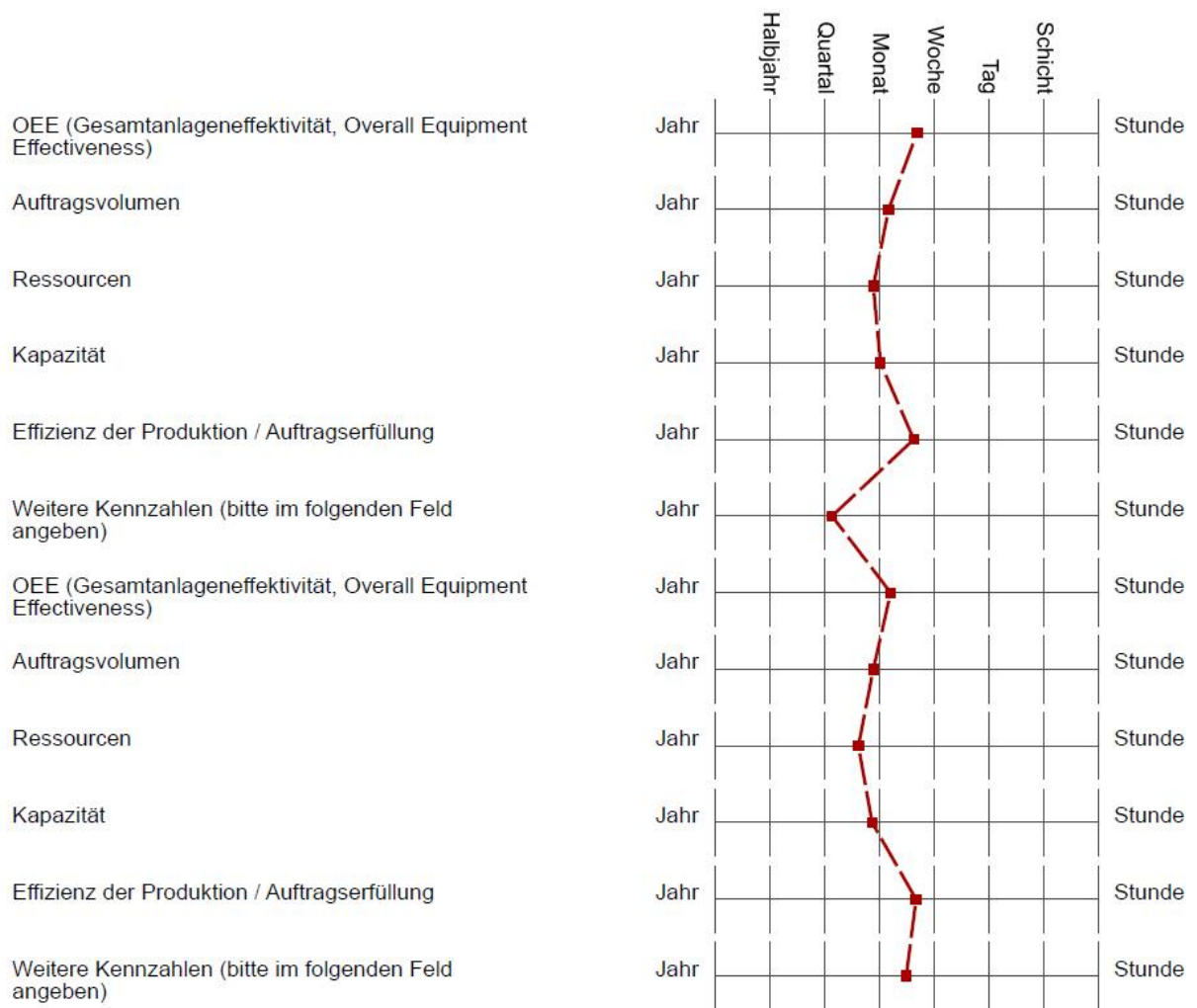


Abbildung 16: Erfassungs- und Nutzungszeitraum von Kennzahlen (n=33). Auswertung des Fragebogens in graphischer Form mithilfe des Softwarepaketes „EvaSys Survey Automation Suite“ des ZQL (Zentrum für Qualitätssicherung und -entwicklung der Universität Mainz). Dabei zeigt die rote Linie die jeweiligen Mittelwerte der Antworten.

Mithilfe der graphischen Darstellung lässt sich auch hier eine deutliche Tendenz zum monatlichen Zeitraum ablesen. Einzig bei dem von den Teilnehmern im Feld "weitere Kennzahlen" selbst eingegebenen Kennzahlen gibt es einen Ausschlag in Richtung quartalsweiser Erfassung. Das lässt sich gut erklären, da dabei Jahres- und Langzeitplanungen betrachtet werden, die eine Mittelwertverschiebung in Richtung quartalsweise Erfassung bedingen.

Weitere Kennzahlen/Anmerkungen:

- *Finanzkennzahlen, Langzeitplan*
- *Kennzahlen sind für eine Entwicklung in der Regel wenig relevant*
- *LTI (long time investment) wöchentlich*
- *Right first Time (2 Nennungen)*
- *Grundsätzlich monatlicher Erfassung mit Monitoring gegen Jahreszielerreichung*

Bei den folgenden Fragen lag der Fokus darauf, die konkreten Zeiträume der Erfassung und Nutzung bestimmter Kennzahlen zu erfahren. Dabei waren die Teilnehmer dazu aufgefordert, sich auf die spezifischen Kennzahlen ihres täglichen Betriebes zu beziehen. Der Begriff "Auftragserfüllung" gilt hierbei als Synonym für verschiedene Begriffe, mit denen sich am persönlichen Arbeitsplatz das Abarbeiten von Aufgaben beschreiben lässt.

In welchem Zeitraum erfassen Sie die Erfüllung Ihrer Aufgaben?

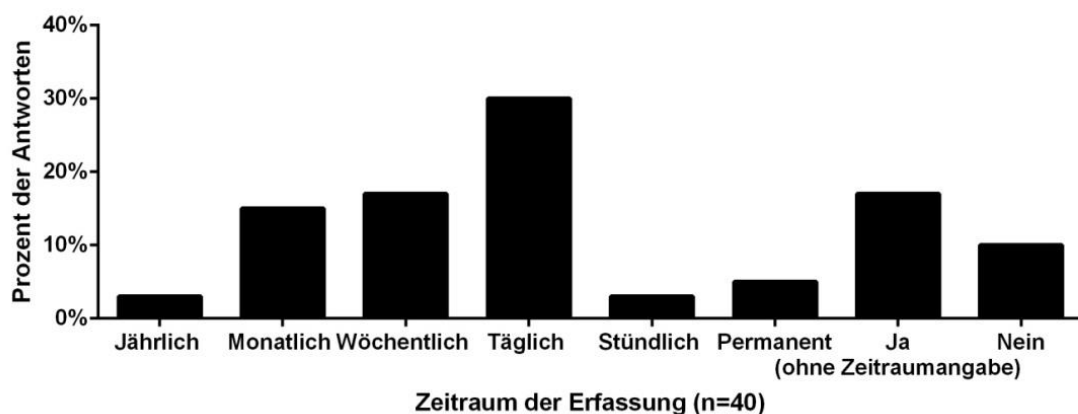


Abbildung 17: Erfassung der Auftragserfüllung

Anhand der Auswertung zeigte sich, dass auf der Ebene der persönlichen Erledigung von Aufgaben die tägliche Erfassung der Kennzahlen überwiegt. Auffällig dabei ist, dass nicht alle Teilnehmer auf diese Weise agieren, da über 10 % diese Frage mit „Nein“ beantwortet haben und somit keine tägliche Erfassung der Kennzahlen durchführen. Mögliche Gründe können darin liegen, dass es in einigen Abteilungen nicht notwendig, in anderen eventuell sogar nicht möglich ist.

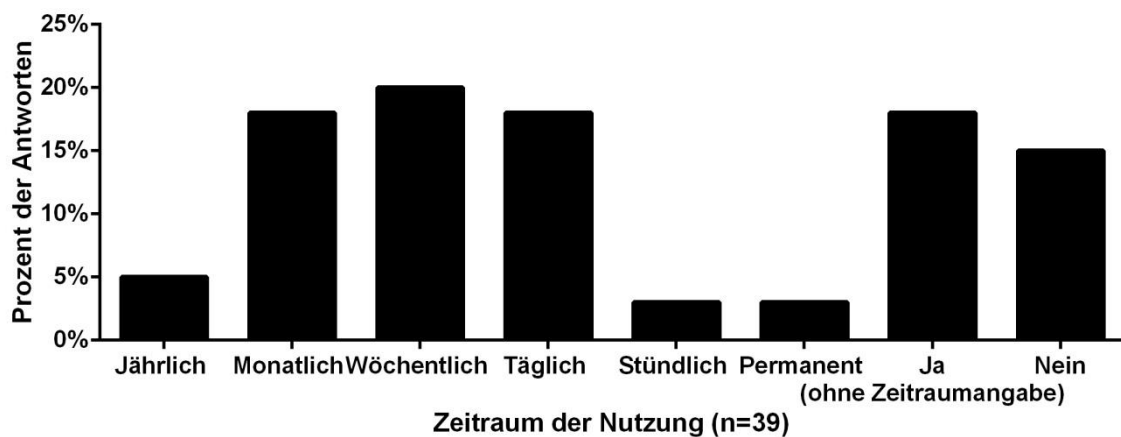


Abbildung 18: Nutzung der Auftragserfüllung

Mithilfe der graphischen Auswertung wird ersichtlich, dass in Unternehmen, in denen die Erfassung von Auftragserfüllungen genutzt wird, die Verwendungszeiträume sehr vielfältig sind. Von der täglichen über die wöchentliche bis zur monatlichen Auswertung der Auftragserfüllung wurden die Antworten zu fast gleichen Teilen gegeben.

Im Folgenden wurde den Teilnehmern der Umfrage die freie Angabe von bestimmten Parametern, die in der eigenen Abteilung erfasst werden, ermöglicht.

Andere Abteilungskennzahlen, die von den Teilnehmern als wichtig erachtet und angegeben wurden:

- *Durchlaufzeiten der Aufträge*
- *FTE (Full Time Employee) Einsatz für Projekte*
- *Forschungsstunden*
- *OEE (Overall Equipment Effectiveness)*
- *Termintreue Aktionen*
- *Yield (Ertrag)*

Anhand der frei eingegeben, für die jeweilige Abteilung als wichtig erachteten Kennzahlen zeigte sich die für die Umfrage und die jeweilige Zielgruppe typische Kennzahlenverteilung für die Bereiche Forschung, Produktion und Projektmanagement. Weiter wird deutlich, dass firmenintern viele Aufgaben in Form von Projekten zusammengefasst und bearbeitet werden.

3.3.4 Entscheidungen im Pharmabetrieb als Prozess

Innerhalb dieses Abschnittes werden die Prozesse der Entscheidungsfindung in Pharmaunternehmen thematisiert. Dieser zentrale Abschnitt ist schwer zu simulieren und in Zahlen zu fassen, da es sich oft um eine Risikoabwägung handelt, die selten in konkreten Zahlenwerten wiedergegeben werden kann. Wege zu Entscheidungen werden in Pharmaunternehmen auf verschiedene Arten gefunden und umgesetzt. Das Ziel war herauszufinden, wie Entscheidungsprozesse, z. B. zu Investitionen oder Strategien, durchlaufen werden.

Wie gelangen sie zu Entscheidungen in Ihrem Bereich (Mehrfachnennung möglich)?

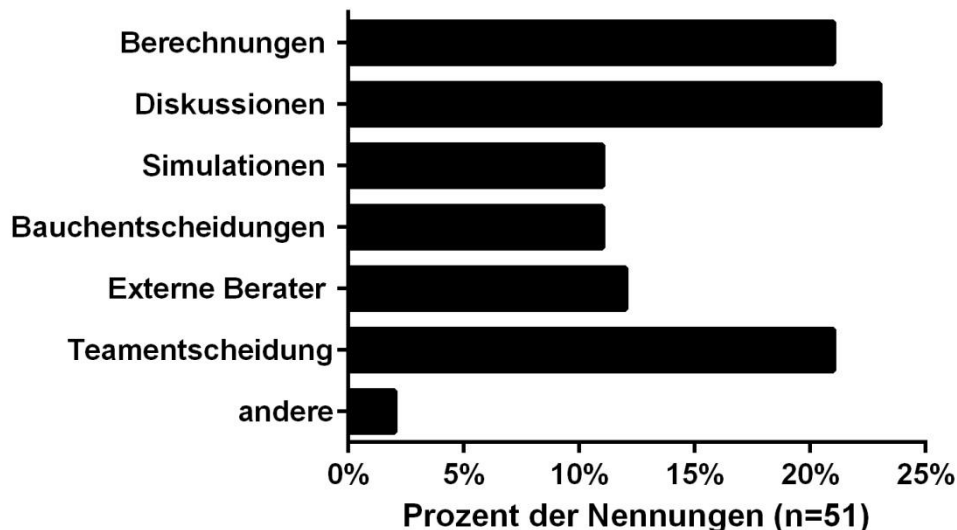


Abbildung 19: Entscheidungsfindung

Es zeigte sich, dass jede Entscheidung, die nicht anhand von objektiven Berechnungen gefällt werden kann, über Diskussionen und im Team entschieden wird. Diese Art von Vorgehen wird innerhalb unserer Umfrage von einem Großteil aller Befragten angegeben. Seltener werden auch externe Berater zur Entscheidungsfindung

hinzugezogen. Weiter wird auch auf die Nutzung von Simulationen und Bauchentscheidungen zurückgegriffen. Andere Wege zur Entscheidung wie Marktstudien, Kundengespräche, Top down Approach, übergeordnete Firmenstrategie, Boardentschluss, Erfahrung oder Reporting werden laut Umfrageteilnehmer seltener genutzt.

Um Entscheidungen mit Zahlen zu unterlegen und so zu bekräftigen, werden verschiedene Kennzahlen verwendet. Die Teilnehmer wurden gefragt, welche davon speziell für ihren Bereich die relevantesten sind. Bei dieser offenen Frage zur freien Eingabe gab es eine Vielzahl von verschiedenen Kennzahlen, die sich nicht kategorisieren lassen und deshalb als vollständige Liste veröffentlicht werden.

Welche Kennzahlen sind für Sie am wichtigsten, wenn es darum geht, Entscheidungen zu treffen?

- *Anzahl Abweichungen im GMP-Umfeld*
- *Berechnung des NPV (Net-Present-Value, Nettogegenwartswert oder Kapitalwert)unter Berücksichtigung der Entwicklungszeit, Kosten, kompetitives Umfeld und Kompetenz der Firma*
- *Daten und Vergleich zur Konkurrenz*
- *Diskussionen, Teamentscheidungen*
- *Erwartete Kundenzufriedenheit*
- *Erwartete Markt- und Umsatzzahlen*
- *Kundeninteresse*
- *Fakten wie Stabilitätsdaten*
- *Green Belt: Statistiken*
- *Herstellkosten*
- *KPIs, Daten und Project Milestones*
- *Kosten*
- *Marktstudien*
- *Kundengespräche*
- *Diskussionen*
- *Marktvolumen*

- *Interesse am Kunden, Gewinnung von neuen strategischen Kunden*
- *Return on Investment (zwei Nennungen)*
- *Stückkosten (zwei Nennungen)*
- *Termintreue*
- *Verlässliche Markterwartungszahlen für noch nicht zugelassene Produkte*

Auffallend in der Liste aller gegebenen Antworten ist vor allem die Kundenorientierung. Es wird deutlich, dass auch die Pharmabranche eine hochgradig kundenorientierte Industrie darstellt, deren Ziel immer der Patient als zufriedener Verbraucher ist. Aber auch firmenintern werden Dienstleistungen erbracht und vor- oder nachgegliederte Abteilungen als „Kunden“ betrachtet. Zudem nutzen die forschenden Arzneimittelhersteller die Möglichkeit, offene Produktionskapazitäten anderen Herstellern anzubieten, umso eine höhere Auslastung zu erreichen. In diesem Fall können sogar die eigenen Wettbewerber Kunden sein.

Bei der Entscheidungsfindung werden meistens verschiedene Möglichkeiten der zukünftigen Entwicklung in Betracht gezogen. Da es dabei unterschiedliche Herangehensweisen gibt, wurden die Teilnehmer der Umfrage gefragt, wie sie die Basis für ihre Entscheidungen schaffen, d.h. auf welche Art mögliche Entwicklungen prognostiziert werden.

Welche Zahlen/Methoden werden verwendet, um Zukunftsszenarien zu berechnen?

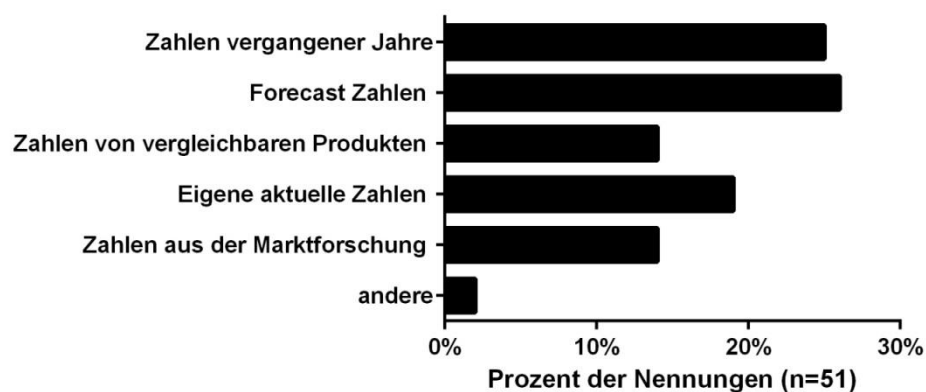


Abbildung 20: Berechnung von Szenarien

Zusammenfassend zeigte sich, dass bei der Berechnung für zukünftige Marktentwicklungen nahezu alle möglichen Zahlen herangezogen werden, die

verlässlich und nutzbar erscheinen. Es werden sowohl die Zahlen vergangener Jahre betrachtet als auch die Prognosen aus den eigenen Wirtschaftsbetrieben der Unternehmen (Forecast). Die Mischung aus allen Quellen ergibt ein relativ verlässliches Bild, welches mit Marktanalysen und Konkurrenzvergleichen gestärkt wird.

Abschließend wurde nach Schwachpunkten dieses Themenkomplexes gefragt, die es noch zu bearbeiten gilt.

Wo liegen Schwächen in der aktuellen Praxis? Können Sie ein Beispiel nennen?

- *Die Zukunft vorherzuberechnen, ist oft fehlerhaft*
- *Forecast ist oft sehr unzuverlässig, Voraussagen über Launch ebenfalls sehr abhängig von unvorhersehbaren Ergebnissen klinischer Studien*
- *Forecasts für neuartige Produkte sind immer falsch*
- *Ich sehe keine größeren Probleme in der aktuellen Praxis*
- *Marktanalysen sind nicht immer objektiv und mit hoher Unsicherheit behaftet, da sie in der Regel nicht weit in die Zukunft reichen. Oft Bauchentscheidungen*
- *Meetings z.T. schwierig wegen räumlicher Distanz, Großunternehmen führt zu ausgeweiteten Strukturen und teils deutlich unterschiedlichen Zielen und Erwartungen beteiligter Abteilungen in Projektteams*
- *Prozess ist teilweise zu kompliziert und hat zu viele Beteiligte*
- *Prozess der Entscheidungsfindung ist relativ unflexibel, umständlich und intransparent, dadurch ergibt sich teilweise eine sehr lange Dauer bis zur endgültigen Entscheidung*
- *Schnellschüsse wegen zu kurzfristiger Planung (Bsp. Personalabbau, -aufbau im Wechsel)*
- *Zeitdauer für Entscheidungsfindung*

Insgesamt sind Vorhersagen nach Meinung der Teilnehmer oft unzuverlässig und fehlerhaft. Weiter wird angegeben, dass der Prozess bis zur gültigen Entscheidung oft intransparent ist und zu lang dauert, wobei Entscheidungen selbst oft keine nachhaltigen Konsequenzen haben. Interessanterweise sehen jedoch nicht alle Teilnehmer der Umfrage größere Probleme in der Vorhersage von Zukunftsszenarien,

was zeigt, dass einige Unternehmen bereits Möglichkeiten gefunden haben, diese Problematik zu lösen.

3.3.5 Integration und Vernetzung

In diesem Abschnitt wurde gefragt, wie gut verschiedene Teams im Zuge des Lebenszyklus von Arzneimitteln zusammenarbeiten und welche Vernetzungen untereinander bestehen. Dies ist für die Simulation von großer Bedeutung, da sich bisher unbekannte Verknüpfungen zwischen verschiedenen Bereichen ergeben könnten, die so bislang noch nicht berücksichtigt wurden. Es ging ebenfalls darum, ein möglichst zeitgemäßes Abbild zu erlangen, mithilfe dessen Ableitungen für die Simulation des LCM gemacht werden können. Neben der generellen Zusammenarbeit wurde auch nach Verbesserungsmöglichkeiten sowie Stärken und Schwächen gefragt.

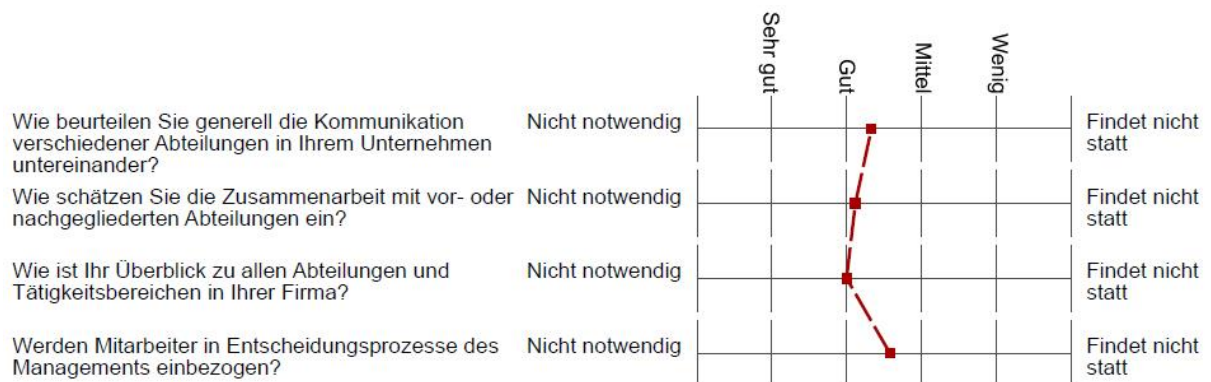


Abbildung 21: Kommunikation (n=51)

Anhand der graphischen Auswertung der Antworten wird deutlich, dass der Mittelwert bei allen Fragen zwischen „Gut“ und „Mittel“ liegt. „Nicht Notwendig“ und „Findet nicht statt“ wurde dabei von keinem der 51 Teilnehmer ausgewählt. Offensichtlich erachten alle Beteiligten die interne Kommunikation und die Vernetzung der Abteilungen als notwendig und bereits gut umgesetzt.

Um zu erfahren, ob eine stärkere Integration der verschiedenen Abteilungen aus Sicht der Teilnehmer Vorteile bringt, wurde eine Frage zur freien Eingabe gestellt.

Sehen Sie Vorteile oder Nachteile für Ihre Firma, wenn Sie und Ihre Abteilung früher in Prozesse oder Entwicklungen eingebunden werden? Wenn ja, welche?

- *Vorteil: Akzeptanz und Qualität*
- *Nachteil: Entscheidungsdauer und Flexibilität*

- *Ein guter Informationsfluss ist notwendig. Zuviel Diskussion benötigt zu viel Zeit und Ressourcen und kann auch zu Stillstand führen*
- *Es gibt nur Vorteile bei früher Einbindung, weil die Qualität der Entscheidungen besser wird*
- *Es würden sich realistischere Szenarien ergeben, weil dann mehr Vergangenheitserfahrung einbezogen würde. Oft muss das Senior Management negative Erfahrung selbst machen, weil nicht um Rat gefragt wird*
- *Ja, gute Koordination verhindert Fehlentscheidungen*
- *Möglichkeit zu einer ersten Bewertung der erwarteten/vermuteten Komplexität einer Entwicklung*
- *Nachteil: Erhöhter Zeitaufwand, „Strippenzieherei“
Vorteil: eigene Einflussnahme möglich*
- *Vorteile: höhere Identifikation mit Entscheidungsprozessen, Motivation, bessere Entscheidungsgrundlage
Nachteile: dauert länger*
- *Wir sind bereits sehr früh eingebunden*
- *Vermeidung von Doppelarbeit oder Fehlentscheidungen*

Zusammenfassend sieht die Mehrzahl der Teilnehmer Vorteile in einer stärkeren Integration wie z. B. die Verhinderung von falschen Entscheidungen oder die verbesserte Motivation. Es wird jedoch auch auf Probleme verwiesen, die durch eine stärkere Einbindung der Mitarbeiter entstehen könnten. Wie beispielsweise Zeitverzögerungen in Entscheidungsprozessen bedingt durch eine größere Zahl der am Prozess beteiligten Personen.

Da sich die Umfrage im Zuge der Erforschung eines Simulationsmodells für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln ergeben hat, wurden die Teilnehmer zum Schluss der Umfrage nach möglichen Anwendungen gefragt. Einerseits um eventuell bislang nicht bedachte Fragestellungen aufzudecken, andererseits um konkrete Simulationsvorschläge von in der Industrie arbeitenden Experten zu erfahren.

Wenn Sie Ihre Abteilung/Firma virtuell betrachten könnten, welche Fragen würden Sie mit einer Simulation beantworten wollen?

- *Benötigt man eine eigene Forschung, eine eigene Entwicklung, eine eigene Produktion?*
- *Die Simulation der zu erwartenden Anzahl von Aufträgen*
- *Effizienz*
- *Investitionen und neue Projekte ab einem bestimmten Volumen; wichtige abteilungsübergreifende Abläufe und Prozesse z.B. die gesamte Supply Chain*
- *Keine, es gibt zu viele undefinierte Faktoren dafür (Patientenentwicklung, klinische Studienergebnisse, Behördenansprüche)*
- *Planung der Produktion*
- *Welche Materialflusskonzepte sich am besten für die aktuelle bzw. zukünftige Situation eignen*
- *Wie gut sagen wir die Entwicklung neuer Produkte vorher?*
- *Wie wenig Management braucht es?*
- *Planungstreue/-wahrscheinlichkeit*
- *Wo stehe ich im Vergleich zu anderen Firmen?*

Insgesamt wurden einige interessante Fragen aufgeworfen, die größtenteils auf der Ebene des Managements zu verorten sind. Erfreulicherweise trifft die Mehrzahl der möglichen Anwendungen auf die Ziele der Simulation zu. Das zeigt die aktuelle Relevanz des Themas in der Pharmaindustrie und bestärkt die Bestrebung, die Forschung in diese Richtung fortzuführen.

Da die Anwendung der Simulation auf dem Vergleich verschiedener ähnlicher Szenarien über unterschiedliche Zeiträume beruht, wollten wir von den Teilnehmern exakt wissen, welche Szenarien und Zeiträume ihrer Meinung nach betrachtet werden sollten. Auch hier war die Frage als freies Eingabefeld konzipiert.

Welche Szenarien würden Sie mit einer Simulation vergleichen und über verschiedene Zeiträume gegeneinander testen?

- *Neue Produkte: Entwicklung, Markteinführung, Erfolg*
- *Der Abgleich zwischender Produktion und den Kosten*
- *Effizienz verschiedener Organisationsstrukturen*
- *Elektronische Workflows gegen papierbasierte*

- *Klinikerfolge*
- *Verschiedene Kapazitätsmodelle; Verteilung zwischen Sites*
- *„as-is“ (Gegenwart) gegen mögliche Zukunftsszenarien*
- *base case, best case und worst case*

Es ergab sich lediglich eine geringere Anzahl von Antworten, dies ist vermutlich zum Einen auf die sehr spezielle Frage an sich zurückzuführen, zum Anderen war dies die letzte Frage des Bogens und bei einigen Teilnehmern war eventuell der persönliche Zeitrahmen für die Beantwortung dieser Umfrage bereits überschritten. Umso positiver ist die Qualität der einzelnen Antworten zu bewerten, denn viele der angegebenen Themen sind tatsächlich interessante Ziele zukünftiger Simulationen im Life-Cycle-Management von Arzneimitteln.

3.4 Diskussion

Der Begriff Life-Cycle-Management (LCM) betrachtet den Lebenszyklus eines Arzneimittels von der Forschung über Entwicklung, klinische Studien, Zulassung, Produktion, Vermarktung bis zum Patentauslauf und endet bei der Rücknahme des Arzneimittels vom Markt. Dieses grobe Bild des LCM zu vertiefen und die Forschung an der Simulation mit Details zu versehen, die prioritär in der aktuellen Pharmaindustrie genutzt werden, war die Grundmotivation für diese Umfrage. In vielen Bereichen ist dies sogar besser gelungen als erwartet. Aktuell beschäftigen sich mehr als 75 % der befragten Unternehmen mit dem LCM von Arzneimitteln, 10 % davon haben bereits Projekte dazu abgeschlossen. Momentan wird der Begriff des LCM für sehr unterschiedliche Bedeutungen verwendet. Einerseits wird damit eine Patentauslaufstrategie bezeichnet, an anderer Stelle ist damit eine Verbesserung der Synthese von Arzneistoffen gemeint. Es ist ein Ziel dieser Arbeit eine einheitlichere Verwendung des Begriffes zu stärken.

Ziel der Umfrage war es, die Prozesse im Lebenszyklus von Arzneimitteln zu erfassen und beeinflussende Zusammenhänge zu verstehen. Hierfür wurde erfragt, wie die Zusammenarbeit der verschiedenen am Lebenszyklus von Arzneimitteln beteiligten Bereiche der Unternehmen funktioniert und mit welchen Kennzahlen diese erfasst werden könnten. Entwicklung, Herstellung von Fertigarzneimitteln, Qualitätskontrolle,

Qualitätssicherung, Verbesserung von Produktionsprozessen, Zulassung/*Drug Regulatory Affairs* und Lieferkettenmanagement/*Supply-Chain-Management* haben sich als die für das LCM von Arzneimitteln zentralen Bereiche der Unternehmen herausgestellt. Zur Steuerung der verschiedenen Bereiche wird eine Vielzahl von Kennzahlen verwendet, die wichtigsten sind in den vorangegangenen Abschnitten aufgelistet. Vor allem das Jahresergebnis und die Kundenorientierung, aber auch die Einhaltung von Zielen und Terminen sind dominante Kennzahlen.

Interessant ist die sich abzeichnende Entwicklung eines Kennzahlensystems, welches es ermöglicht, Forschungsarbeit in Zahlen erfassbar zu machen. Über die gesamte Umfrage sammeln sich verschiedene Eckdaten, die sich dafür verwenden lassen wie z.B. die Anzahl aufgewendeter Forschungsstunden, die Anzahl neuer Entwicklungen in den verschiedenen Phasen, die Anzahl erfolgreicher Markteinführungen oder verwendete FTE (Full Time Employee / Vollzeit Arbeitskraft Stunden) für Projekte in Forschung und Entwicklung.

Wie die Unternehmen den LCM Prozess steuern, welche Kennzahlen dabei verwendet werden und wie Entscheidungen zur Steuerung getroffen werden, wurde mit einer Vielzahl von Software und Management-Lösungen beantwortet. Hier ist die Spanne der unterschiedlichen Herangehensweisen zwischen hochmodernen Großunternehmen und den kleineren bis mittelständischen Unternehmen sehr breit gefächert. Die Vernetzung verschiedener, am Lebenszyklus von Arzneimitteln beteiligter Abteilungen innerhalb der Unternehmen ist teilweise besser als zuvor angenommen. Einige Teilnehmer sehen keinen weiteren Handlungsbedarf, andere verbinden mit einer stärkeren Integration auch einige Nachteile.

Viele der Antworten tragen zu einer deutlichen Verbesserung der Qualität unseres Simulationsmodells bei. Durch die detaillierte Aufklärung der Abläufe und Zahlen, die innerhalb der Unternehmen verwendet werden, kann das Simulationsmodell vertieft werden. Simulationen für die Planung und Verbesserung des Life-Cycle-Managements von Arzneimitteln zu verwenden, sehen alle Teilnehmer, die sich geäußert haben, als vorteilhaft und einige haben konkrete Anwendungswünsche genannt, die sich mit unserem Forschungsansatz decken. Insgesamt haben wir durch die Umfrage ein realistisches Bild des Life-Cycle-Managements von Arzneimitteln über den Querschnitt der pharmazeutischen Betriebe im deutschsprachigen Raum gewonnen.

3.5 Erklärung und Datenschutz

Durchgeführt wurde die Befragung in Kooperation mit dem Zentrum für Qualitätssicherung und -entwicklung der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die Befragung und Auswertung unterliegen den datenschutzrechtlichen Bestimmungen; die Teilnahme war anonym und freiwillig.

Für die grafische Auswertung wurde die Software GraphPad Prism Version 6.04 für Windows, GraphPad Software, La Jolla, California, USA, www.graphpad.com, verwendet.

Teil B

„Alles Einfache ist falsch, alles komplizierte unbrauchbar.“

(Paul Valéry, Notre Destin et les Lettres, 1937)

4. Grundlagen zu Simulationsmodellen

4.1 Einleitung

Simulationen werden in vielen industriellen Produktionsfirmen für das strategische Erfassen möglicher Szenarien verwendet. Das Simulieren erdenklicher Situationen gibt es seit Jahrhunderten. Schachspielen kann man als eine rudimentäre Form der Kriegssimulation betrachten. Eine Simulation zu verwenden bedeutet, vorausschauend zu arbeiten, um einen Vorteil zu generieren oder Fehler zu vermeiden. Der präventive Charakter einer Simulation erschwert es bei Fehlervermeidung, den tatsächlichen Nutzen zu berechnen. Was hätten ein Fehler und seine Folgen gekostet, wenn er eingetreten wäre, weil nicht simuliert wurde, bevor eine bestimmte Entscheidung getroffen wurde? Die Risikominimierung andererseits ist besonders in der Pharmaindustrie von hohem Stellenwert.

Die Simulierung ist eine Vorgehensweise zur Analyse von Systemen, deren Elemente komplexe Zusammenhänge zueinander aufweisen, die einander beeinflussen können. Dies ist überwiegend bei dynamischem Systemverhalten gegeben. Bei der Simulation werden Experimente an einem Modell durchgeführt, um Erkenntnisse über das reale System zu gewinnen. Im Zusammenhang mit Simulation spricht man von dem zu simulierenden System und von einem Simulator als Implementierung oder Realisierung eines Simulationsmodells. Letzteres stellt eine Abstraktion des zu simulierenden Systems dar (Struktur, Funktion, Verhalten) (Cellier 1991). Der Ablauf des Simulators mit konkreten Werten (Parametrierung) wird als Simulationsexperiment bezeichnet. Dessen Ergebnisse können dann interpretiert und auf das zu simulierende System übertragen werden (Zeigler et al. 2000).

Deswegen ist der erste Schritt einer Simulation stets die Modellfindung. Wird ein neues Modell entwickelt, spricht man von Modellierung. Ist ein vorhandenes Modell geeignet, um Aussagen über die zu lösende Problemstellung zu machen, müssen lediglich die Parameter des Modells eingestellt werden (Fujimoto 2000). Das Modell, respektive die Simulationsergebnisse können dann für Rückschlüsse auf das Problem

und seine Lösung genutzt werden. Daran können sich, sofern stochastische Prozesse simuliert wurden, statistische Auswertungen anschließen.

4.2 Modell-Vorhersagen beim Design von Herstellungsprozessen fester Arzneiformen

Die Verwendung von Modell-Vorhersagen beim Design zur Definition, Vorhersage und Kontrolle von Prozessen ist in vielen Industrien bereits gut etabliert und beginnt sich auf die pharmazeutische Prozessentwicklung und Herstellung auszubreiten. Software zur Modellerstellung hilft den Entwicklern einzelne Prozessabschnitte und in manchen Fällen ganze kontinuierliche Prozesse zu simulieren.

Modellvorhersagen im Design von Prozessen schließt verschiedene Hierarchieebenen und unterschiedliche Herangehensweisen ein. Im einfachsten Fall werden lineare, eindimensionale Modelle (z. B. ein Parameter wird aus einfachen Laborexperimenten extrapoliert) verwendet. Viel komplexer wird es bei einer mehrdimensionalen Analyse, die zu einem mechanistischen Modell führt. Ein ganzheitlicher Ansatz würde hierbei zusätzlich alle grundsätzlichen Prinzipien (z. B. alle Massenflüsse und Energieflüsse) miteinfassen.

Die Pharmaindustrie muss sich weiterentwickeln und die Verwendung von rein statistischen Modellen hinter sich lassen. Modelle, die auf grundlegenden Prinzipien beruhen, ermöglichen ein viel tieferes Prozessverständnis und damit weit über statistische Methoden hinaus, Erkenntnisse zu extrapolieren.

Schon alleine der Vorgang das Wissen zu generieren, welches benötigt wird, um ein Simulationsmodell aufzubauen, ganz gleich ob es auf statistischen oder mechanistischen Methoden basiert, hilft die Prozessentwicklung zu beschleunigen und Risiken während der Produktentwicklung, des Scale-Up oder der kommerziellen Produktion zu verringern. Wenn solche Modelle in engmaschigen Kontrollsystemen verwendet werden, zeigen sich signifikante Vorteile für die Effizienz sowie für die Qualität des Endproduktes (Ewers et al. 2002).

In der Pharmaindustrie wurden bereits einige Fortschritte bei der Implementierung von Simulationsmodellen gemacht, teilweise durch den Vorstoß von prozessanalytischen Technologien (PAT) getrieben. Weiterentwicklungen in den Bereichen der Rechnerkapazitäten und der analytischen Methoden, vor allem der PAT, haben die Möglichkeiten stark erweitert, was praktikabel, messbar und in der Folge durch

Simulationsmodelle realisierbar ist. Diese Entwicklungen erlauben es, mit vertretbaren Mitteln und Ressourcen Modelle zu entwickeln, mit einer viel besseren Präzision als es vorher der Fall war. Im Bereich der Herstellung fester Arzneiformen werden Simulationsmodelle z. B. beim Scale-Up von Wirbelschicht-Prozessen unter Nutzung von „Computational Fluid Dynamics“ (CFD) (Parker et al. 2013) und beim Tabletten Überzug unter Anwendung von mechanistischen Modellen (Chen et al. 2010) und „discrete element modeling“ (DEM) (Fichana et al. 2009) verwendet.

4.3 Modelle in der Produktionsentwicklung

Ein Modell für die Prozesskontrolle einer kontinuierlichen, fabrikweiten Herstellung fester Arzneiformen wird aktuell am Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, entwickelt (Lakerveld et al. 2013). Das Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing (CCM) zum Beispiel hat einen funktionierenden Prototypen einer (end-to-end) kontinuierlichen Herstellungslinie gebaut, welcher überzogene Tabletten direkt aus dem Wirkstoff produziert. Darin wurde ein Kontrollsystem integriert, welches Simulationsmodelle für den gesamten Prozess verwendet. Die Modelle der einzelnen Prozessschritte werden dabei mit grundlegenden Prinzipien wie Mengenbilanzen, Energiebilanzen und Reaktionskinetik beschrieben (Benyahia et al. 2012). Der Vorteil bei der Verwendung solch grundlegender Prinzipien für die Simulationsmodelle liegt darin, dass mit wenigen Daten ein Simulationsmodell erstellt werden kann, welches verlässliche Vorhersagen liefert. Statistische Modelle dagegen zeigen Schwächen bei Extrapolationen außerhalb der Datenreichweite. Das MIT verwendete die Modeling Software, um die individuellen Prozessschritte zu verbinden und dann durch die Simulation des gesamten Herstellungsprozesses die Prozesskontrollen miteinander abzustimmen. Ohne das Simulationsmodell wäre die Fertigstellung des Projektes nicht in angemessener Zeit möglich gewesen, da alle Prozesskontrollen in langwierigen „Trial-and-Error“ Versuchen miteinander abgestimmt werden müssten. Denn besonders beim Aufbau eines kontinuierlichen Prozesses ist es wünschenswert, schnell den „steady-state“ der Produktion zu erreichen und dabei die Produktion von zu viel „out-of-specification“ (OOS) Material zu vermeiden.

4.4 Simulationssoftware

Simulationssoftware ist in vielen Ausführungen erhältlich und liefert unterschiedliche computergestützte Ergebnisse bei technischen Entwicklungs- und Herstellungsaufgaben in verschiedenen Prozessindustrien einschließlich der pharmazeutischen Produktion. Modellierung und Simulationssoftware sind in der Wirkstoffherstellung bei Prozessschritten wie der Auswahl von Lösungsmitteln, Kristallisation und Phasentrennung für Batch-Produktion sowie für kontinuierliche Herstellungsprozesse bereits etabliert. Die Simulation von Herstellungsprozessen fester Arzneiformen wird bislang kaum beachtet. Das liegt unter anderem daran, dass das Verhalten von festen Arzneiformen abhängig ist von Oberflächenenergie, Fließfähigkeit und der Kompaktierung, welche nur aufwendig zu charakterisieren sind. Ein besseres Verständnis der Eigenschaften fester Arzneiformen würde helfen, Computersimulationen zu entwickeln, die akkuratere Ergebnisse liefern. Ein Beispiel ist die Software zur Simulation von Teilbereichen der Herstellung fester Arzneiformen (Sichten/Sieben, Trocknung, Wirbelschichter) der Firma AspenTech, die 2012 von SolidSlim übernommen wurde. Obwohl diese Technologie primär für die chemische Prozessindustrie gedacht war, sind unter den Nutzern auch pharmazeutische Hersteller.

Simulationssoftware kann in allen Phasen der pharmazeutischen Produktion eingesetzt werden, von Forschung und Entwicklung über die Qualitätskontrolle bis zur Herstellung. Zum Beispiel können Prozessentwickler die Software nutzen, um Interaktionen zwischen Hilfsmittel und Wirkstoff besser zu verstehen oder um Mischvorgänge zu optimieren. Andererseits kann prozessspezifische Software genutzt werden, um Daten über den Prozess zu gewinnen (z. B. Zusammensetzung der Formulierung, PAT Sensordaten), die dann als Input für Vorhersage-Modelle dienen und es Prozessentwicklern ermöglichen „was-wäre-wenn“ Fragestellungen zu evaluieren.

Computational Fluid Dynamics (CFD) Software kann für die Simulation von weit verbreiteten Szenarien verwendet werden, wie beispielsweise dem Scale-Up eines Misch tanks oder komplizierteren Vorgängen wie die dreidimensionale Simulation eines Fließbettes (z. B. Beschichten von Tabletten im Wirbelschichtbett).

Der Partikel-Fluss selbst kann mit CFD Modellen ausreichend simuliert werden, aber um mehr Details über das Verhalten von Partikeln abzubilden (wie Partikel untereinander, mit der Kesselwand, Geräteteilen oder dem Luftfluss interagieren), verwenden Entwickler Diskret Element Modeling (DEM) Software. DEM Software verfolgt die Interaktionen zwischen jedem numerisch erfassbaren Partikel, simuliert die Kräfte bei Kontakt untereinander sowie den Energietransfer durch Kollision und den Wärmeaustausch zwischen den Partikeln. DEM wird bereits umfangreich zur Simulation von Mischung und Beschichtung verwendet, das Interesse an solchen DEM Simulationen weitet sich aber aktuell verstärkt auf Granulierung und Kompression aus. Ein weiterer Typ von CFD Simulationen widmet sich dem mehrphasenfließenden System (multiphase fluid flow), welches bei Verfahren der numerischen Strömungsmechanik zur Behandlung zweiphasiger Strömungen angewendet wird. Diese Methode kann je nach Mischungsverhalten der Phasen unterschiedlich komplex werden und erlaubt zum Beispiel die Simulation von Suspensionen. Solche Modelle können Momentaufnahmen liefern oder in Echtzeit simulieren, was bei Übergangszuständen zwischen Phasen interessant sein kann. Mit steigender Komplexität der Simulationen steigt auch die benötigte Zeit sowie Rechenkapazität und somit die Kosten. Wenn es darum geht, einen Prozess zu simulieren, müssen Überlegungen zur Balance zwischen der Genauigkeit, die benötigt wird, und den simulationstechnischen Kosten, die dabei entstehen, angestellt werden.

In der Vergangenheit waren die Kapazitäten von Computersimulationen limitiert auf Anwendungen im Labor oder Pilotmaßstab. Trotzdem waren die Ergebnisse oft hilfreich, um bei Scale-Up-Entwürfen den Prozessingenieuren die Arbeit zu erleichtern. Aktuell werden verbesserte Rechenkapazitäten dafür genutzt, DEM Simulationen im Produktionsmaßstab anzuwenden (DEM Solutions).

Andere Simulationssoftware-Typen nutzen Fließbildmodelle, um individuelle Prozessschritte zu beschreiben und bieten Vorrichtungen zum Austausch von Daten zwischen diesen Prozessen. Diese Methode kombiniert Techniken wie DEM, CFD und Population Balance Modeling, was dafür verwendet wird, in der Entwicklung fester Arzneiformen vorherzusagen, welche Prozessarten (z. B. Nassgranulieren, Trockengranulieren oder Walzenkompaktierung) angestrebt werden sollten oder für

die Vorhersage, wie API Eigenschaften sich auf Tabletten Produktion auswirken können (Sen et al. 2013a).

4.5 Entwicklungen auf dem Gebiet der Simulationsmodelle für die Pharmaproduktion

Die zunehmende Verwendung von Simulationen in der pharmazeutischen Industrie wird zum einen von der Verfügung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur besseren Kontrolle von Herstellungsprozessen durch die Verwendung von Quality by Design (QbD) und PAT angetrieben, zum andern durch die Notwendigkeit die Entwicklungskosten von Fertigarzneimitteln zu reduzieren und den Entwicklungsprozess zu beschleunigen. Weiterhin wird die stärkere Fokussierung auf Effizienz die Industrie stärker in Richtung Prozesssimulation treiben. Einen Prozess erst zu simulieren, bevor Experimente gemacht werden, spart Zeit und Geld, denn Simulationen sind schneller und kostengünstiger als Labor- oder Pilotfabrikexperimente. Tatsächlich werden Entwicklungen an Simulationsmodellen und experimentelle Entwicklungen oft parallel erarbeitet und korrelieren miteinander. Wenn beide Methoden zusammen verwendet werden, reduzieren sich die Fehler und der Prozess wird besser verstanden.

Simulationsmodelle können für Vorhersage, Interpretation, Verständnis und Kontrolle von pharmazeutischen Prozessen verwendet werden. Solche Anwendungen führen dazu, die Verlässlichkeit der Prozesse stark zu verbessern und die Anzahl der OOS Produkte erheblich zu reduzieren.

Die echte Stärke von Simulationssoftware zeigt sich für die Pharmaindustrie dann, wenn die Simulation einen gesamten kontinuierlichen Herstellungsprozess erfasst, einschließlich dreidimensionaler Modelle der Prozessschritte (DEM, multi-phase fluid flow) und eindimensionaler Modelle des Transfers von einer Einheit zur nächsten (z. B. Fluss durch ein Rohr). Den Prozess als Ganzes zu simulieren, ermöglicht eine verbesserte Prozesskontrolle, bei der für jede Parameterveränderung einer Prozesseinheit berücksichtigt wird, wie sich diese auf andere Teile des ganzen Prozesse auswirkt und welche andere Prozesseinheit betroffen wäre (Mascia et al. 2013).

Viele große Pharmafirmen nutzen CFD meist aber auf niedrigem Niveau und kleinere Pharmafirmen fangen gerade erst an, CFD zu verwenden. Die Prozessindustrie (wie z. B. die Chemieindustrie), Herstellungsindustrien (z. B. die Automobilindustrie) und

Industrien in denen Flüsse und Partikel-Interaktionen kritische Komponenten sind (wie die Luftfahrt- und Nuklearindustrie) verwenden Simulationen bereits auf fortgeschrittenem Niveau (Markarian 2013). Die Aufgabe aller Beteiligten in der pharmazeutischen Industrie (Lieferanten von Software und Equipment, pharmazeutische Hersteller und die Wissenschaft) ist es, zusammenzuarbeiten und die Verbesserung der Instrumente voranzutreiben, um pharmazeutische Herstellungsprozesse besser zu verstehen.

4.6 Anwendung von Simulationsmodellen

In Zeiten von steigendem globalen Wettbewerb und Kostendruck wird es immer wichtiger, neue Arzneimitteln in der kürzest möglichen Zeit auf den Markt zu bringen. Unter Zeitdruck zu stehen ist eines der größten Probleme heutzutage und betrifft alle Beteiligten des Arzneimittelmarktes: Forschende Pharmaunternehmen mit patentierten Innovationen genauso wie Generikahersteller. Im Rennen um schnellere Entwicklungen und Möglichkeiten, die Marktreife von pharmazeutischen Produkten zu beschleunigen, bekommt die Gebiete des computerbasierten Prozessverständnisses und der Prozesskontrolle steigende Aufmerksamkeit.

Um schneller mit einem Produkt am Markt zu sein, muss der Blick auf bessere und neuere Werkzeuge gerichtet werden, die dabei helfen können, die Qualitätsstandards und die Automatisierung und damit die Profitabilität zu verbessern, sowie gleichzeitig die Zeit bis zur Marktreife stark zu reduzieren.

Die Anwendungen von wissenschaftlich fundiertem Design des Produktionsprozesses ermöglicht es, diese Ziele schneller zu erreichen als auf neuere, besser designte Maschinen zu warten. Eine schnellere und bessere Prozesskontrolle basiert auf neuen Softwareentwicklungen, die von Prozesssimulationen und Simulationsmodellen abgeleitet werden. In Silico Produkt- und Prozessentwicklung verkürzen nicht nur die Entwicklungszeit von Arzneimitteln extrem, sie führen dadurch auch erheblich zu Einsparungen durch die Verringerungen von Fehlversuchen (Cevc 2014; Rogers et al. 2005).

4.6.1 Übersicht von Prozesssimulationen in der Pharmaindustrie

In der Literatur sind einige Simulationstypen zu finden, die für verschiedene Analysen in den fortschreitenden Phasen des Lebenszyklus von Arzneimitteln verwendet werden können. Eine Übersicht dazu ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Tabelle illustriert die Phasenübergreifende Verwendung unterschiedlicher Simulationstypen im LCM von Arzneimitteln. Erläuterung zu den Simulationstechniken findet in den nachfolgenden Kapiteln statt, hier soll ein erster Überblick gegeben werden.

Tabelle 2: Verwendung verschiedener Simulationstypen im Lebenszyklus von Arzneimitteln

Zyklusphase	Forschung und Entwicklung	Prä-Klinik	Klinische Entwicklung	Vermarktung
Discrete Event Simulation			Patientenfluss	
	Portfolio Optimierung			Ressourcen Optimierung
	Modeling und Simulation von PK/PD			
	Lean Six Sigma* Simulationen			
			Clinical Trials	
Monte Carlo Simulation	Technologische Wertschöpfung	CRO-Kosten	Produktkosten	Six Sigma* Simulationen
			Projektdauer	
Diskrete Element Simulation	Untersuchungen zu Partikelverhalten in Entwicklungsprozessen		Untersuchungen zu Partikelverhalten in Herstellungsprozessen	
Finite Element Simulation				Luftfluss in Reinräumen
Agent based Simulation			Patientenfluss	Supply Chain
	Produkt Portfolio Management			
Flowsheet Simulation	Projekt-Screening	Evaluierung von alternativen Produktionsprozessen		Weiterführende Optimierung
	Strategische Planung		Equipmentgröße und -design	Produktionsplanung

*Six Sigma ist eine Methode um statistische Fehlerzahlen in Prozessen vereinfacht darzustellen. Die Standardabweichung der Normalverteilung wird verwendet um das Sigma-Niveau zu ermitteln. Beispielsweise entspricht ein Niveau von sechs Sigma (sechs Standardabweichungen vom Mittelwert) bei einer Millionen Fehlermöglichkeiten, weniger als vier Fehlern.

4.7 Grenzen einer Simulation

Jeglicher Form von Simulation sind auch Grenzen gesetzt. Die erste Grenze folgt aus der Begrenztheit der Mittel, das heißt der Endlichkeit von Energie (zum Beispiel auch Rechenkapazität), Zeit und nicht zuletzt Geld. Eine Simulation im Pharmaunternehmen

sollte auch wirtschaftlich gesehen Sinn ergeben. Aufgrund dieser Einschränkungen muss ein Modell möglichst einfach sein. Das wiederum bedeutet, dass die verwendeten Modelle oft eine grobe Vereinfachung der Realität darstellen. Diese Vereinfachungen beeinträchtigen naturgemäß auch die Genauigkeit der Simulationsergebnisse. Die zweite Grenze folgt aus folgendem Ansatz: Ein Modell liefert nur in einem bestimmten Kontext Ergebnisse, die sich auf die Realität übertragen lassen. In anderen Parameterbereichen können die Resultate schlichtweg falsch sein. Daher ist die Validierung der Modelle für den jeweiligen Anwendungsfall ein wichtiger Bestandteil der Simulationstechnik (Zeigler et al. 2000).

4.8 Modellbildung

Die Modellbildung abstrahiert mit dem Erstellen eines Modells von der Realität, weil diese meist zu komplex ist, um sie genau abzubilden. Dies wird aber auch gar nicht beabsichtigt, vielmehr sollen lediglich die wesentlichen Einflussfaktoren identifiziert werden, die für den zu betrachtenden Prozess bedeutsam sind.

Man unterscheidet die strukturelle und die pragmatische Modellbildung. Bei struktureller Modellbildung ist die innere Struktur des Systems bekannt, es wird jedoch bewusst abstrahiert, modifiziert und reduziert. Man spricht hier von einem Whitebox-Modell. Bei pragmatischer Modellbildung ist die innere Struktur des Systems unbekannt, es lässt sich nur das Verhalten bzw. die Interaktion des Systems beobachten und modellieren. Die Hintergründe lassen sich meist nicht oder nur zum Teil verstehen – hier spricht man von einem Blackbox-Modell. Zudem gibt es Mischformen, bei denen Teile des Systems bekannt sind, andere wiederum nicht. Nicht alle Wechselwirkungen und Interaktionen zwischen Teilkomponenten lassen sich nachvollziehen – hier spricht man vom Greybox-Modell. Diese Mischform ist die häufigste, weil es aufgrund von Kosten-Nutzen-Überlegungen meist ausreichend ist, das System auf diese Weise abzubilden (Stachowiak 1973).

Bei der Modellbildung lassen sich nach (Thalheim 2010) folgende Prozesse differenzieren:

- Abgrenzung: Nichtberücksichtigung irrelevanter Objekte
- Reduktion: Weglassen von Objektdetails
- Dekomposition: Zerlegung, Auflösung in einzelne Segmente

- Aggregation: Vereinigung von Segmenten zu einem Ganzen
- Abstraktion: Begriffs- bzw. Klassenbildung

Wenn das Modell etabliert ist, besteht die Möglichkeit, neue Einsichten in die untersuchten Fragestellungen zu erlangen und bei der Interpretation zu neuen Erkenntnissen zu gelangen. Diese duale Rolle der Simulation, als Brücke zwischen Modellen und theoretischen Prognosen auf der einen Seite und zwischen Modellen und experimentellen Ergebnissen auf der anderen ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Durch diese verbindende Position und die Art und Weise wie Simulationen erstellt, ausgeführt und analysiert werden, bezeichnet die Fachwelt diese oft als Computer Experimente (Allen und Tildesley 1987).

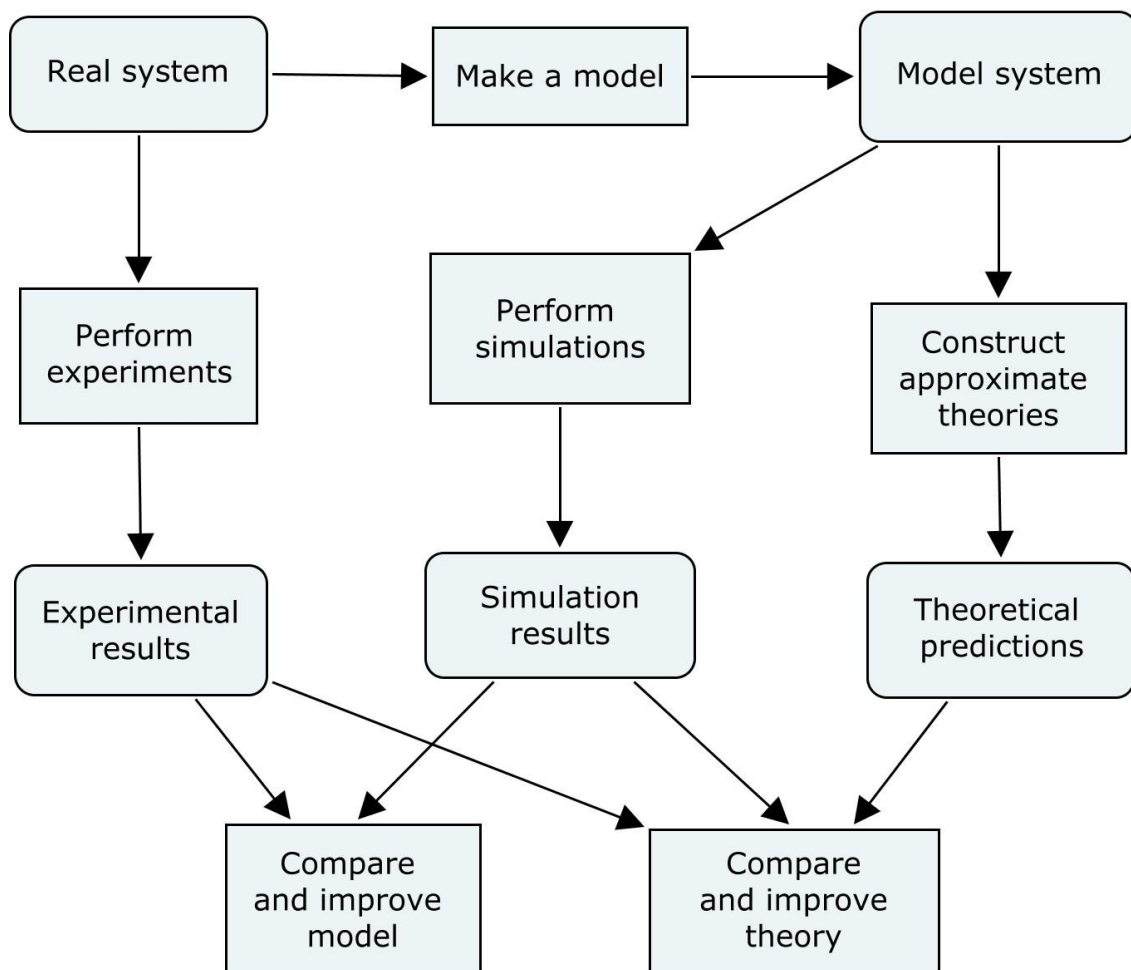


Abbildung 22: Ablauf einer Modellbildung. Das Flussdiagramm zeigt die Beziehung zwischen Experiment, Simulation und Theorie. Adaptiert von (Allen und Tildesley 1987).

Es existiert ein grundsätzlicher Gegensatz zwischen der Komplexität und der Qualität eines Modells. Ein Ziel des Modellierers ist generell die Reduzierung der Komplexität des Modells gegenüber der Realität. Ein häufiger Trugschluss ist daher, ein Modell mit der Realität gleichzusetzen. Tatsächlich kann lediglich der Modellkontext bestimmt und optimiert werden. Damit wird die Zweckbindung des Modells bestimmt. Weiter kann das Modell hinsichtlich der Komplexität variiert werden. Im Grundsatz bleibt das Modell in allen Merkmalen außer der Verständlichkeit immer hinter der Realität zurück (Häusler et al. 2007). Das Bonini-Paradoxon formuliert dieses bekannte Problem: „Werden Modelle komplexer Systeme vollständiger, so werden sie auch weniger verständlich. Anders ausgedrückt: während ein Modell realistischer wird, wird es ebenso schwierig zu verstehen, wie der reale Prozess, den das Modell repräsentiert.“ (Dutton und Starbuck 1971)

4.9 Diskrete Simulation

Die diskrete Simulation benutzt die Zeit, um nach statistisch oder zufällig bemessenen Zeitintervallen bestimmte Ereignisse hervorzurufen, welche ihrerseits den (nächsten) Systemzustand bestimmen (Banks 2010).

Auch als Ablaufsimulation oder ereignisgesteuerte Simulation bezeichnet, findet die diskrete Simulation im Produktions- und logistischen Bereich ihre hauptsächliche Anwendung. Der weit überwiegende Teil der Praxisprobleme liegt in diesem Bereich. Die Modelle dieser Simulation sind im Gegensatz zu den kontinuierlichen gut mit standardisierten Elementen (z. B. Zufallszahlen, Warteschlangen, Wahrscheinlichkeitsverteilungen usw.) darstellbar (Fishman 2001).

Die Stärke der diskreten Simulation liegt darin, dass sie den Zufall bzw. die Wahrscheinlichkeit in das Modell mit einbezieht und bei genügend häufiger Durchrechnung eine Aussage über die zu erwartende Wahrscheinlichkeit der verschiedenen Systemzustände liefert. Das Anwendungsfeld für diese Art der Simulation ist daher entsprechend groß (Gipser 1999):

- Arbeitsabläufe in der Produktion (alle Automobilhersteller sind große Simulationsanwender)
- Prozesse der Logistik (Supply-Chains, Container-Umschlag usw.)

- Abläufe mit großem Personen- oder Güter-Aufkommen (Flughäfen, Großbahnhöfe, aber auch andere Systeme wie z. B. Krankenhäuser)

Unter dem Begriff „Digitale Fabrik“ versuchen große Unternehmen – besonders des Fahrzeug- und Flugzeugbaus – die (vorwiegend animierte) Ablaufsimulation mit Verfahren zur Kostenermittlung, zur automatisierten Erstellung technischer Dokumentation und Planungssystemen für Produktionsstätten und -anlagen zu koppeln, um so Entwicklungszeiten und -kosten sowie Qualitätsprüfungs- und Wartungsaufwendungen zu minimieren (Rubinstein und Melamed 1998).

Eine weitere Form stellt die ereignisorientierte Simulation dar, welche eine Unterart der diskreten Simulation ist. Bei dieser erfolgt der Simulationsfortschritt durch Ereignisse. Ein ereignisorientiertes Simulationsmodell kann eindeutig beschrieben werden durch ein Zustandsmodell, einen Ereigniskalender (oder eine Ereignisliste), Ereignisroutinen und die Zeit. Der Ereigniskalender enthält eine Liste zukünftiger Ereignisse mit dem Namen und der Art des Ereignisses und dem Zeitpunkt seines Eintretens. Dabei können bestimmte Ereignisse wiederum neue Ereignisse in der Zukunft auslösen. Somit können auch komplexe Verhalten simuliert werden. In der programmtechnischen Umsetzung wird die Ereignisliste nach dem Eintrittszeitpunkt sortiert und immer das als nächstes eintretende Ereignis abgearbeitet (Thiede et al. 2013; Varma et al. 2008).

Die Ereignisroutinen enthalten Anweisungen zur Ausführung je eines Ereignistyps und legen die Logik fest, nach der die Simulation abzulaufen hat. Nur wenn es sich beim Zustandsmodell um ein formales Modell handelt, kann das zugehörige Simulationsmodell mit Hilfe eines Computerprogramms verarbeitet werden.

5. Berechnung und Analyse der Simulation von klassischem Scale-Up im Vergleich zu modularem Produktionsaufbau

5.1 Simulation von Prozessen, Anlagen und Kapazitäten in der Arzneimittelherstellung

Wie in den ersten Kapiteln beschrieben, betrachtet LCM von Arzneimitteln den gesamten Lebenszyklus von der Idee und der Erforschung eines Wirkstoffs über klinische Studien, Produktionsaufbau und Markteintritt bis zum Ende der Produktion und der Rücknahme vom Markt.

Diese grundlegenden Abläufe und Entscheidungspunkte werden in diesem Kapitel aufgezeigt, erläutert und anschließend in ein Berechnungsmodell eingearbeitet, welches bei wichtigen strategischen Entscheidungen mit einigen essentiellen Parametern eine Vorausberechnung und damit eine Prognose von Umsatz und Kosten des simulierten Arzneimittels erlaubt.

Wie kann eine Simulation des Produktlebenszyklus von Arzneimitteln aussehen?

Beginnend mit einer Kernsimulation, einer ersten überschaubaren Simulation der wichtigsten Prozesse, stellt sich die Frage, welche Zahlen und Fakten hierfür die entscheidenden sind. Welche Prozesse sind ausschlaggebend? Welche Zahlen stehen im Vorfeld zur Verfügung? Welche sind unabdingbar und wie zutreffend können Annahmen und Schätzungen dazu gemacht werden? Wie sind diese untereinander verknüpft? Wo und wie stark beeinflussen sich diese Zahlen gegenseitig? Wie „generell“ sind diese Annahmen tatsächlich? Eins ist sicher, jede Simulation im Vorfeld kann nur tendenzielle Voraussagen treffen und unterscheidet sich in ihrer Qualität, welche Daten mit welcher Genauigkeit zur Verfügung stehen.

Eine erste Simulation ist spätestens ab der präklinischen Phase sinnvoll, denn hier kann die Planung der späteren Produktion beginnen. Die genaue Simulation mit möglichst vielen Details über den Produktionsprozess sollte nach der klinischen Phase II durchgeführt werden. Spätestens zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung dürfte die zulassungsreife Darreichungsform entwickelt sein und eingesetzt werden. Somit können Details der Produktion angenommen und als Parameter in die Simulation eingegeben werden.

Welche 10 Kennzahlen sind die entscheidenden in der pharmazeutischen Produktion?

1. Zeit – Je schneller das Medikament die Zulassung bekommt und in den Handel gebracht werden kann, desto länger kann es hochpreisig unter Patentschutz verkauft werden.
2. Produktionskapazität – Je genauer die Produktion dem Bedarf entspricht, desto geringer sind Lagerkosten und Zeitverlust der Haltbarkeit auf Grund von Überproduktion wird vermieden. Ebenso entstehen kein Imageschaden und Vertrauensverlust bei unzureichender Produktmenge für den Markt (ein einmal wegen mangelnder Lieferung medikamentös umgestellter Patient wird nur selten und schwer wieder zurück zum alten Präparat wechseln).
3. Menge der Patienten/Erreichbarkeit – Die Menge und Erreichbarkeit der Patienten ist ein entscheidendes Kriterium für die Größe des vorhandenen Marktes. Je mehr Patienten es gibt oder erreicht werden können, desto größer muss das Produktionsmodul vom Start weg sein. Ist eine Zulassung in weiter entfernten Ländern fraglich, dann gibt es zwar nominell mehr Patienten, diese sind aber vorerst nicht erreichbar. In diesem Fall kann ein mittelgroßes Modul von Vorteil sein, welches bei weiteren Zulassungen in anderen Ländern und damit einer sprunghaften Marktvergrößerung, in gleicher Bauart relativ schnell aufgebaut und in Betrieb genommen werden kann.
4. Timing und Kosten des Marketings – Wie in Kapitel 4 diskutiert, belaufen sich die Marketingkosten im Schnitt auf 200-300 Millionen Euro. Wann und wie stark Marketingkampagnen laufen, muss mit der steigenden Produktion koordiniert werden. Eine Nichtverfügbarkeit des Produkts lässt großen Marketingaufwand schnell verpuffen. Eine Überproduktion durch Nichtabnahme der Mengen am Markt kann zum Verfall ganzer Chargen führen. Deshalb sind Timing und Koordination von Produktion und Marketing elementar.
5. Kosten Forschung – Diese Kosten können während der Simulation über den Lebenszyklus hinweg dynamisch angepasst werden. Eine Auflistung der Kosten je nach Phase der Entwicklung befindet sich in Kapitel 2.3 Kosten der Arzneimittel Entwicklung. Sie belaufen sich auf rund 800 Millionen Euro.
6. Menge der Ärzte (In welches Fachgebiet gehört das Medikament?) – Die Menge der Fachärzte, die das Medikament verordnen werden, richtet sich grob nach dem

Indikationsgebiet. Die Ärzte sind zum einen ein Kostenfaktor, da Schulungen im Umgang mit dem Medikament notwendig sind und zum anderen ein Umsatzfaktor, denn mehr Ärzte können mehr Arzneimittel verschreiben und anwenden.

7. Preis nach Erstzulassung – Eine kritische Verhandlung zwischen Hersteller und Krankenkassen zu Beginn der Zulassung entscheidet über den Preis bei der Erstzulassung. Tritt keine Einigung ein, entscheidet die Schiedsstelle rückwirkend. Dieser Faktor kann während der Entwicklung antizipiert werden und nach der Entscheidung dynamisch nachgetragen werden.
8. Preis nach Patentauslauf – Hier kann auf Erfahrungswerte bereits ausgelaufener Patente und deren Wirkung auf den Preis des Arzneimittels zurückgegriffen werden. Um mit konkurrierenden Generikaherstellern vergleichbar zu bleiben, ist meist eine Preissenkung von 30-50 % nötig.
9. Kosten der Produktion – Nach der präklinischen Phase der Entwicklung und der Festlegung der Darreichungsform können die Produktion und die damit verbundenen Kosten abgeschätzt werden.
10. Kosten der Distribution – Meist durch die Großhändler, teilweise durch Pharmavertreter und Direktvertrieb bestimmt. Diese Kosten sind gut abschätzbar da die Vertriebswege bekannt und die Rabatte für Großhändler gesetzlich festgelegt sind.

Diese Entscheidungskriterien können von Unternehmen aus Erfahrungswerten, Marktanalysen und internen Erhebungen in Erfahrung gebracht und bei einer Produktionsplanung eingesetzt werden.

5.2 Berechnung der Simulation

Für die Simulation wurde ein Bezugssystem zur Berechnung von Produktionsprozessen erarbeitet. Grundsätzlich sieht das Modell der Simulation wie folgt aus:

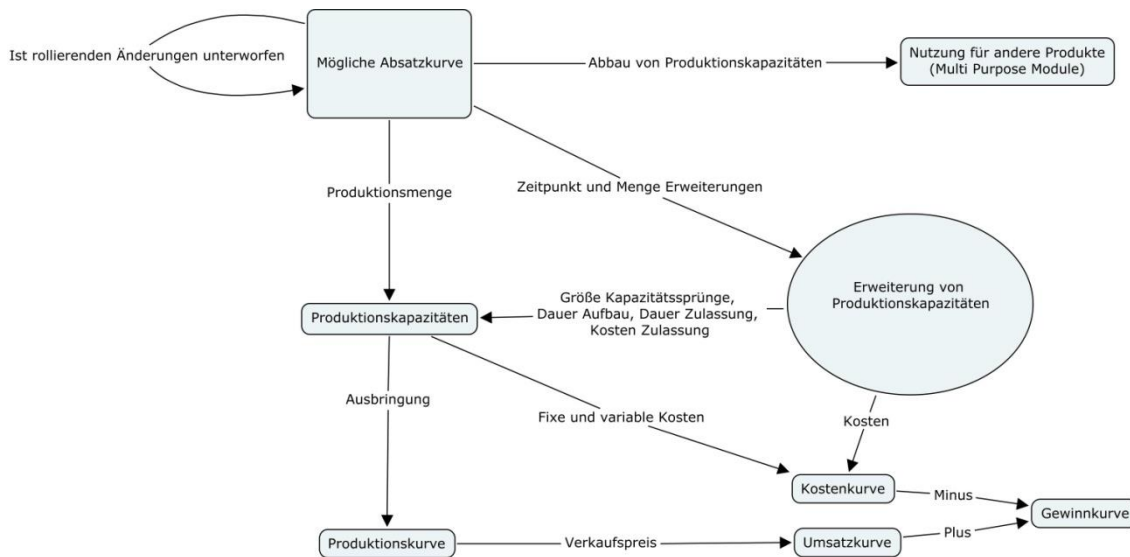


Abbildung 23: Zusammenhänge in der Berechnung der Simulation

In Abhängigkeit vom Absatz des Arzneimittels am Markt werden die Produktionskapazitäten angepasst, um die Gewinnkurve zu optimieren. Hierfür werden verschiedene Szenarien erstellt, um unterschiedliche Situationen richtig bewerten zu können. Dabei stehen Multifunktionsmodule als Produktionsanlagen im Mittelpunkt, die mit geringem Aufwand die Produktionskapazitäten anpassen und zwischen verschiedenen Produkten verlagern können. Ausgehend von der Absatzkurve, die nach einer gründlichen Marktanalyse als eigene Annahme zu Grunde liegt, werden Produktionskapazitäten geplant. Die Produktion verursacht fixe und variable Kosten, die mit der Umsatzkurve zusammen in einer Gewinnkurve resultieren. Die Umsatzkurve entsteht aus der Ausbringung der Produktion und den Zahlen, die durch den Verkaufspreis entstehen. Es resultiert eine Gewinnkurve, die letztendlich den Erfolg der Planung zeigt. Änderungen am Markt und bei den Absatzzahlen müssen durch Analysen bewertet werden und können entweder in der Erweiterung von Produktionskapazitäten oder im Abbau dieser münden. Eine Erweiterung führt zu einer veränderten Kosten-, Produktions-, Umsatz- und auch Gewinnkurve.

Die Tabellen 3 und 4 auf den folgenden Seiten zeigen die Daten nach eigener Annahme für eine Umsatzkurve, die dem theoretischen Modell ähnlich ist. Über die Jahre auf der

x-Achse werden die Umsatzzahlen auf der y-Achse aufgetragen. In diesem Modell lassen sich z. B. Preisänderungen über die Jahre veranschaulichen.

Das Beispiel als fiktives Modell zur Überprüfung der Simulation zeigt eine Produktion, die nach elf Jahren Entwicklung mit der Zulassung und einer kurzen Anlaufphase am Markt als Innovator relativ schnell eine Sättigung erreicht. Mit dem Auslaufen des Patentschutzes nach zwanzig Jahren verliert das Produkt rapide an Marktanteilen durch generische Konkurrenten und die Tatsache, dass keinerlei Preisanpassungen oder Patentauslaufstrategien angewendet wurden.

Die hier verwendeten Kosten und Zahlen, sowie die in den folgenden Berechnungen enthaltenen Werte, wurden der Literatur entnommen und stellen ein fiktives Szenario dar.

Tabelle 3: Entwicklung von Produktionsmenge und Umsatz über 25 Jahre

Zeitpunkt [Jahr]	Umsatz in Mio. €	Produktionsmenge [Mio. Stk]	Preis pro Stk [€]
11	0	0	0
12	100	200	0,5
13	500	1000	0,5
14	1000	2000	0,5
15	1000	2000	0,5
16	1000	2000	0,5
17	1000	2000	0,5
18	1000	2000	0,5
19	1000	2000	0,5
20	1000	2000	0,5
21	200	400	0,5
22	100	200	0,5
23	50	100	0,5
24	50	100	0,5
25	50	100	0,5

Tabelle 4: Zeitrahmen der Produktion

Produktionsvolumen in den Phasen	Produktionsmenge [Mio. Stk/Phase]
Klinik I	0.0001
Klinik II a	0.001
Klinik II b	0.01
Klinik III	0.1
Produktion	
Start der Produktion [Jahr]	ergibt sich aus Ende Klinik III
Dauer Hochfahren der Produktion [Jahre]	2
Blüte des Produkts	6 Jahre, Jahr 14-20
Niedergang des Produkts	5 Jahre, Jahr 20-25
Maximale Produktionsmenge in der Blüte [Mio. Stk]	2000
Preis pro Stück zu Produktionsstart [€]	0,5
Preis pro Stück im Jahr 21 [€]	0,5

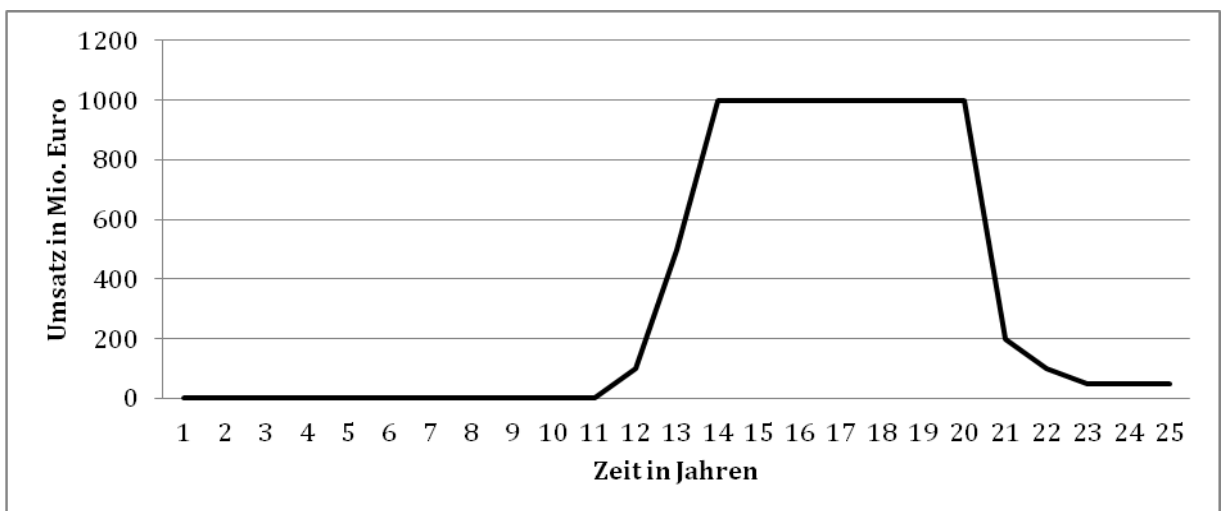


Abbildung 24: Umsatzverlauf auf Basis der Daten aus Tabelle 3

Aus der Berechnung resultiert eine Umsatzkurve, die in etwa der Kurve des Produkt-Lebenszyklus entspricht. Mit verschiedenen Preismodellen und Produktionszahlen können je nach Produkt entsprechende Kurven generiert und verglichen werden. So

können verschiedene Produktionsstrategien mit Umsatzkurven dargestellt werden, um strategische Entscheidungen zu simulieren.

5.3 Modularer Produktionsaufbau im Vergleich zu klassischem Scale-Up

Anhand des Beispiels Tablettenmodul wird im Folgenden gezeigt, wie sich die Verwendung verschiedener Modulkapazitäten auf die Produktion und die Kalkulation auswirken kann.

Ziel der Berechnungen ist es, durch Wegfallen eines möglichen Scale-Up, die Zeit der Blüte des Produktes zu steigern und den Zeitpunkt des Hochfahrens der Produktion nach vorne zu verschieben.

Dabei werden vier Module simuliert, die gemäß der Ausbringungskapazität gemessen in Stückzahl pro Stunde [Stk/h] als Modul 10, Modul 100, Modul 1.000 und Modul 10.000 bezeichnet werden. Bei einer angenommenen Produktionsdauer von zehn Stunden, ergeben sich die Chargengrößen 100, 1.000, 10.000 und 100.000.

5.3.1 Kosten für den Aufbau eines Moduls

Zu Beginn sind die Investitionskosten mit 10-40 Millionen Euro pro Modul je nach Größe zu kalkulieren, was die handelsüblichen Anschaffungskosten widerspiegelt. Dazu kommen Qualifizierungskosten im Rahmen von 3-10 Millionen Euro pro Modul und Baukosten im Bereich von 5-15 Millionen Euro pro Modul. Die benötigte Zeit für den Aufbau eines Moduls wird mit einem halben Jahr veranschlagt. Diese Zeit wird immer pro Modul benötigt, ganz gleich ob es sich um das erste oder ein Folgemodul handelt, da der mechanische und technische Aufbau immer gleich aufwendig bleibt.

Prozessentwicklungskosten

In der pharmazeutischen Produktion muss aus Gründen der Qualitätssicherung jeder Prozess, der zu einem Produkt für den Arzneimittelmarkt führt, vor der Inbetriebnahme qualifiziert und validiert werden. Die Prozessvalidierungskosten für das erste Modul liegen je nach Größe zwischen 10.000 und 1.000.000 Euro. Anschließend Verfahrenstransferkosten, die bei Aufbau eines gleichartigen Moduls entstehen, liegen bei 5.000 Euro bis 500.000 Euro pro Modul. Hier zeigt sich die große Stärke des modularen Aufbaus, da nur in diesem Fall ein kostengünstiger und schneller Verfahrenstransfer möglich ist. Auch bei einem Scale-Up zum nächst größeren Modul können viele Erkenntnisse transferiert werden, was zu sehr geringen

Verfahrenstransferkosten führt. Für einen Produktwechsel muss die Prozessvalidierung von vorne gestartet werden, was sich auch in ähnlichen Kosten wie denen beim ersten Modul niederschlägt. Die Zeiten pro Modul, die für eine Prozessvalidierung gebraucht werden, müssen mit einem halben bis anderthalb Jahren berechnet werden, je nach Chargengröße. Die Verfahrenstransferdauer ist in der Regel bei allen Modulgrößen auf ein halbes Jahr beschränkt.

Tabelle 5: Kostenvergleich verschiedener Produktionsmodule

Module	Modul 10	Modul 100	Modul 1000	Modul 10000
Ausbringung [Stk/h]	10	100	1000	10000
Chargengröße [Stk] (ca. 10h Produktion)	100	1000	10000	100000
Kosten für den Aufbau eines Moduls				
Investitionskosten [Mio. €/Modul]	10	20	30	40
Qualifizierungskosten [Mio. €/Modul]	3	5	8	10
Baukosten [Mio. €/Modul]	5	8	12	15
Zeit für den Aufbau des ersten Moduls eines Typs [Jahre]	0,5	0,5	0,5	0,5
Zeit für den Aufbau eines Moduls (nicht das erste Modul) [Jahre]	0,2	0,2	0,2	0,2
Prozessentwicklungskosten				
Prozessvalidierungskosten [Mio. €/für das erste Modul] <i>Sprungkosten</i>	0,01	0,02	0,05	0,1
Verfahrenstransferkosten [Mio. € pro gleichartiges Modul]	0,005	0,005	0,005	0,005
Verfahrenstransferkosten bei Scale-Up [Mio. € pro Folgemodul]	0	0,025	0,025	0,025
Verfahrenstransferkosten bei Produktwechsel [Mio. € pro Folgemodul]	0,01	0,01	0,01	0,01
Prozessvalidierungsdauer [Jahren für das erste Modul]	0,5	0,5	0,5	0,5

Fortsetzung Tabelle 5

Verfahrenstransferdauer [Jahre pro Folgemodul]	0,5	0,5	0,5	0,5
Summe Dauer Neuaufbau [Jahre] (Summe aus Aufbau und Validierung)	1	1	1	1
Summe Aufbaukosten [Mio. €]	18,01	33,02	50,05	65,10

In der Summe kann für einen Neuaufbau eine Dauer von ca. ein Jahr prognostiziert werden, bei Aufbaukosten von 18 bis 66 Millionen Euro je nach geplanter Kapazität.

5.3.2 Kosten für den Betrieb eines Moduls

Die Produktion wird modular geplant, um flexibel auf die Märkte reagieren zu können. Dabei gibt es eine Auswahl verschiedener Modulgrößen, die sich darin unterscheiden, wie groß die Ausbringung [Stk/h] ist. Als Beispiele werden aufgeführt Modul 10, 100, 1.000 und 10.000. Bei einer zehnstündigen Produktion pro Tag sind dann entsprechend Chargengrößen 100, 1.000, 10.000 und 100.000 [Stk] zu erwarten.

Für das Modell werden nun die ersten Investitionen als Kostenfaktoren abgefragt:

- Was kosten der Aufbau und der Anschluss pro Modul?
- Wie hoch sind die gesamten Investitionskosten pro Modul?
- Wie hoch sind die Qualifizierungskosten?
- Gibt es Baukosten?
- Wie lange dauert der Aufbau eines Moduls (in Monaten)?

Steht das Modul, kommen mit der Prozessentwicklung und -validierung weitere Kosten dazu. Zunächst die Prozessvalidierungskosten, anschließend evtl. Verfahrenstransferkosten bei einem Produktwechsel oder bei Aufbau eines Folgemoduls für den Scale-Up. Hier zeigt sich die Stärke des modularen Systems, denn weitere gleichartige Module anzuschließen ist einfacher und kostengünstiger als ein Modul zu verwerfen und ein anderes neu aufzubauen. Diese Kosten sind als Sprungkosten anzusehen. Zu den Fixkosten zählen vor allem die Wartungskosten der Module und die Qualitätssicherung der einzelnen Chargen. Variable Kosten entstehen durch generelle Qualitätskosten, das Probenzugvolumen, die Energiekosten, die Personalkosten (sind variabel, weil Schichten hinzukommen und wegfallen können je

nach Auftragslage) und Materialkosten. Zudem muss der Faktor Zeit betrachtet werden, hier als Produktionsdauer [Schichten pro Woche] definiert. Zusätzlich können zwischen den Chargen unterschiedlich hohe Reinigungskosten anfallen, davon abhängig welche Produkte aufeinander folgen und wie stark etwaige Verunreinigungen sind. Die Summe der variablen Kosten liegt je nach Modulgröße zwischen 2.053 Euro und 68.000 Euro pro Charge. Bei diesem Beispiel wurde mit einer Produktionsdauer von 21 Schichten pro Woche gerechnet. Ein großer Vorteil des modularen Produktionsaufbaus ist, dass die Personalkosten bei Zuschalten eines größeren Moduls gleich bleiben, relativ zur gesteigerten Produktionsmenge gesehen aber fallen. Der Effekt entsteht dadurch, dass größere Module die Produktionsmenge multiplizieren, während sich die Personalkosten linearsteigern, da die Personalkosten pro Modul gleich bleiben.

Aufbau von Produktionskapazitäten:

Beginnend mit einem Modul kann die Produktionskapazität je nach Auftragslage und absehbarer Geschäftserweiterung jedes Jahr vergrößert werden, indem weitere Module zugeschaltet werden. Hierzu wird vom Beginn des Aufbaus [Zeit in Jahren] die Gesamtkapazität [in Mio. Stk p.a.] gesteigert und in die Berechnung einbezogen. Verschiedene Positionen wie Abschreibungen, Raumkosten, Flächen für die Module und Wartungszeiten können später auch in die Berechnung einfließen.

Tabelle 6: Vergleich der Betriebskosten

Betriebskosten	Modul 10	Modul 100	Modul 1.000	Modul 10.000
Wartungskosten [Mio. €/Modul p.a.] (Fixkosten)	1	1,5	2	3
Variable Kosten				
Qualitätskosten [€/Charge]	10.000	10.000	10.000	10.000
Energiekosten [€/Stk]	0,03	0,03	0,03	0,03
Personalkosten [€/Modul pro Schicht]	1.600	1.600	1.600	1.600
Materialkosten [€/Stk]	0,5	0,5	0,5	0,5
Chargengröße [Stückzahl]	100	1.000	10.000	100.000
Summe variable Kosten [€/Charge]	11.653	12.130	16.900	64.600
Variable Kosten [€/Stk]	116,61	12,21	1,77	0,726
Produktionsdauer [Schichten pro Woche]	21	21	21	21

Die vorgestellten Beispiele für den Produktionsaufbau stellen einen Ansatz dar, wie bei der Planung verschiedene Kosten berücksichtigt werden können. Um Flexibilität zu gewährleisten und auf die wechselnde Nachfrage am Markt zu reagieren, ist der modulare Produktionsaufbau eine vorteilhafte Herangehensweise.

5.4 Zusammenfassung

Die Notwendigkeit der intensiven Prozessoptimierung in der pharmazeutischen Industrie unter Verwendung von angepassten Life-Cycle-Management Strategien wird im ersten Teil des Kapitels ausführlich dargestellt. Die steigenden Kosten der Arzneimittelentwicklung auf Basis von verschiedenen Gesetzesänderung und steigenden Sicherheitsanforderungen bedingen eine bessere Nutzung des Zeitraums, in dem das neue Arzneimittel unter Patentschutz steht und zu einem signifikant höheren Preis verkauft werden kann. Ein Weg diesen Zeitraum zu verlängern, besteht in der frühzeitigen Simulation und optimierten Planung der Produktion. Im Weiteren wurde darauf eingegangen, welche Aspekte bei der Simulation einfließen können und in einer Beispielrechnung wurde gezeigt, wie die Simulation einer Produktionsplanung aussehen kann. Dabei wird der Ansatz des modularen Produktionsaufbaus verfolgt, welcher in der Simulation große Flexibilität für Änderungen des Bedarfes am Markt zeigt. Konkrete Prognosen über die zukünftigen Entwicklungen im Arzneimittelmarkt

sind schwer zu treffen, da dieser vielfältigen gesetzlichen Regularien unterliegt, die neben den marktwirtschaftlichen Veränderungen einen starken Einfluss haben und kaum vorhersehbar sind. Sicher ist, dass der Arzneimittelmarkt weiter wachsen wird. Vor allem die demographische Entwicklung und die steigende Lebenserwartung werden auch zukünftig weltweit den Bedarf an Arzneimitteln steigern.

6. Entwicklung einer diskreten Ereignissimulation

6.1 Einleitung

Wie in den vorangegangenen Kapiteln erläutert, können Produktionssimulationen bereits in der präklinischen Phase der pharmazeutischen Entwicklung sinnvoll eingesetzt werden. Als Anwendungsbeispiel werden in diesem Kapitel Experimente mit Simulationen in der pharmazeutischen Entwicklung anhand einer Tablettenproduktion im Labormaßstab erläutert. Bei diesem Experiment wurde das Softwareprogramm FlexSim verwendet. Für die Entwicklung der Simulation wurde außerdem das frei verfügbare Programm Cmap Tools genutzt. Am Beispiel der Geräte und Räumlichkeiten im Fachbereich Pharmazeutische Technologie, Institut für Pharmazie und Biochemieder Johannes Gutenberg-Universität Mainz wurde eine komplette Tablettenproduktion zunächst als Flussdiagramm per Cmap erstellt und anschließend mit FlexSim simuliert. Das Ziel dieser Methodik ist, zum einen möglichst frühzeitig ein besseres Verständnis für den gesamten Herstellungsprozess und die wichtigsten Einflussfaktoren zu erlangen, zum anderen die Frage zu beantworten, ob die Simulation dabei helfen kann, eine Klinikmusterproduktion und spätere Produktionsschritte in größerem Maßstab schneller und besser zu planen.

6.1.1 Entwicklung des Simulationsmodells und Prozessauswahl

Obwohl Experimente im realen Herstellungsbereich innerhalb einer Fabrik und direkt an den Produktionslinien optimal wären, stehen diesem Forschungs- und Analysenansatz hohe Kosten, hoher Zeitaufwand, Störung der Produktion, unpraktische oder sogar gefährliche Vorgänge entgegen, wodurch Versuchswiederholungen zur Verifizierung kaum möglich wären. Simulationen in Form von modellbasierten Experimenten am Computer durchzuführen, kann in diesem Kontext viele Vorteile im Vergleich zu Experimenten an realen Systemen haben.

Per Simulation kann das Modellsystem unter kontrollierten und ausgewählten Bedingungen untersucht werden, die in den meisten realen Systemen nicht praktikabel sind und auch ohne das Risiko die Viabilität realen Systems zu gefährden (Aghaie und Popplewell 1997). Demzufolge wurde für diese Untersuchung eine Simulation genutzt, um das reale Umfeld zu reproduzieren und die daraus folgenden Daten verwendet, um Experimente durchzuführen.

Während der Prozessentwicklung kann eine Simulationssoftware verschiedene Aufgaben erfüllen (Papavasileiou et al. 2007):

- Den gesamten Prozess auf dem Computer repräsentieren
- Abgleich von Material und Energiebewegung
- Kalkulation der Größe von Equipment
- Abschätzung von Nachfrage für Betriebsmittel als Funktion über die Zeit
- Kalkulation von Taktzeit und Durchlaufzeit der Prozesse
- Durchführung von Kostenanalysen
- Beurteilung des Einflusses auf die Umwelt

Simulationen haben die Intention, ein reales oder imaginäres System durch ein Computermodell akkurat zu repräsentieren (Law 2007). Da der Prozess einer Tablettenherstellung aus einem weiten Spektrum von Herstellungsschritten besteht, wurde entschieden, in diesem Experiment den Fokus der Untersuchung nicht auf einen einzelnen Produktionsprozess zu legen, sondern auf den Versuch mit weniger Details den gesamten Prozess zu simulieren. Basierend auf dem Fakt, dass ca. 80 % der gesamten Arzneimittel aus festen darreichungsformen, meist in Form von Tabletten bestehen und daher dieser Prozess in der Pharmaindustrie weit verbreitet und bekannt ist, wurde in diesem ersten Ansatz die Tablettenproduktion als Zielsystem für die Simulation gewählt. Als Ausgangspunkt der pharmazeutischen Entwicklung können die hier gewonnen Erkenntnisse auch für alle späteren Prozesse im Lebenszyklus von Arzneimitteln nützlich sein. Der Prozess umfasst eine von zwei Personen ausgeführte Tablettenproduktion, welche sich aus einer Sequenz von 11 Geräten zusammensetzt. Diese sind auf zwei Laborräume verteilt und werden durch manuellen Transport durch die Personen verbunden. Diese Produktionslinie wird während des Semesters von der Universität als Übungsproduktion verwendet. Die Details der Tablettenproduktion, die bei dieser Untersuchung verwendet wurden, sind in den folgenden Kapiteln ausführlich dargestellt.

6.1.2 Simulationsmethoden

Computerbasierte Simulationen können, wie im vorhergehenden Kapitel erläutert, in verschiedenen Formen angewendet werden. Generell wird bei Anwendung dieser

Technik ein Computermodell mit Hilfe einer Programmiersprache, eines Softwarepaketes oder eines Softwaretools entwickelt.

In der Simulation von Produktionsprozessen wird meist eine der folgenden drei Simulationsmethoden verwendet: Discrete-Event-Simulation (DES), System Dynamics (SD) oder Agent-Based (AB) Simulationen. Beispiele für die Verwendung der Simulationen im Design von Produktionsprozessen finden sich in verschiedenen Publikationen (Law und McComas; Farrington et al.; Schroer und Tseng 1988) und für die Anwendung bei bestehenden Anlagen bei Gupta (Gupta et al. 1993). Simulationen werden in verschiedenen Ebenen und Bereichen der Produktionsprozesse eingesetzt, beispielsweise in der Planung (Sabuncuoglu 1998), im Supply Chain Management (2002 IEEE International Engineering Management Conference 2002; Pathak und Dilts) sowie auf der Managementebene der Unternehmen (Arafa und ElMaraghy 2011). Eine detaillierte Umfrage über die Verwendung von Simulationen in Produktionsprozessen findet sich bei (DiMasi et al. 2003).

Im Fall von Discrete-Event-Simulationen wird das Modell eines Systems und dessen Entwicklung über die Zeit mit der Repräsentation vom Zustand der Variablen und deren unmittelbaren Änderung an separierten Zeitpunkten untersucht (Law und Kelton 2000), was bereits weitreichend und erfolgreich in der Produktionsindustrie angewendet wird (Rabelo et al.). Bei DES werden die Systemkomponenten als Objekte mit Parametern modelliert. Die Parameter der Objekte ändern sich in Resonanz zu spezifischen „Events“ (Ereignissen), welche an verschiedenen Zeitpunkten während der Simulation auftreten (Schriber 2002). Diese Ereignisse treten zeitabhängig auf und können zufällig gesteuert sein oder zu festgelegten Zeitpunkten auftreten. In einem Produktionssystem sind Maschinen, Personen und Material Objekte, deren Parameter beispielsweise die Verfügbarkeit, die Zeit, welche benötigt wird, um eine Aufgabe auszuführen, oder die Betriebszuverlässigkeit, Beispiele für solche Ereignisse (Rossetti 2009). Andere „Events“ sind z. B. das Eintreffen eines Arbeitsauftrages, ein Maschinenausfall oder die Anlieferung eines Objektes (Pollacia 1989). Die Ereignisse können nacheinander oder gleichzeitig ablaufen.

6.1.3 Cmap Tools

Der Prozessablauf einer Tablettenproduktion wurde zuerst mit Cmap dargestellt. Das Programm ist für die Planung, die Organisierung und die Präsentation von ersten Arbeitsschritten oder für die Verbesserung und die Verdeutlichung von Vorgehensweisen eine schnelle, klare und übersichtliche Hilfe. Ein weiterer Vorteil ist ein immer wieder leicht veränderbares und erweiterbares System. Das Programm basiert auf der Grundlage der Lernpsychologie von David Ausubel, der einen neuen Lernprozess als Assimilation von neuen Konzepten in schon vorhandenen Konzepten darstellt.

Zu Beginn der Erstellung eines Konzeptes sollt ein definierter Ausgangspunkt oder eine klare Kernfrage stehen. Daraufhin werden Schlüsselkonzepte gesucht, die mit dem Ursprung in Verbindung stehen und aufgelistet, um sie dann hierarchisch anzuordnen. Nun können Verbindungen gesucht und dargestellt werden. Die Auswahl von präzisen Verknüpfungen ist wichtig, da sie die Grundlage der späteren Programmierung bilden. Des Weiteren ist es sinnvoll nur stichwortartige Felder zu erstellen, um die Übersicht zu wahren. Es ist auch möglich, Links zu anderen Cmaps, Bildern, Internetseiten usw. einzubauen, welche unter dem Konzept als Symbole angezeigt werden. Die nächste Abbildung zeigt ein Cmap über die Vorgehensweise der Erstellung eines Cmaps.

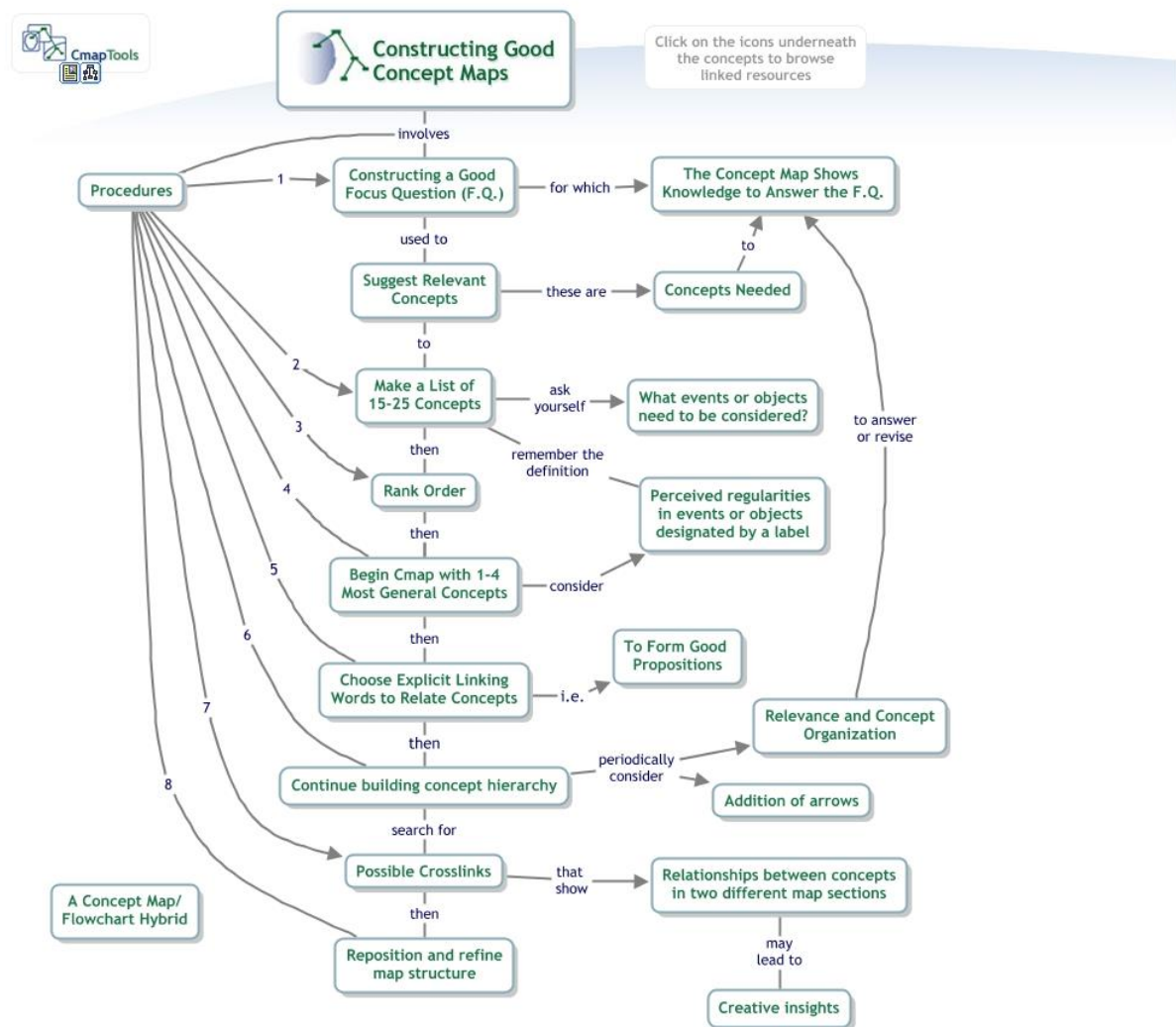


Abbildung 25: Entwicklung einer Cmap

(Quelle: <http://cmap.ihmc.us/docs/cmaptools-concept-map>)

Die Anwendungsmöglichkeiten sind vielfältig. Die Vielzahl an Variationen der Gestaltung des Cmaps bietet einen breiten, interindividuellen Konzeptionsraum. Zur Erstellung eines neuen Cmaps wird das erste Feld durch einen Klick auf die rechte Maustaste und durch die Auswahl der Option ‚Neues Konzept‘ aufgerufen oder durch einen Doppelklick in die noch leere Seite.

Es gibt zwei Möglichkeiten der Verbindungen:

- Verbindungen, welche mit einem Beschriftungskasten ausgestattet sind und durch Anklicken und gedrückt halten des oberen Randes des vorherigen Kasten erzeugt werden.

- Verbindungen, die als durchgehende Linie erscheinen sollen, werden durch Anklicken und gedrückt halten des oberen Randes des vorherigen Kasten und gleichzeitiges gedrückt halten der Umstelltaste gebildet.

Für weitere Unterscheidungen der einzelnen Schritte nach z.B. der Priorität, der Kategorie- oder Gruppenzugehörigkeit, eines zeitlichen Aspektes oder der Bedeutsamkeit ist es möglich zahlreiche Einstellungen vorzunehmen. Durch die Auswahl ‚Formatstil‘ über einen Klick auf die rechte Maustaste öffnet sich das Fenster ‚Stile‘ und hier sind alle Veränderungen zur Differenzierung möglich. Die Schriftart, -farbe und -größe ist veränderbar, die Feld-Form und Farbe, die Linienstärke, Linienfarbe, -stil und Linienform, das Einfügen von Hintergrundbildern und Links ist möglich.

Diese Art der Wissensvermittlung kann von einer Person oder als Gruppe gemeinsam konstruiert werden. Cmaps können als Brainstorming, als Planung, zur Problemlösung, zur Organisierung, zur Orientierung, zum effektiven Lernen und zum effektiven Lehren benutzt werden und sind somit vielseitig einsetzbar. Wissenschaftler, Experten, Lehrer oder Studenten, aber auch Organisationen wie Regierungen, Universitäten, usw. ermöglicht es, Wissen strukturiert, übersichtlich zu vermitteln und darzustellen.

Mit den graphischen Werkzeugen dieses Programms wurden die grundlegenden Prozessschritte für die Simulation der Laborproduktion aufgelistet, erweitert, verknüpft, verbessert und letztendlich als Simulationsmodell mit Parametern festgeschrieben.

6.1.4 FlexSim Grundlagen

FlexSim Simulation Products ist seit 1993 im Simulationssoftware- und Beratungsgeschäft aktiv. Das Unternehmen entwickelte die objektorientierte Simulationssoftware FlexSim®. FlexSim ist mittlerweile Industriestandard für Discrete Events Simulationen und wird von zahlreichen multinationalen Unternehmen eingesetzt. FlexSim modelliert, analysiert, visualisiert und optimiert unterschiedlichste Geschäftsprozesse in einer anschaulichen 3D-Umgebung. Es ist ein breit einsetzbares Basisprogramm zur Simulation von Produktions- und Logistikkvorgängen. FlexSim zeichnet sich durch eine einfache und intuitive Bedienung aus. Fortgeschrittene

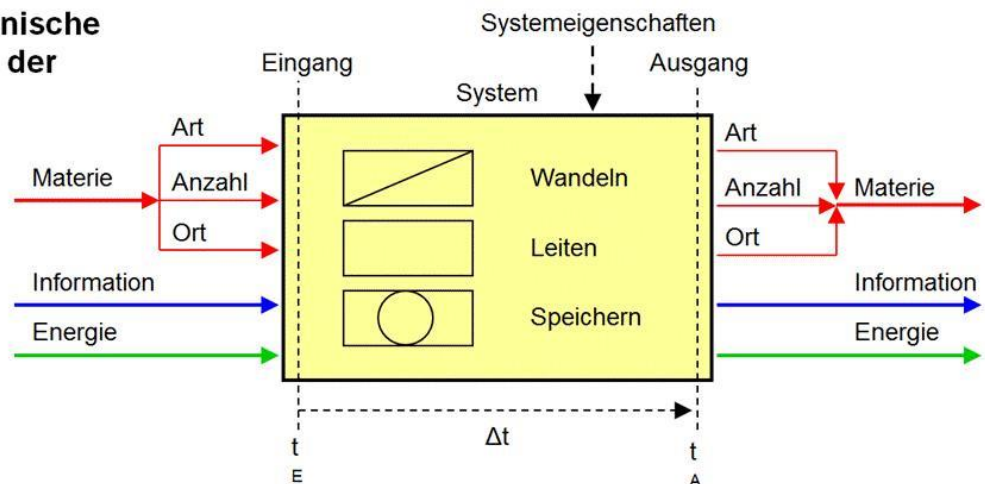
Anwender schätzen die weltweit einzigartige Eigenschaft, dass FlexSim eine C++-Entwicklungsumgebung in eine grafische Modellierungsumgebung integriert. C++ kann direkt zur Programmierung der Modellogik benutzt und innerhalb der FlexSim-Applikation kompiliert werden.

FlexSim ist eine objektorientierte Software-Umgebung, die verwendet wird, um die Aktivitäten dynamische Prozessflüsse und Prozesssysteme zu entwickeln, zu modellieren, zu visualisieren und zu analysieren (Nordgren 2003). Das Modell wird durch fünf in Wechselbeziehung stehende Elemente beschrieben: Verarbeitungsprozesse, Input- und Output-Elemente, Arbeitsbänke und Personen. Das resultierende Modell wird animiert während die Simulation abläuft und zeigt die Bewegung der Personen und Ressourcen über den Zeitverlauf. Die Simulation kann in jeder Stufe unterbrochen werden, um auf das umfangreiche Auswertungssystem zuzugreifen, welches die Daten in graphischer oder tabellarischer Form anzeigen kann. Die Verlässlichkeit der Resultate, welche durch das Simulationsmodell generiert werden, ist ein wichtiger Aspekt jeder erfolgreichen Simulationsstudie. Deshalb muss jedes Modell verifiziert werden, um zu gewährleisten, dass sich das System verhält wie erwartet. Das Simulationsmodell der Tablettenproduktion im Labormaßstab wurde verifiziert und validiert durch Verwendung einer Kombination mehrerer Techniken wie Sichtkontrolle, Inhaltsvalidität, Einzelschritt-Fehlersuche, Degenerierungstest und Fertigungsanlagen-Physik (Sargent 2000; Standridge 2004). Die Abbildung 43 zeigt beispielsweise einen Ausschnitt der 3D-Darstellung der Simulation.

6.1.5 Aufbau einer FlexSim Simulation

Die Zielsetzung der Experimente ist die Evaluation der Auswirkung von kritischen Parametern auf die Leistungskennzahlen wie Produktionskosten, Taktzeiten und Durchsatzleistung. Bei Unsicherheiten mit bestimmten Input-Parametern, kann die Sensitivitätsanalyse mit Monte-Carlo-Simulationen unterstützt werden, um den Einfluss auf die Unsicherheit zu quantifizieren.

Funktionstechnische Beschreibung der Teilsysteme



Verknüpfung der Teilsysteme



Simulation des zeitlichen Ablaufs

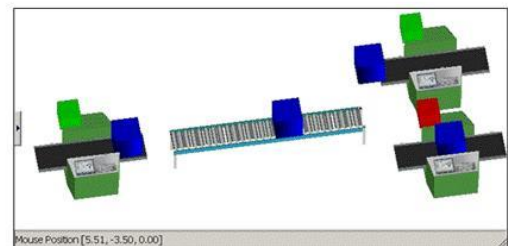


Abbildung 26: Technisches System der diskreten Ereignis Simulation mit FlexSim

Prinzipielle Vorgehensweise: die Bestandteile des technischen Systems werden hinsichtlich ihrer prozesstechnischen Funktion beschrieben. Die so definierten Teilsysteme werden entsprechend ihrer jeweiligen Funktion im Gesamtsystem miteinander verknüpft. Anschließend wird der zeitliche Ablauf aller Ereignisse simuliert. Ergebnis ist eine Simulation der Prozessabläufe im Gesamtsystem.

In das Modell können Steuerungslogiken, Prioritätsregeln, Auftrags-, Produktions- und Personaleinsatzpläne, Anlagenlayouts, statistisch verteiltes Verhalten von Systemkomponenten, zufällige Ereignisse, 3D-Visualisierungsdaten, usw. integriert werden. Auf Basis des Modells können integrierte Anwendungen wie Expert-Fit zur Regressionsanalyse und Optimierung eingesetzt werden.

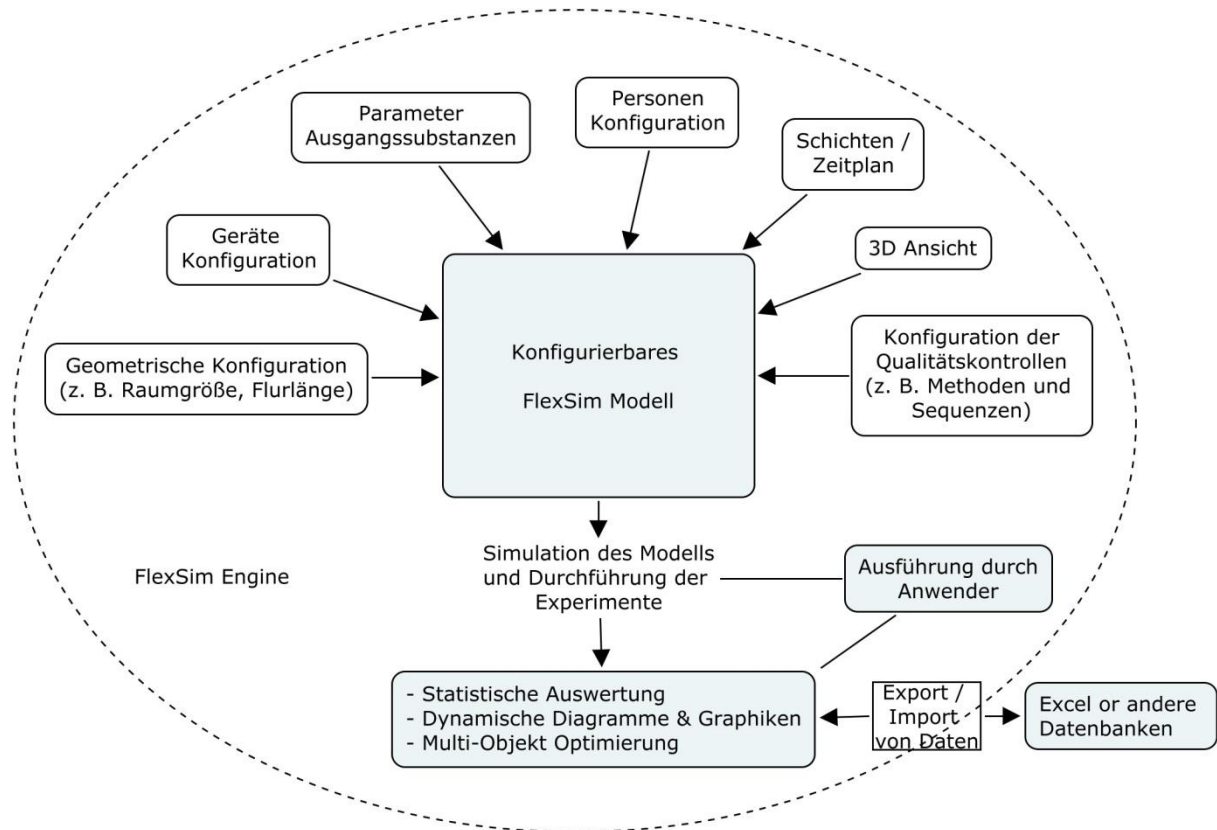


Abbildung 27: Basiselemente der Modelle in FlexSim

Wenn alle Elemente der Simulation sowie deren Parameter eingegeben sind, können Simulationsläufe zu den gewünschten Fragestellungen programmiert werden. Dabei werden die zu untersuchenden Parameter mit jedem Simulationslauf variiert, bis die Anzahl der zu Beginn festgelegten Wiederholungen erreicht ist. Die aus den Simulationsläufen gewonnenen Daten können durch FlexSim dargestellt und ausgewertet werden, aber auch im Rohdatenformat in Datenbanken wie Excel oder Access exportiert werden.

6.1.6 FlexSim Software Anwendung

Jeder Prozess benötigt eine Quelle (Source), die sogenannte Flowitems produziert. Flowitems stellen verschiedene Objekte dar, die sich durch das Modell bewegen. Sie können verschiedene Formen haben, in der Standardeinstellung werden diese in Form von Kisten dargestellt. Diese Kisten können untereinander wiederum unterschiedlich sein, also unterschiedliche Produkttypen (Itemtypes) repräsentieren, was mit verschiedenen Farben darstellbar ist.

In Tutorium 1 des FlexSim Handbuches beispielsweise, sollen drei verschiedene Flowitems produziert werden, die durch einen Operator, also eine Person, getrennt werden. Der Operator bringt die Kisten nach Farben sortiert zu einem Prozessor, eine Maschine, die nicht näher definiert und individuell einstellbar ist. Es wird ein Vorgang dargestellt, den das produzierte Flowitem durchläuft und dabei durch einen Prozessschritt verändert wird. Im Anschluss an den Prozessor laufen die Kisten über einen Conveyor, ein Förderband, das zu einer Sammelstelle führt. Von dieser Sammelstelle aus bringt ein Gabelstapler die Kisten wieder nach Itemtypes sortiert zu drei verschiedenen Regalen, in denen die Kisten gelagert werden. Es können viele Einstellungen verändert werden: die Operatoren brauchen Befehle, ebenso wie der Gabelstapler, die Maschinen können in ihrer Art und Dauer verändert werden, es können Laufwege für Operatoren eingebaut werden und vieles mehr.

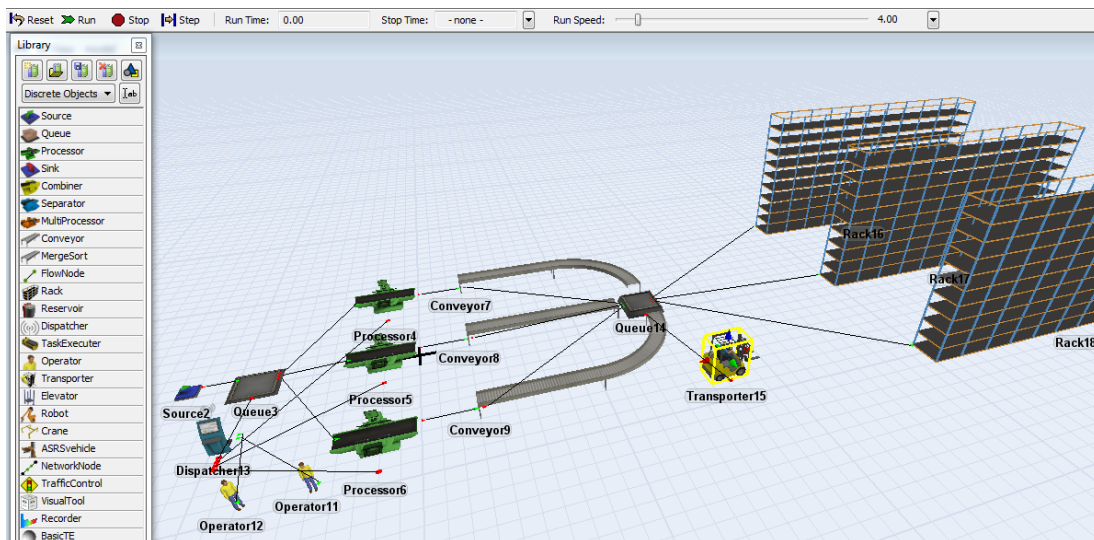


Abbildung 28: Darstellung von FlexSim in der 3D Ansicht (Screenshot)

Die Anordnung der einzelnen Objekte und der Bedieneroberfläche wird in Abbildung 28 gezeigt. Oben befindet sich die Leiste, mit der der Prozess gestartet und gestoppt werden kann sowie die Geschwindigkeit, mit der er abläuft. Links befindet sich die Leiste mit den einzelnen Objekten, die für die gezeigte Simulation zur Verfügung stehen.

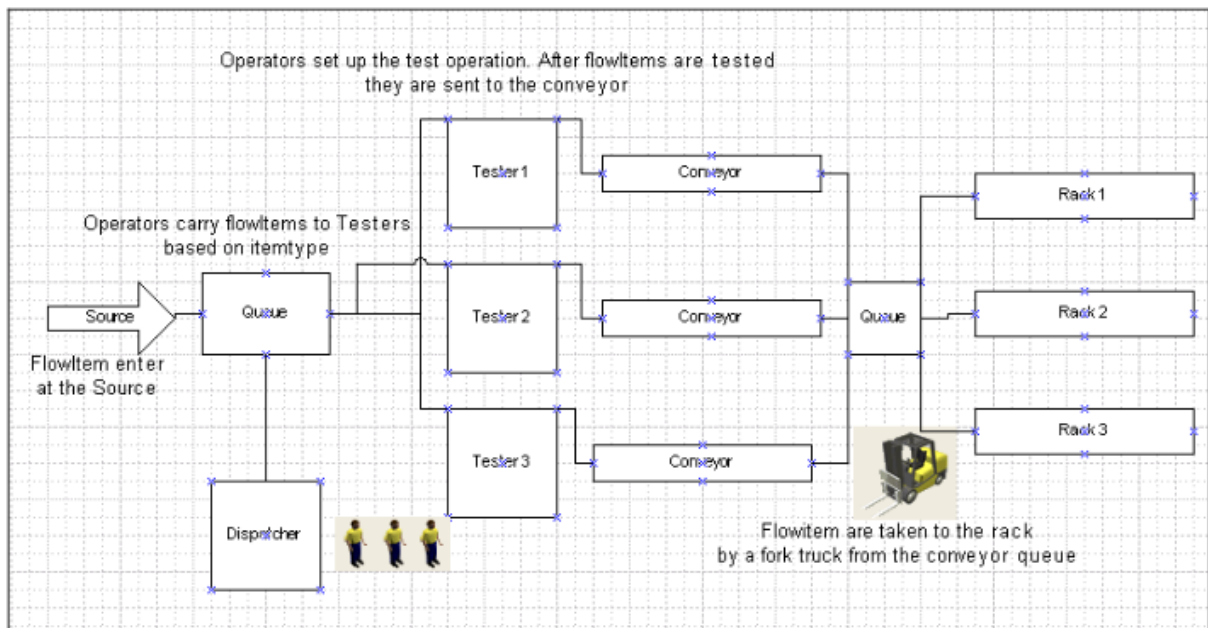


Abbildung 29: Simulation in vereinfachter 2D-Ansicht

Desweiteren leitet das Tutorium dazu an, einzelne Abschnitte des Prozesses mit Diagrammen (siehe Abbildung 29) sowie den Umgang mit dem Experiment-Tool darzustellen. Mithilfe des Experiment-Tools können gezielt Untersuchungen am Modell erfolgen, woraus eine Prozessoptimierung hergeleitet werden kann.

Die Simulation wird erstellt, indem die benötigten Elemente aus der Objektliste per „drag and drop“ auf die gewünschte Position gezogen werden. Anschließend werden per Tastenkombination mit der Maus die logischen Beziehungen der Elemente untereinander definiert. Im letzten Schritt kann jedes Element in seinen Eigenschaften verändert werden. Detaillierte Beispiele dazu werden im folgenden Abschnitt anhand der Tablettenproduktion erläutert.

6.2 Entwicklung der FlexSim Simulation einer Tablettenproduktion

Ziel dieser Untersuchung ist die Entwicklung und Dokumentation einer Simulation der Tablettenproduktion im Labormaßstab mit der Software FlexSim, die alle Prozessschritte von den Ausgangsstoffen bis zur primärverpackten Tablette einschließt. Es soll ein konfigurierbares und strukturiertes Basismodell der Tablettenproduktion entwickelt werden, welches das Prozessmanagement unterstützen und die Kapazität der Produktion mit dem gegebenen Equipment berechnen kann.

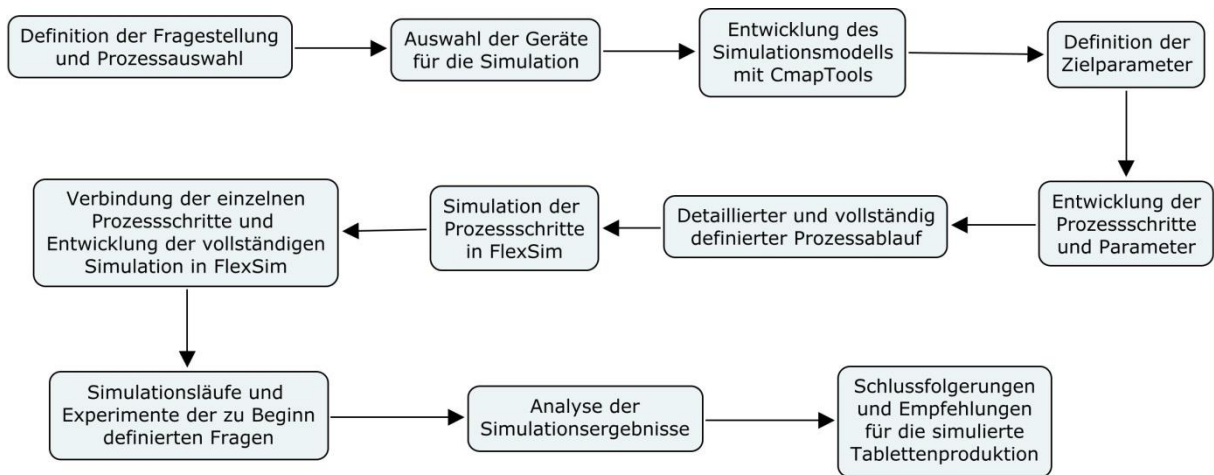


Abbildung 30: Methode der Simulationsentwicklung einer Tablettenproduktion

6.2.1 Ausgangssubstanzen der Tablettenproduktion

Eine Zielsetzung der Produktionssimulation mit dem Programm FlexSim war, den Prozess entsprechend den Gegebenheiten der Labore am Institut für Pharmazie und Biochemie der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz aufzubauen. Alle simulierten Prozesse und Anlagen sind dem Bestand der Universität nachempfunden.

Zunächst wurde die genaue Zusammensetzung des Endproduktes festgelegt. Folgende Ausgangssubstanzen und deren Quantität für die Herstellung der Tabletten wurden definiert:

Tabelle 7: Material für ein Kilogramm Tabletten

Material	Quantität
Zinkoxid	40g
Ascorbinsäure	200g
Mikrokristalline Cellulose	228g
Stärke	512 g
Magnesiumstearat	10g
Hochdisperses Siliciumdioxid	10g
Lösung für den Tabletten Überzug:	
25% Schellack Lösung	120ml
10% Hydroxypropylmethylzellulose in wässriger Lösung	80ml
Glycerin	60ml
Wasser	40ml

Die genauere Planung der Vorgehensweise der Tablettenproduktion wird mit dem Programm Cmap Tools in den folgenden Kapiteln ausgeführt. Dieses Vorgehen ermöglicht eine übersichtliche undvariable Prozessplanung, die mit wenig Aufwand angepasst werden kann. Zunächst wurde mit Cmap ein chronologischer Ablaufplan der Prozessschritte für die Tablettenherstellung entwickelt. Es wurden die grundlegenden Schritte erfasst: Wiegen, Sieben, Mischen, Granulieren, Kompaktierung, Überziehen, Primärverpackung (Verblistern), Sekundärverpackung (Karton) und Tertiärverpackung (Kiste). Anschließend wurden detailliertere Informationen, beispielsweise welche Maschinen benutzt werden und wie lange der jeweilige Prozessschritt dauert, definiert. Der Produktionsablauf wurde in Form eines Verfahrensfließbilds erfasst. Die durch das Europäische Arzneibuch vorgeschriebenen Zwischen- und Endprüfungen von Pulver, Granulat und Tablette wurden in einem zweiten Entwicklungsschritt eingefügt. Diese wurden durch eine andere Farbe der Felder differenziert. Abbildung 31 zeigt das Ergebnis der ersten Modellentwicklung.

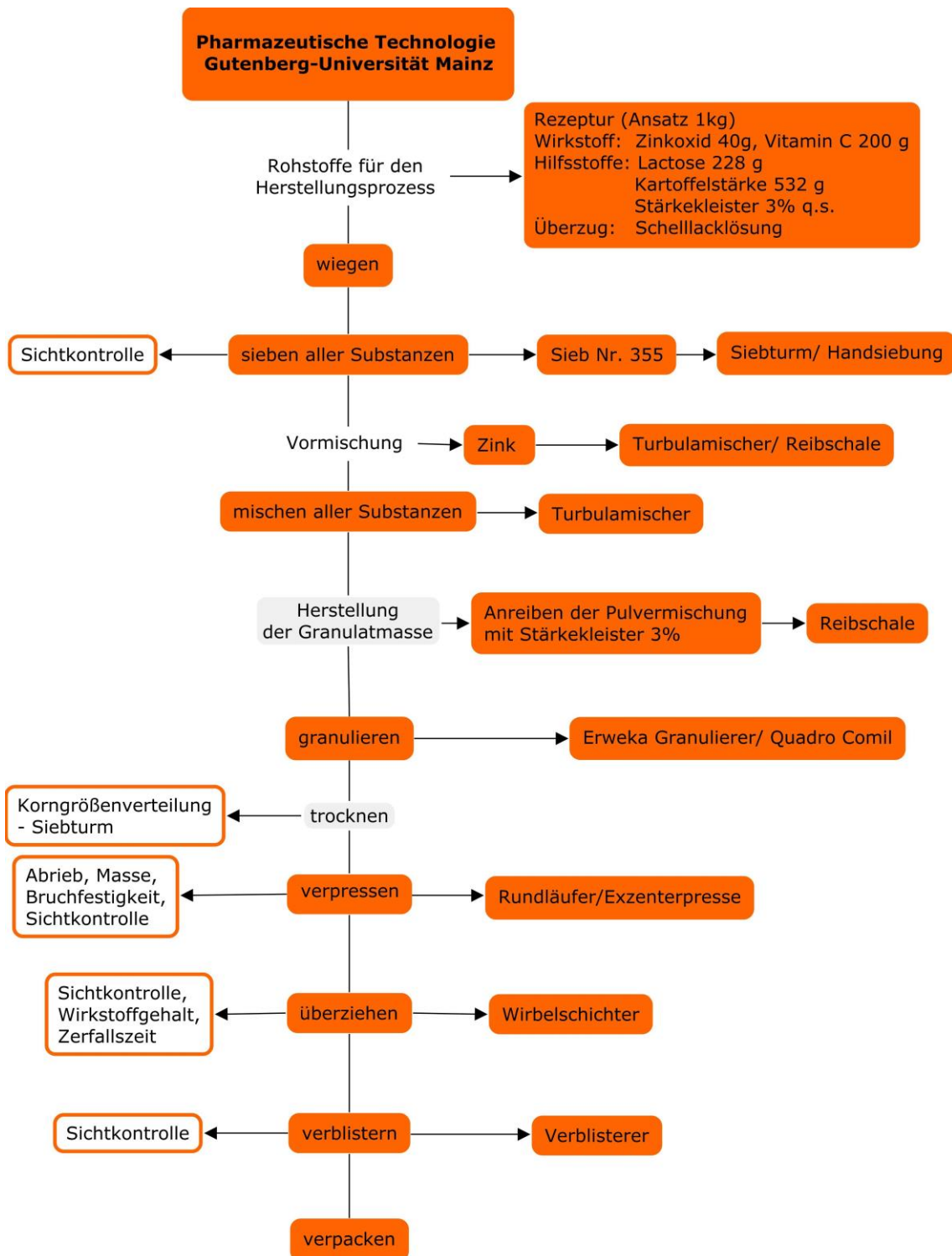


Abbildung 31: Prozess der Tablettenproduktion

Anhand der Abbildung des Gesamtprozesses wurden die Einzelschritte der Produktionsreihenfolge nach betrachtet und detaillierter beschrieben bzw. mit Daten

verknüpft. Informationen zu den Prozessschritten wurden den Handbüchern und Logbüchern der Anlagen entnommen oder bei fehlenden Daten als Fragen zugefügt, um diese den Experten aus dem Arbeitskreis der Pharmazeutischen Technologie für die jeweiligen Maschinen zu stellen. Dieser Text wurde wiederum in einzelne Cmaps der Prozessschritte übersichtlich in Stichworten dargestellt (Abbildung 32 zeigt als Beispiel den Einzelschritt Überziehen), um sie später zu einer ausführlichen und vollständigen Cmap zusammenzufügen.

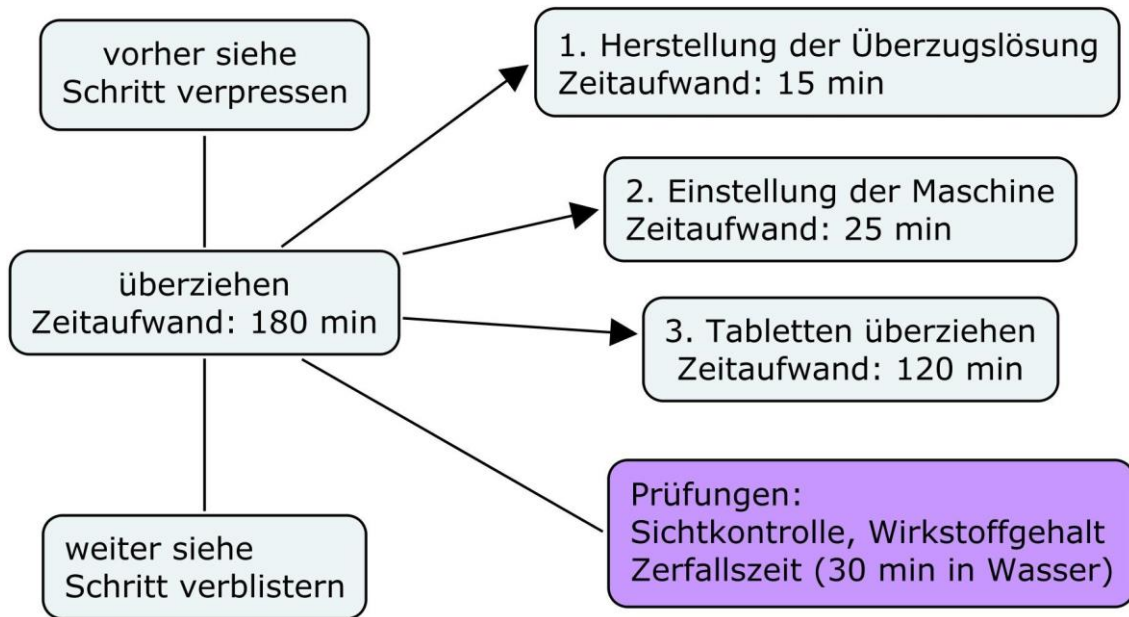


Abbildung 32: Cmap des Prozessschrittes Überziehen

Nach Gesprächen mit den Experten wurde entschieden, die Exzenterpresse zu verwenden. Des Weiteren wurden zwei neue Schritte, das Fraktionieren und das Mahlen eingeführt, da die Exzenterpresse eine Korngrößenverteilung im Bereich von 200 Mikrometern zur reibungslosen Verarbeitung benötigt. Um die benötigte Korngrößenverteilung für die Kompaktierung zu erhalten und um eine insgesamt gleichmäßigerer Korngrößenverteilung zu erzielen, wurden die zusätzlichen Prozessschritte in den Gesamtprozess eingefügt. Auch ein Tausch des zuvor eingeplanten Wirbelschichters mit dem Trommelcoater wurde auf Anraten der Experten ausgeführt, da Tabletten mit einer Masse von 500 mg zu schwer für das Überziehen mit dem Wirbelschichter sind. Daraufhin wurden weitere Informationen über den Trommelcoater gesammelt und die Prozessplanung weiterentwickelt.

Eine weitere Überlegung der Änderung ergab sich in Bezug auf das Mischen der Substanzen und der Granulation durch die Information, dass der Oystargranulator beide Funktionen ausführen kann. Zu dem Gerät Oystargranulator lagen Dokumente vor, welche die nötigen Prozessinformationen enthalten.

Durch Verwendung aller erhobenen Daten und Überarbeitung der bisher angenommenen Parameter wurde ein neuer Gesamtprozess entwickelt. Die Augenscheinvalidität wurde von allen Mitarbeitern des Arbeitskreises bestätigt. Das resultierende Simulationsmodell entspricht der bereits mehrfach durchgeführten Tablettenproduktion des Arbeitskreises.

6.3 Prozessbeschreibung

Der entwickelte Gesamtprozess wurde aus den überarbeiteten und vervollständigten, einzelnen Prozessschritten zusammengestellt (Abbildung 33 folgende Seite).

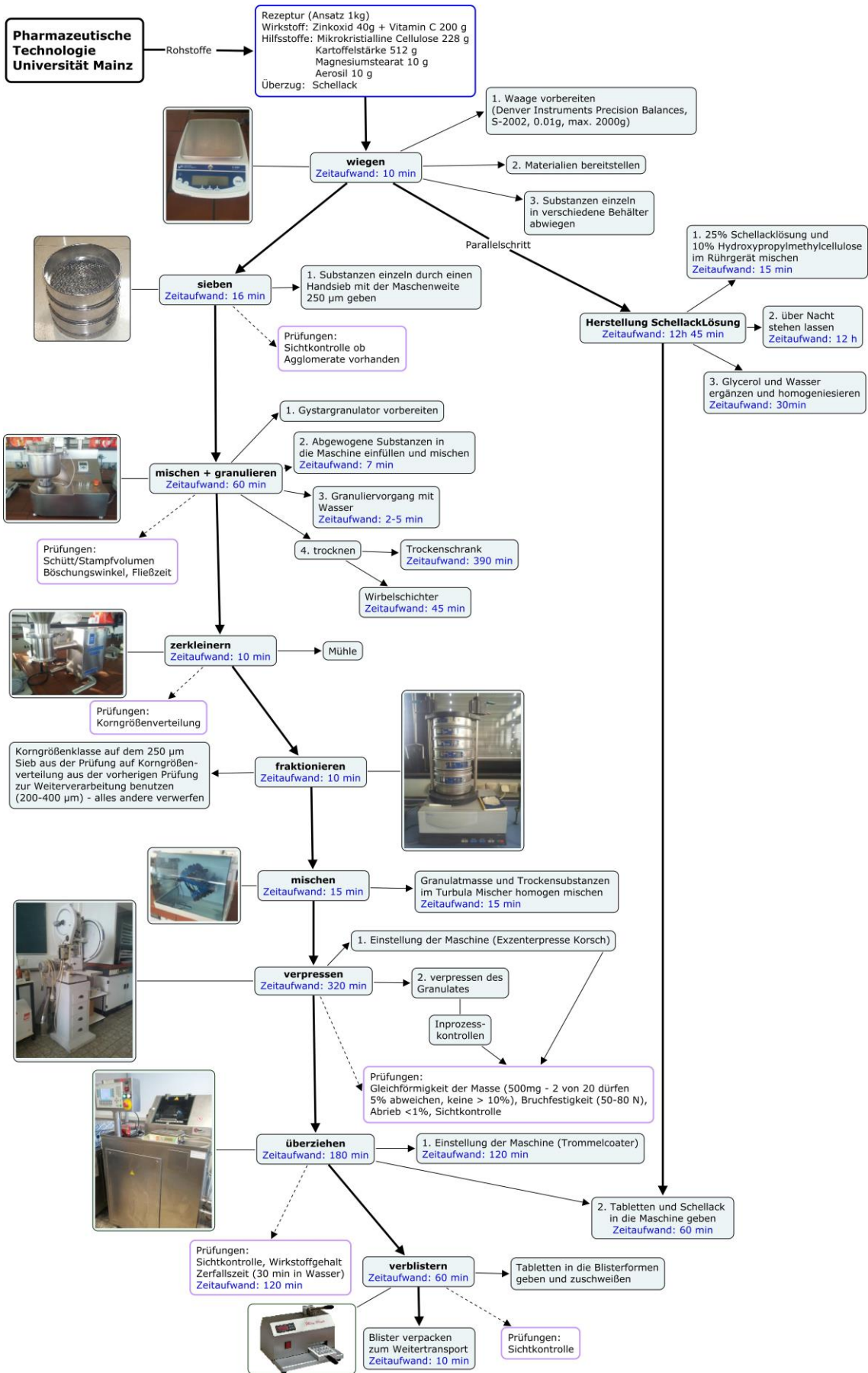


Abbildung 33: Gesamtprozess der Tablettenproduktion

Die zuvor angefertigten Cmaps der einzelnen Prozessschritte wurden anschließend in FlexSim übertragen. Anhand der Beispiele Wiegen, Fraktionieren und Tablettieren wird im Folgenden die Umsetzung der einzelnen Prozessschritte aus dem Cmap Modell in die FlexSim Simulation gezeigt.

Jeder Prozessschritt wird in FlexSim als Equipment-Einheit repräsentiert. Diese Einheit beinhaltet alle Informationen, die den Prozess beschreiben. Abbildung 35 und Abbildung 36 zeigen exemplarisch den Prozessschritt Fraktionieren in verschiedenen Zoomstufen.

Die Tablettenproduktion wird von zwei Operatoren durchgeführt, die durch ihre jeweiligen Bezeichnungen „Alex“ und „Ina“ unterschieden werden. Die Operatoren bedienen die Prozessanlagen und führen alle Transporte der Ausgangssubstanzen und Zwischenprodukte durch. Durch die Komplexität der Gesamtproduktion und die Limitation für Operatoren innerhalb von FlexSim, wurde es notwendig, die zwei realen Operatoren mit 11 Operatoren in FlexSim zu simulieren. Dabei wurde gewährleistet, dass keine identischen Operatoren parallel arbeiten, so dass ein realitätsnahes Arbeiten von zwei Personen simuliert wird.

6.3.1 Wiegen

Eine der ersten Herausforderungen bei der Entwicklung der Prozesse war es, den Prozess des Abwiegens in FlexSim zu simulieren. Insgesamt galt es 11 verschiedene Substanzen abzuwiegen: Für die Ausgangsstoffe der Pulvermischung, für weitere Zusätze zu dem fertigen Granulat und zum Herstellen der Schellacklösung. Um die Mengenverhältnisse der einzelnen Substanzen darzustellen, wurde ein Gramm Substanz mit einer farbigen Kugel in FlexSim dargestellt. Die Masse der Ausgangssubstanzen wird bedingt durch die in FlexSim limitierte Simulation nach dem Wiegen mit einer Kugel pro Substanz dargestellt, unabhängig von dem realen Mengenverhältnis. Die verschiedenen Substanzen werden jede einzeln und nacheinander abgewogen. In der Simulationsberechnung musste für jede Substanz ein Kombinationsprozess programmiert werden, um aus einem Objekt pro Gramm nach dem Wiegen ein Objekt pro Substanz zu erhalten.

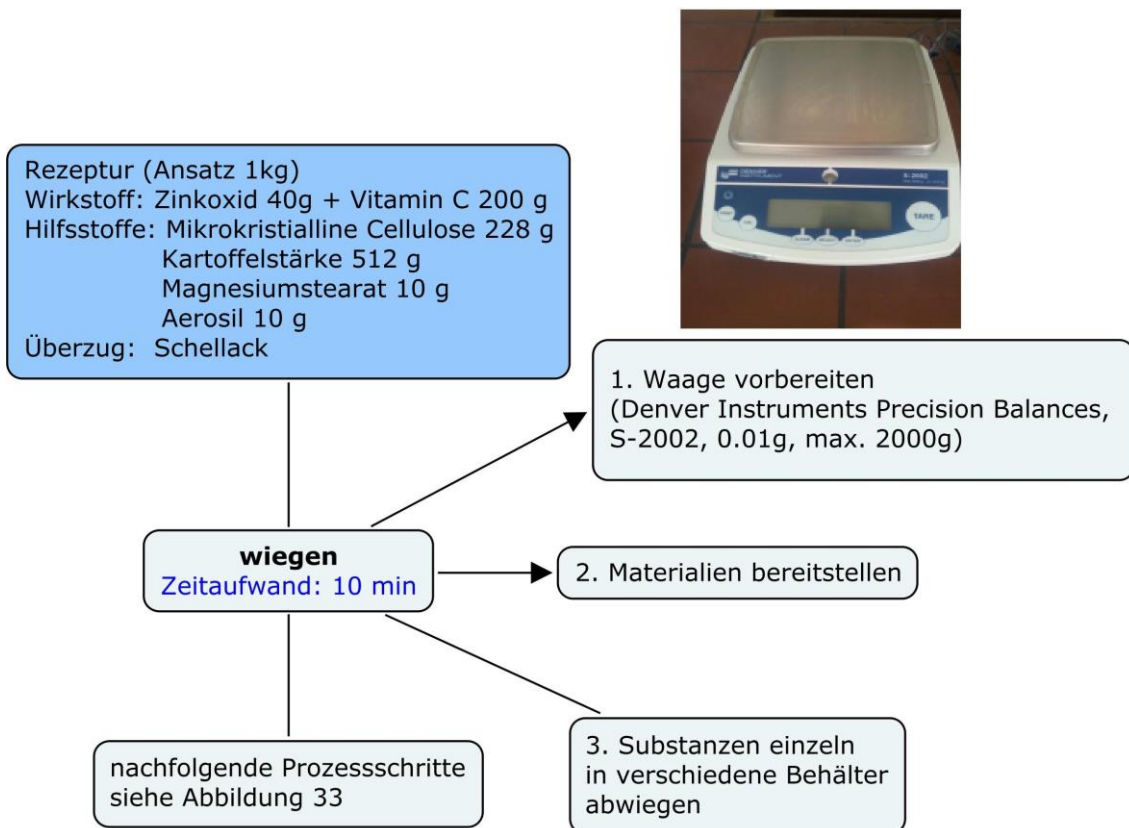


Abbildung 34: Cmap Prozessschritt Wiegen

6.3.2 Fraktionieren

Nach dem Granulieren und Zerkleinern der Ausgangsubstanzen folgt der Prozessschritt Fraktionieren. Der Prozess simuliert die Fraktionierung der Granulatkörner mit einem Siebturm. In FlexSim werden von der Quelle (Source) 10 Kugeln bereitgestellt, welche das Granulat symbolisieren. Diese werden im Siebturm fraktioniert. Das resultierende Granulat hat eine Korngrößenverteilung zwischen 200-400 μm . Da dieser Prozessschritt mit einem Verlust von ca. 10 % durch zu kleine und zu große Granulatkörner berechnet wird, entsteht ein Auswurf, der durch den Granulatabfall dargestellt wird.

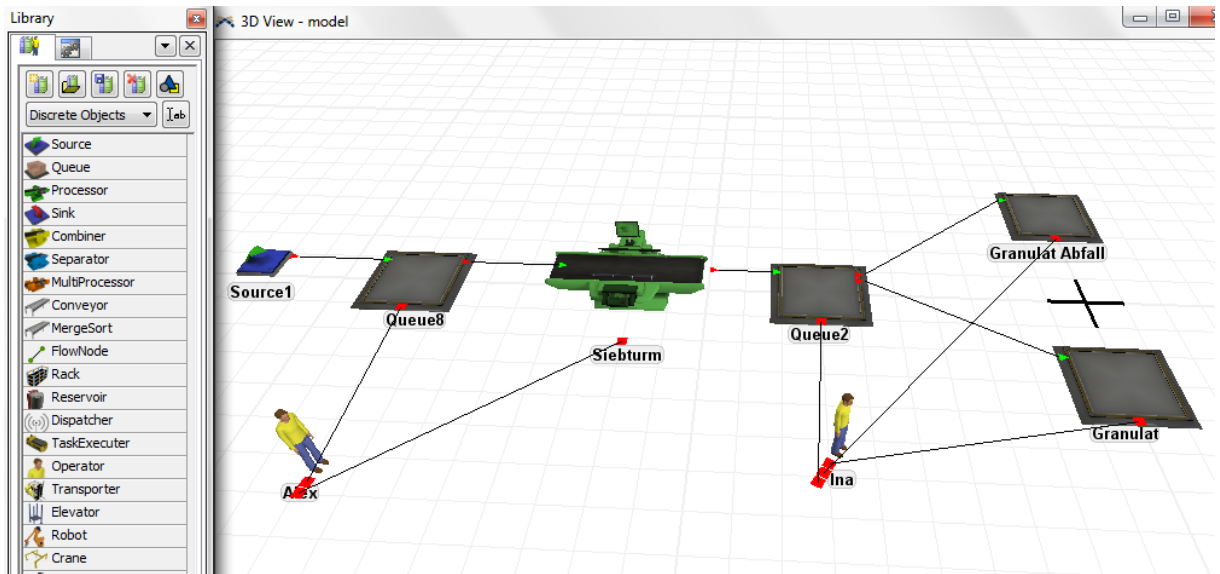


Abbildung 35: Isolierter Prozessschritt Fraktionieren

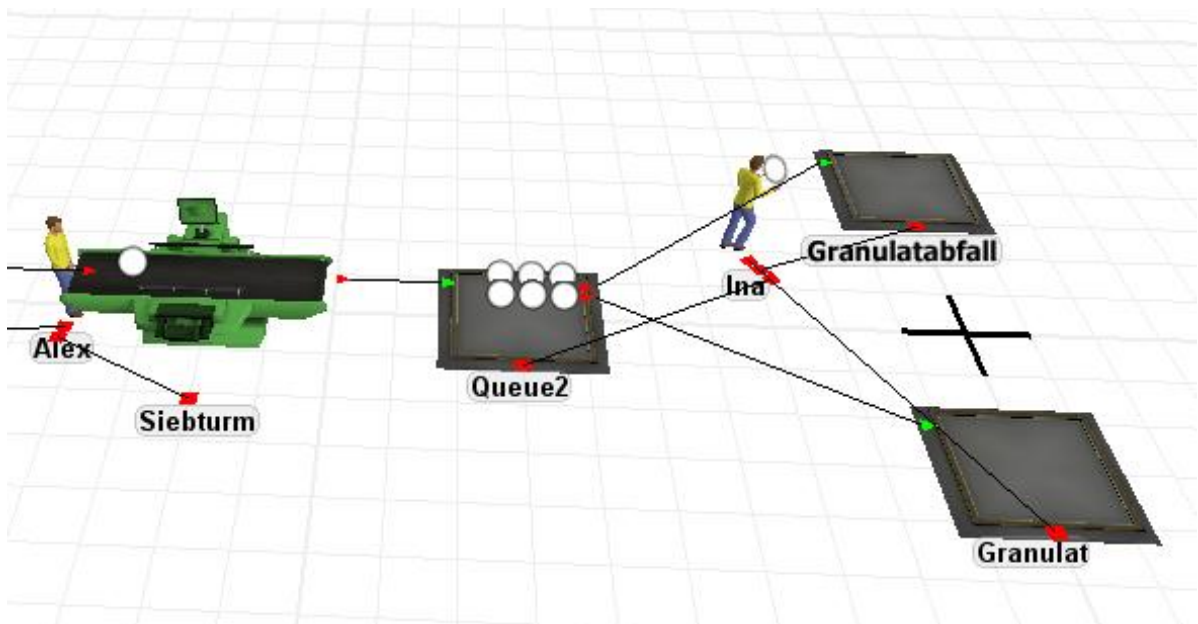


Abbildung 36: Teilschritt Fraktionieren. Der Operator sortiert das Zwischenprodukt in gutes Granulat und Granulatabfall.

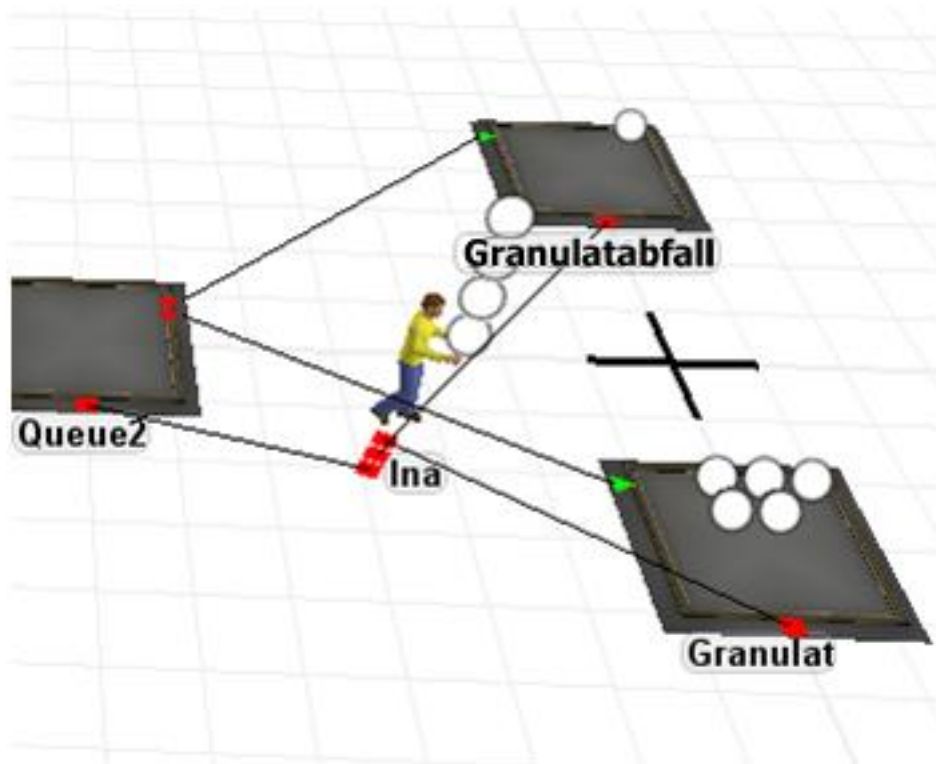


Abbildung 37: Fortschritt bei der Fraktionierung. Weiße Kugeln symbolisieren das Granulat.

Jede weiße Kugel ist ein Platzhalter und steht für 100 g produziertes Granulat. Der Operator Alex bedient den Oystargranulator, der Operator Ina teilt das Ergebnis der Fraktionierung mit dem Siebturm in Verwurf und gutes Zwischenprodukt auf.

6.3.3 Tablettieren

Einen besonders wichtigen Teilschritt stellt die Kompaktierung des Granulats zu Tabletten dar. Die Granulatkerne werden zunächst von der Quelle (in diesem Fall symbolisiert die Quelle den vorangegangenen Teilschritt Fraktionieren) bereitgestellt. Die Exzenterpresse teilt jedes weiße Granulat Korn in 200 Tabletten auf, die nun eine ovale Form erhalten. Da durch das Einstellen der Maschine mit einem erneuten Massenverlust von 20 % gerechnet wird, werden 400 Tabletten wieder aussortiert und von den nun resultierenden 1400 Tabletten werden weitere 200 Tabletten zur In-Prozess- Kontrolle abgezweigt. Es resultieren 1200 gute Tabletten als Zwischenprodukt. Der nächste Prozessschritt ist der Überzug mit farbiger Schellacklösung.

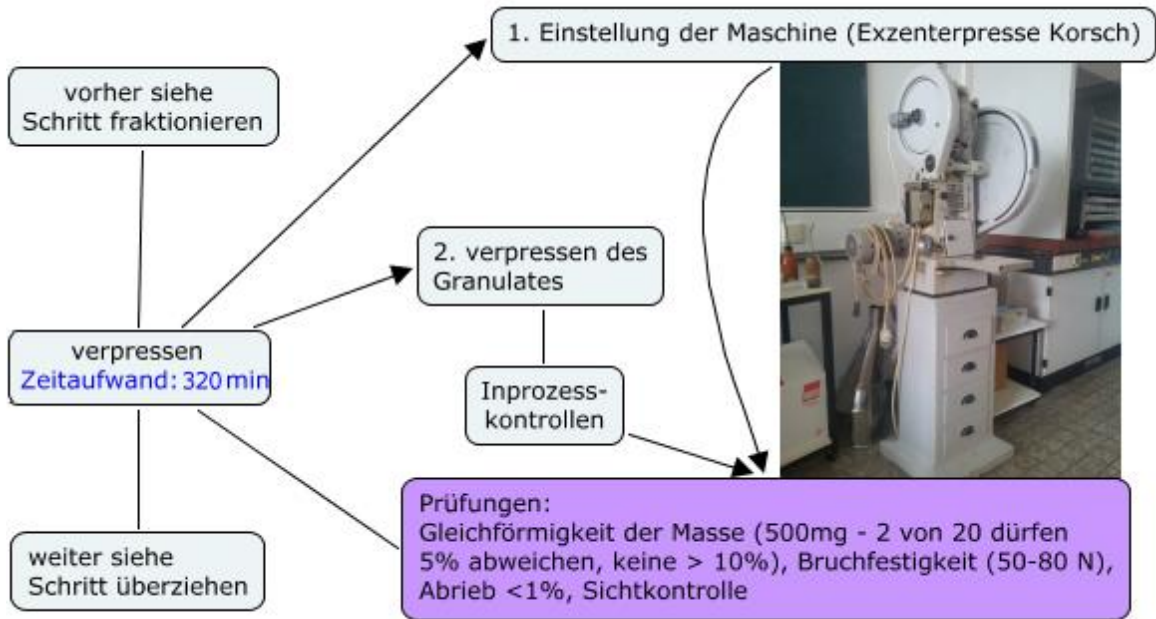


Abbildung 38: Cmap Prozessschritt Kompaktierung

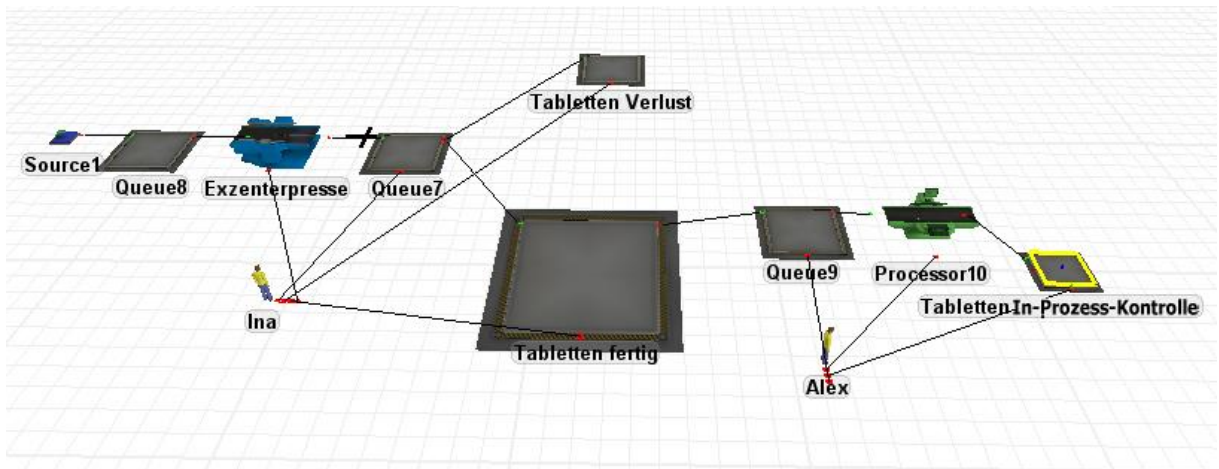


Abbildung 39: Prozessschritt Kompaktierung in FlexSim

Nachdem nun alle Teilschritte einzeln entwickelt wurden, konnte die vollständige Produktion zusammengefügt werden. Zudem wurde die Produktion räumlich an die örtlichen Gegebenheiten der Universitätsräume angeglichen. Die verwendeten Anlagen teilen sich auf drei Räume auf, die durch Laborbänke und Wände sowie die Laufwege der Operatoren simuliert werden.

6.3.4 Gesamtprozess

Alle FlexSim Teilprozesse wurden nacheinander in eine Simulation eingefügt, welche vom Abwiegen der Ausgangssubstanzen bis zur Sekundärverpackung in Kartons alle Prozesse der Tablettenproduktion enthält. Die Verbindungen zwischen den Teilprozessen wurden programmiert und die exakte Einstellung der Parameter für die Prozessoren und Operatoren wurden angepasst. Es wurden Laufwege für die Operatoren festgelegt und die nacheinander ablaufenden Teilprozesse zeitlich aufeinander abgestimmt.

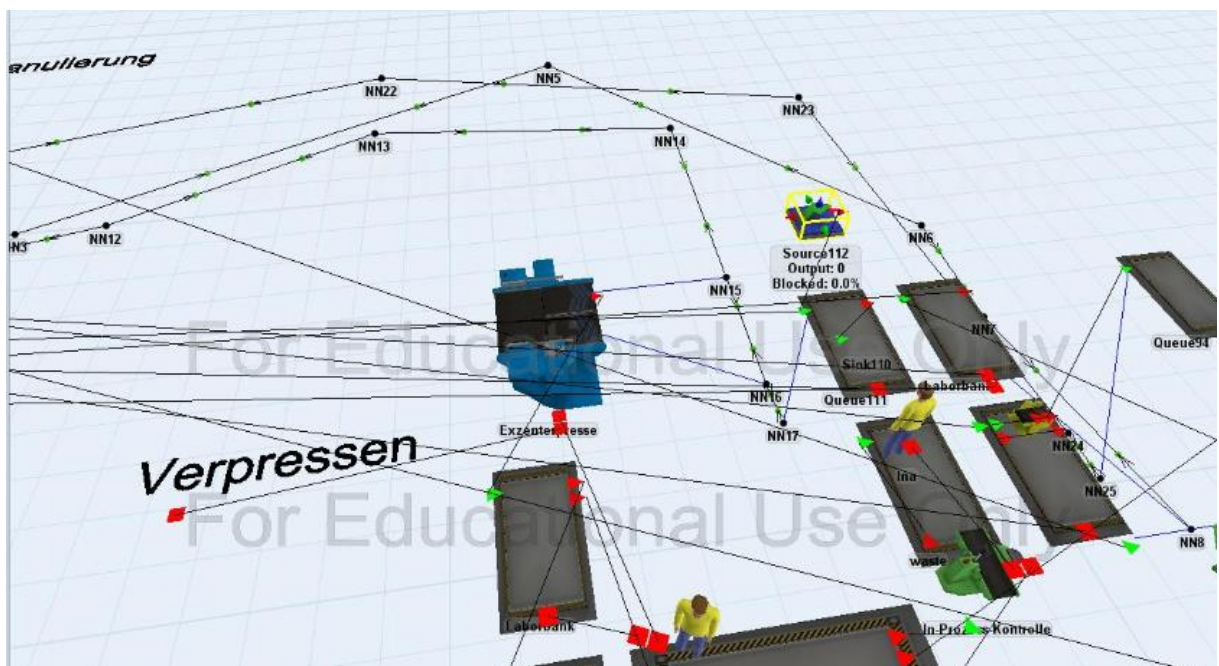


Abbildung 40: Exzenterpresse mit In-Prozess-Kontrolle. Die einzelnen Verknüpfungen zwischen den Prozessen und Operatoren sind als schwarze Linien zu erkennen.

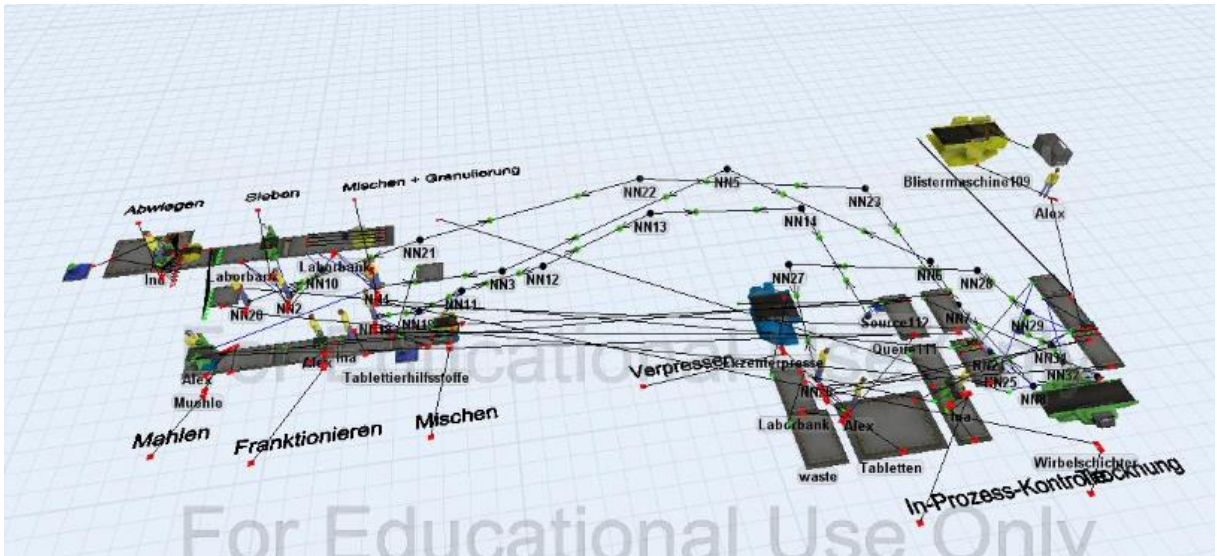


Abbildung 41: Vollständiger Prozess in FlexSim aus allen Teilprozesse zusammengefügt.

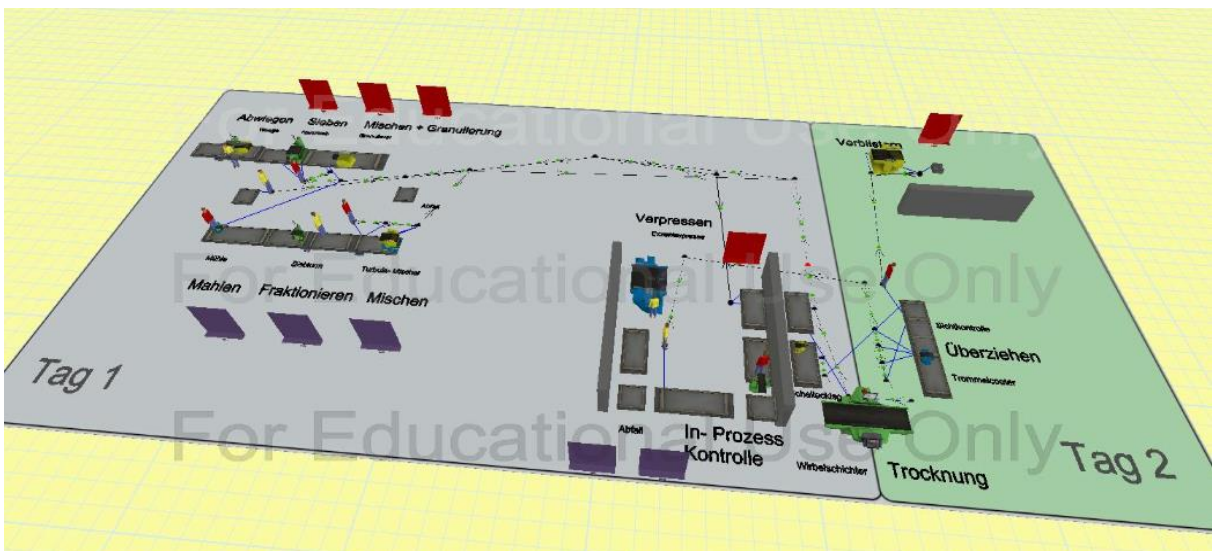


Abbildung 42: Die Simulation in FlexSim, farbiger unterlegt und mit Diagrammen zur Analyse der Operatoren.

Da die Produktion der Tabletten zwei Tage umfasst, wurde im Hintergrund eine Darstellung für Tag Eins und Tag Zwei eingefügt.

Die entwickelte Simulation der Laborproduktion zeigt eine Tablettenherstellung mit den Wirksubstanzen Vitamin C und Zinkoxid. Der Prozess erfolgt über zwei Tage. Der erste Tag erstreckt sich vom Abwiegen der Ausgangsstoffe bis einschließlich der Kompaktierung der Tabletten. Am zweiten Tag werden die Tabletten mit der magensaftresistenten Schellack-Lösung überzogen und verblisteret.

Im ersten Entwicklungsschritt wurden die einzelnen Prozessschritte simuliert und anschließend zu einem Simulationsmodell der beiden Produktionstage

zusammengefügt. Am ersten Herstellungstag werden die einzelnen Substanzen bereitgestellt und an einer Digitalwaage abgewogen. Die abgewogenen Substanzen für die Herstellung der Schellacklösung werden in das Nachbarlabor getragen. Die Substanzen für die Herstellung des Granulates werden nun zur Verhinderung der Bildung von Agglomeraten durch ein Sieb gegeben.

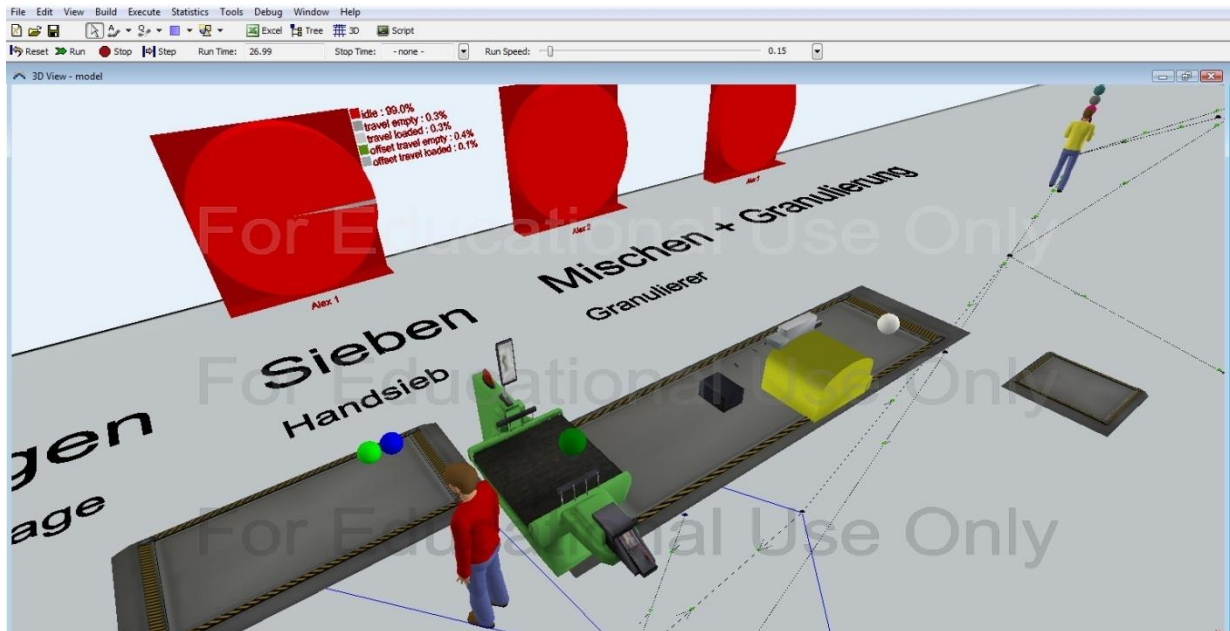


Abbildung 43: Momentaufnahme der Prozesse Sieben, Granulieren und Transport der restlichen abgewogenen Substanzen für die Herstellung der Schellacklösung in das Nachbarlabor.

Die zu granulierenden Stoffe werden im Oystargranulator homogen gemischt und anschließend erfolgt mit Wasser eine Aufbaugranulierung. Nach Beendigung des 60 minütigen Prozesses wird das Granulat zum Trocknen in das Nachbarlabor gebracht. Eine schnelle, gleichmäßige und schonende Trocknung ist mit dem Wirbelschichter möglich, das Granulat wird innerhalb von 45 Minuten getrocknet.

Sind alle benötigten Stoffe zur Herstellung des Überzugsmittels, der Schellacklösung, bereitgestellt, werden die Schellackstammlösung und die Hydroxypropylmethylzellulose für 15 Minuten gemischt. Es entsteht eine orange gefärbte Lösung, die über Nacht stehen gelassen wird.

Das trockene Granulat wird durch eine Mühle gegeben, um die Gleichförmigkeit der Granulatkörner zu erhöhen. Gleichzeitig werden die Trockenbestandteile Aerosil und Magnesiumstearat zur Mischung mit dem Granulat bereitgestellt. Am Siebturm wird

das Granulat fraktioniert, da Granulatkörner mit einer Größe von 250-400 µm am besten zu tablettieren sind. Staub und zu große Körner werden verworfen.

Nun werden das fraktionierte Granulat und die Trockenbestandteile im Turbulamischer innerhalb von 15min zu einer homogenen Masse vermischt. Das Zugeben der Zusatzbestandteile erfolgt aufgrund der resultierenden Verbesserung der Kompaktierung.

Zur Herstellung der Tabletten wird eine Exzenterpresse verwendet. Die Einstellung der Presskraft erfordert Zeit und etwas Verlust an Substanzmaterial. Parallel beginnt die stichprobenartige In-Prozess-Kontrolle, d. h. beim Einstellen der Maschine wird von jeder zehnten Tablette, nach Einstellung der Presse von jeder hundertsten Tablette die Bruchfestigkeit, die Gleichmäßigkeit der Masse und der Abrieb getestet sowie eine Sichtkontrolle durchgeführt.

Die Tabletten werden anschließend in das Nachbarlabor getragen und in den Trommelcoater überführt.

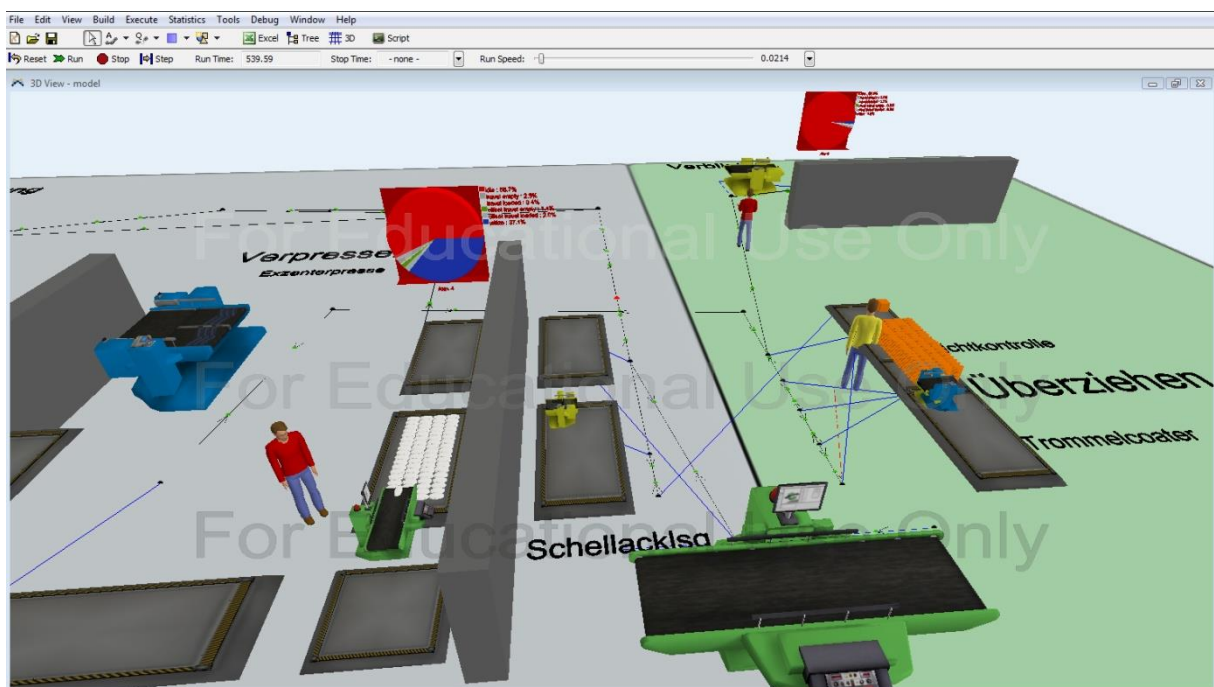


Abbildung 44: FlexSim Screenshot nach Überzug mit Schellacklösung

Wenn der Prozessschritt Kompaktierung abgeschlossen ist, werden alle Parameter des Trommelcoaters, wie die Regulation der Luftzufuhr und die Zufuhr der Menge an Schellacklösung, eingestellt. Nach 60 Minuten werden alle Tabletten in der Sichtkontrolle auf eine gleichmäßige Beschichtung des Überzuges überprüft.

Im letzten Prozessschritt werden die fertigen Tabletten für das Verblistern in das dritte Labor gebracht. Nach diesem letzten Prozessschritt werden die fertigen Blister in eine Kiste verpackt. Dieser Schritt beendet die Simulation mit Verpackung des letzten Blisters.

6.3.5 Input- und Output-Daten des Simulationsmodells

In Addition zu der Produktionssequenz, der Prozessdauer jedes Prozessschrittes und der Gesamtzeit, die in Tabelle 8 aufgelistet sind, bietet das Modell die Option weitere Parameter einzugeben, die für die Tablettenproduktion fundamental sind, wie z. B. Betriebsausfälle durch technische Defekte, Schichtmodelle der Personen, Fassungsvermögen der Geräte, usw.. Das Modell simuliert die vorgegebene Produktionsmenge von 1200 verpackten Tabletten aus einem Kilogramm Ausgangssubstanzen in der durch die Prozessschritte festgelegten Zeit und geht dabei von einem störungsfreien Betrieb der Tablettenproduktion aus.

Tabelle 8: Prozessdauer

Prozess	Zeit in Minuten
Wiegen	10
Sieben	16
Mischen und Granulieren	60
Herstellung der Schelllacklösung	45
Zerkleinern	10
Fraktionieren	10
Mischen	15
Kompaktierung	320
Überziehen	180
Verblistern	60
Verpacken in Karton	10
Gesamtzeit	736

Ein Beispiel für die Eingabe von Input-Parametern zeigt Abbildung 45. Es wird das Fenster für die Eigenschaften der Tablettenpresse in FlexSim dargestellt. Neben der Vorbereitungszeit und der eigentlichen Prozesszeit der Tablettierung besteht auch die Möglichkeit, Produktionsunterbrechungen auf Grund von Fehlfunktionen und die Zeit bis zur Reparatur als Variablen zu simulieren.

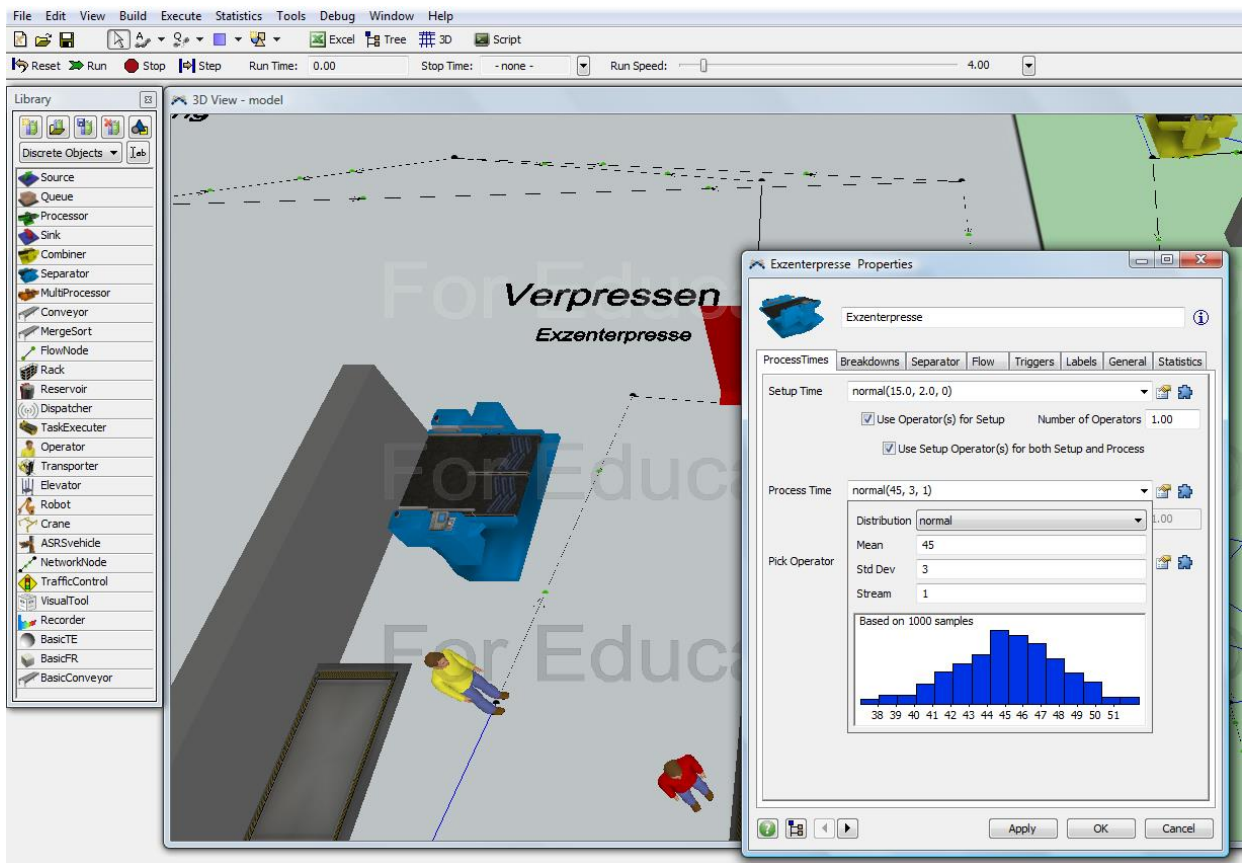


Abbildung 45: Eigenschaften der Tablettenpresse

Für die Verteilung der simulierten Prozesszeiten steht eine Vielzahl von statistischen Methoden zur Verfügung. Im gezeigten Beispiel wurde eine Prozesszeit von 45 Minuten mit einer Standardabweichung von drei Minuten unter Normalverteilung eingestellt. Zudem wurde die Vorbereitungszeit mit 15 Minuten und zwei Minuten Standardabweichung unter Normalverteilung definiert.

Ergebnisse dieser Simulation schließen die kritischen Produktionsparameter wie die Gesamtsumme der produzierten Tabletten, Gesamtdauer der Herstellung sowie Auslastungszeiten der Geräte und Personen ein. Während der Simulationsläufe wird die repräsentative 3D-Darstellung der Tablettenproduktion angezeigt, was die Interaktion von Geräten und Personen sowie Laufwege und Aufwand der Qualitätskontrolle aufdeckt.

6.4 Analyse

Das Ziel der Simulation, einen Prozessablauf abzubilden, der mit den zur Verfügung stehenden Maschinen aus den Laboren des Institutes für Pharmazie und Biochemie der JohannesGutenberg-Universität Mainz durchführbar ist, wurde mit der gezeigten

Simulation der Tablettenherstellung erreicht. Der Produktionsablauf sollte nach der Planung mit Cmap in die Simulationssoftware FlexSim übertragen werden, um den Prozess anschließend zu analysieren und zu optimieren. Vergleichbare Simulationen mit FlexSim sind von (Huang et al. 2013) für die Produktion von TFT-LCD Bildschirmen, von (Kuo und Yang 2011) für eine modulare Montagelinie, von (Chen et al. 2013) für die technischen Details eines Frachtterminals und von (Arkan und van Landeghem 2013) für einen Herstellungsprozess mit Qualitätskontrolle beschrieben worden. Die Simulation einer vollständigen Tablettenproduktion stellt eine komplett neue Anwendung der FlexSim Software dar.

Generell bietet die Software FlexSim Möglichkeiten der Analyse und Optimierung technischer Systeme im Bereich der Durchführung von Analysen, Durchführung von Parameterstudien und Systemoptimierung, Erstellung und Optimierung dynamischer Bewegungsprofile, Erstellung von Simulationsvideos, Gestaltung logistischer und materialflusstechnischer Prozesse, welche mit der integrierten Ergebnisdokumentation ausgegeben werden können. Für die Unterstützung der Analyse von Simulationen bietet FlexSim eine integrierte Ausgabe von Tabellen, Gantt-Diagrammen, Histogrammen, Balkendiagrammen und Kuchen- und Kuchendiagrammen (Triantis und Song 2007). Die Analyse der Prozessschritte wurde mit dem Systemrecorder der FlexSim Software in die Simulation integriert, wodurch die Parameter der Operatoren und Prozesse während der Simulation in FlexSim dokumentiert werden konnten. Die kritischen Prozessschritte wurden mit Anzeigetafeln ausgestattet, welche die Analyse während der laufenden Simulation zeigen.

Abbildung 46 zeigt die Parameter des Operators an der Tablettenpresse. Ein Kuchen-Diagramm stellt den Beschäftigungsstatus des Operators dar. Da die FlexSim Software nur in Englisch erhältlich ist, seien hier die Begriffe der Auswertung kurz erklärt: „Idle“ ist der Prozentsatz an Zeit, den der Operator nicht beschäftigt ist und wartet, „travelempty“ und „travelloaded“ sind die Prozentanteile der Zeit in der dieser Operator Wege mit und ohne Beladung zurücklegt. „Offset“ sind die Zeitanteile außerhalb der Laufwege, beispielsweise wenn der Operator mit Abladen oder Aufnehmen von Tabletten oder Granulat beschäftigt ist. „Utilize“ bezeichnet die Bedienung des Equipments.

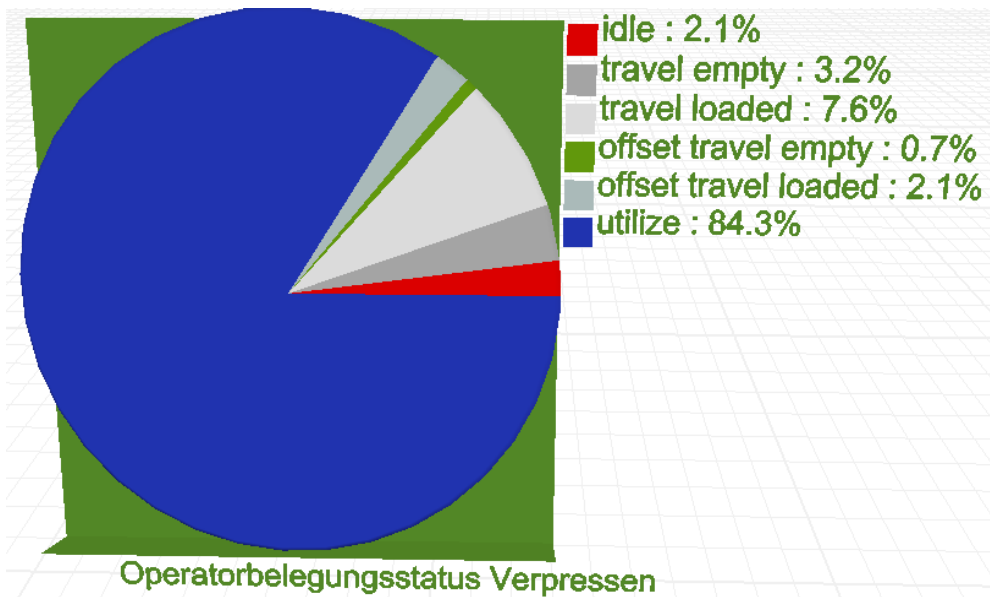


Abbildung 46: Belegungsstatus des Operators bei Kompaktieren des Granulates zu Tabletten an der Exzenterpresse

Das Kompaktieren des gesamten Granulates dauert 320 Minuten. Davon ist der Operator 84,3% der Zeit mit dem eigentlichen Prozess der Kompaktierung an der Exzenterpresse beschäftigt, 13,6% mit Transport und nur 2,1% unbeschäftigt. Dies ist ein für die Gesamtproduktionszeit positives Beispiel, da der Prozentsatz an unbeschäftigter Zeit relativ gering ist.

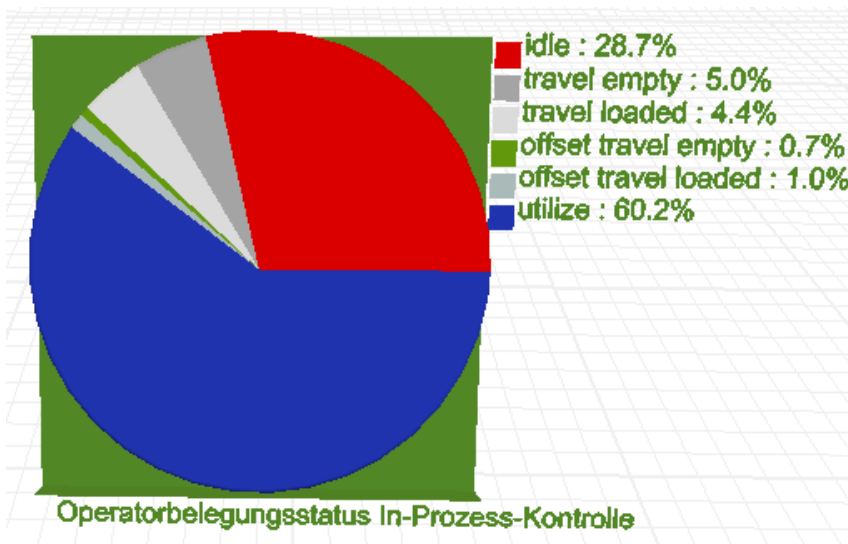


Abbildung 47: Belegungsstatus des Operators bei der In-Prozess-Kontrolle der Tabletten

Die In-Prozess-Kontrolle der Tabletten dauert insgesamt 333 Minuten. Davon ist der Operator 60,2% der Zeit mit der Kontrolle an sich beschäftigt, 11,2% mit Transport und

28,7% ist er unbeschäftigt. Der vergleichsweise hohe Anteil an Zeit, die der Operator unbeschäftigt ist, liegt zum größten Teil in der Wartezeit auf neue, zu prüfende Tabletten begründet.

Es wurde jeder Operator betrachtet und ein Zeitprofil erstellt. Um den Prozess zu optimieren, könnte den Operatoren in ihrer unbeschäftigten Zeit weitere Aufgaben zugeteilt werden. Denkbar wäre die Nutzung der unbeschäftigten Zeit des Operators der In-Prozess-Kontrolle für eine Unterstützung des Operators der Tablettenpresse.

Eine solche Analyse für die einzelnen Anlagen durchzuführen, ist in dieser Simulation des Tablettenherstellungsprozess nicht möglich, da der limitierende Parameter nicht anlagenbedingt ist, sondern von der Zeit und Verfügbarkeit der Operatoren, die diese bedienen abhängt, und deshalb keine verwendbaren Aussagen zur Anlageneffektivität gemacht werden könnten. Dies wäre in einem industriellen Szenario höchstwahrscheinlich anders, im Labormaßstab zeigt sich jedoch ein hohes Maß an Abhängigkeit zwischen der Produktivität der Anlagen und der verfügbaren Zeit der Operatoren.

Des Weiteren wäre die Analyse eines Szenarios mit weiterem Equipment denkbar, beispielsweise inwieweit sich die Inbetriebnahme mehrerer paralleler Prozessschritte auf den Gesamtprozess auswirken würde. Zur Verfügung wären in den Laboren der Pharmazeutischen Technologie in Mainz vier Waagen, mehrere Handsiebe, zwei unterschiedliche Granuliermaschinen und zwei Exzenterpressen. Ein mögliches Zukunftsszenario wäre die Berechnung der maximalen Gesamtkapazität unter Auslastung aller Anlagen bei möglichst geringer Operatorenzahl. Für diese Simulation wäre es nötig, die Masse der Rezeptur zu erhöhen, das wiederum kann bei einigen Prozessschritten Probleme bereiten, da teilweise die verwendeten Maschinen ein Fassungsvermögen von maximal einem Kilogramm besitzen. Durch diese Limitation ergibt sich kein Vorteil daraus, ein weiteres Gerät in Betrieb zu nehmen. Das Kompaktieren an einer zweiten Exzenterpresse, was ein Szenario mit großem theoretischen Produktivitätsgewinn darstellt, mit nur einem Kilogramm Ansatz durchzuführen, würde jedoch nur zu mehr Zeitaufwand und einem weiteren Massenverlust durch das Einstellen der zweiten Maschine führen.

Eine weitere Begrenzung der Inbetriebnahme weiterer Maschinen wäre die Anzahl der beteiligten Operatoren. So wäre es zwar möglich, die Prozessschritte zu erweitern,

welche für die Prozesszeit keinen Operator benötigen wie z.B. das Mischen der Substanzen. FlexSim bietet aber nicht die Möglichkeit, die Bedienung mit mehreren Operatoren an der gleichen Anlage zu simulieren. Ebenso wäre die parallel laufende In-Prozess-Kontrolle zu betrachten. Es würden zwar mehr Tabletten in der gleichen Zeit produziert, allerdings könnte diese Erweiterung des Prozesses entweder am Fehlen eines zweiten Bruchfestigkeitstesters oder Abriebtesters usw. scheitern, oder aber die In-Prozess-Kontrolle würde sich verlangsamen, da zwei verschiedene Exzenterpressen kontrolliert und eingestellt werden müssten, und das würde wiederum auch den Prozess der Kompaktierung verzögern. Es wäre hier zu untersuchen, ob sich eine Erweiterung des Equipments bei gleicher Anzahl der Operatoren, positiv in Bezug auf die zeitliche Einsparung und die Gesamtproduktivität auswirkt.

Die bestehende Simulation mit einem dritten Operator zu erweitern, wäre ein weiteres Szenario, der Aufwand und die unbeschäftigte Zeitwürden jedoch mit Sicherheit steigen. So müsste dieses Szenario zur Verbesserung der Produktivität zunächst in einer Kosten-Nutzen-Analyse betrachtet werden.

Weitere Einsatzmöglichkeiten der Simulation bestehen in der Analyse der Bandbreite an Konfigurationen des Equipments, der Produktionsabläufe und der räumlichen Anordnung der Geräte im Labor. Außerdem könnte das Modell durch Verwendung einer Rundläuferpresse an Stelle der Exzenterpresse erweitert werden. Weitere alternative Produktionsrouten für andere Produkte sind auch denkbar.

Eine Neuordnung der Maschinenstandplätze nach der zeitlichen Reihenfolge der Prozessschritte der Tablettenherstellung wäre ein weiterer Ansatz zur Optimierung mit dem Ziel, über die Gesamtdauer der Produktion einen Zeitgewinn zu erhalten.

6.5 Diskussion

Für die Experimente wurde das Softwareprogramm FlexSim verwendet. Die Entwicklung der Simulation wurde mit dem frei zugänglichen Programm Cmap konzipiert. Am Beispiel der Geräte und Räumlichkeiten in der Pharmazeutischen Technologie der Universität Mainz wurde eine komplette Herstellungsproduktion zunächst als Flussdiagramm per Cmap erstellt und anschließend virtuell mit FlexSim simuliert. Das Ziel dieser Simulation ist zum einen möglichst frühzeitig ein gutes Verständnis für den gesamten Herstellungsprozesses zu erlangen, zum anderen die

Frage zu beantworten, ob die Simulation dabei helfen kann eine theoretische Klinikmusterproduktion schneller und besser zu planen.

Es ist festzuhalten, dass die Nachbildung der Räumlichkeiten und das Sammeln der Daten zu Mengen und Kapazitäten der einzelnen Maschinen einen guten Überblick zu den Möglichkeiten und den Prozessen in der Tablettenherstellung verschafft. Es ergibt eine einfache und übersichtliche Darstellung der Produktionskapazitäten, die unter den Gegebenheiten der Labore umsetzbar sind. Das Simulationsmodell ermöglicht es, verschiedene Szenarien und Ansätze darzustellen, ohne direkt etwas in der Realität mit sehr viel Zeitaufwand, Arbeit und hohen Kosten zu verändern.

Das entwickelte Modell ist in der Lage, die Sequenz der Prozesse einer Tablettenherstellung zu simulieren und hat die Flexibilität den Einfluss verschiedener Parameter auf die Produktionsrate zu evaluieren. Es kann verwendet werden, um pharmazeutischen Entwicklern zu helfen, Engpässe in der Entwicklungsproduktion aufzuzeigen und festzustellen, welche der verschiedenen Parameter geändert werden können, um Verbesserungen zu erreichen. Dies kann kostenintensive Feldversuche in Pilotanlagen vermeiden und die Produktivität verbessern.

Bei den Experimenten mit FlexSim zeigte sich, dass die Software nur begrenzt geeignet ist, hochkomplexe Herstellungsprozesse wie die Tablettenproduktion realitätsnah darzustellen. Während die Software in anderen Bereichen wie der Logistik (Chen et al. 2013), der Produktionsplanung (Seleim et al. 2012) oder der Computerchipherstellung (Bearne 2009) gute Verwendbarkeit gezeigt hat, konnte die Tablettenproduktion nur oberflächlich simuliert werden. Die Parameter der Simulation sind Zeit, Masse in Gramm und Anzahl der Tabletten. Die Zeit wurde für jeden Herstellungsschritt betrachtet, wobei ein Warmlaufen der Geräte, die Verarbeitungszeit sowie das Beladen und die Entnahme simuliert wurden. Zudem wurden die Transportzeit zwischen den Prozessen und die Dauer der In-Prozess-Kontrollen simuliert. Massen sind bis zum Prozess der Tablettenpresse betrachtet worden, wobei zwischen den Substanzen nur während des Wiegens und Mischens unterschieden wurde. Anschließend wurde nur die Pulvermasse betrachtet und nach dem Granulieren, die Granulatmasse. Eine Ausnahme davon macht die Lösung für den Filmüberzug, die erst nach der Tablettierung verwendet wird. Nach dem Pressen der Tabletten wurden statt

der Masse in Gramm, die Anzahl der Tabletten betrachtet, bis zum letzten Prozessschritt, bei dem ein Blister pro zehn Tabletten entsteht.

Der Vorteil dieser Ebene der Simulation ist, dass der gesamte Produktionsprozess in einer einzigen Simulation analysiert werden kann. Veränderungen bei Teilprozessen und deren Auswirkungen auf das Endprodukt können vielfältig untersucht werden. Das führt zu einem sehr guten Prozessverständnis. Die Simulation ermöglicht eine verbesserte Planung der Herstellung und verringert damit die theoretische Dauer der Herstellung von fünf Tagen (Dauer der Tablettenherstellung ohne Prozessplanung) auf zwei Tage. In einer industriellen pharmazeutischen Entwicklung könnte die Simulation an den Leiter des nachfolgenden Herstellungsbetriebes weitergegeben werden, wodurch dieser viel Prozessverständnis erlangen kann, bevor das Produkt auf dessen Anlagen produziert wird. Das spart beispielsweise Zeit bei der Klinikmusterherstellung, wodurch klinische Studien schneller begonnen werden könnten. Im besten Fall führt das am Ende zu einer schnelleren Zulassung und Verfügbarkeit des resultierenden Arzneimittels für den Patienten.

6.6 Fazit

Die Verfügbarkeit eines guten Modells auf dem Computer verbessert das Verständnis aller Beteiligten für den gesamten Prozess und erleichtert die Kommunikation. Was-wäre-wenn-Szenarien und Prozessanalysen werden verfügbar mit solchen Modellen. Wenn ein Prozess den Schritt von der Entwicklung zur Herstellung durchläuft, kann die Prozesssimulation den Technologietransfer und die Anpassung erleichtern. Ein detailliertes Computermodell stellt eine gründliche Beschreibung des Prozesses bereit, die ohne weiteres verstanden und von den Empfängern angepasst werden kann, was auch von (Papavasileiou et al. 2007) gezeigt wurde. Diese Prozessanpassungen sind häufig dann notwendig, wenn ein neuer Prozess in eine existierende Fabrik integriert werden soll, deren Equipment nicht die ideale Größe für den neuen Prozess hat. Hier können Simulationsmodelle verwendet werden um z. B. Chargengrößen anzupassen oder um neue Taktzeiten für die Prozessschritte herauszufinden. Der Einsatz von Simulationsmodellen kann in diesen Zusammenhängen in der Summe große Zeit- und Kostenvorteile erbringen.

Teil C

“Lifecycle approach is more rational, scientific and can improve control and assurance of quality.”¹

Grace E. McNally, FDA, May 6th, 2011

7. Entwicklung eines Simulationsmodells für das LCM von Arzneimitteln

7.1 Einleitung

In einigen wissenschaftlichen Bereichen der Pharmazeutischen Technologie werden Simulationen zur Prozessanalyse bereits erfolgreich angewendet. Ein Beispiel ist die Simulation von Bewegungsmustern einzelner Partikel oder Flüssigkeiten in Mischprozessen, ein weiteres ist aktuell der Knetvorgang während der Extrusion als Prozessschritt in der Verarbeitung von Wirkstoffen zu Fertigarzneimitteln. Obwohl in diesen Feldern signifikante Fortschritte gemacht wurden, existiert eine Lücke zwischen der fundamentalen Wissenschaft und der angewandten Technik in der Pharmaindustrie (Ng 2002). In den letzten Jahren wurde von der FDA die Notwendigkeit der Modernisierung pharmazeutischer Herstellungsprozesse anerkannt und eine Initiative zur Verbesserung von Prozessverständnis durch „Quality by Design“ und „Process Analytical Technology“ Anwendungen eingeleitet (Yu 2008; Nosal und Schultz 2008; Lionberger et al. 2008; Garcia et al. 2008). Die Hauptziele dieser Bestrebungen sind die Entwicklung von umfangreichem wissenschaftlichem Prozessverständnis, der Harmonisierung von Prozessen und Equipment, der Entwicklung von Methoden für die Messung kritischer Materialeigenschaften im Prozess, der Durchführung von Echtzeit Kontrolle und Optimierung, der Minimierung von empirischen Experimenten und schlussendlich der Erforschung von Prozessflexibilität und Design Space (Lepore und Spavins 2008). Um diese Ziele zu erreichen, benötigt die Pharmaindustrie Simulationsmodelle und Datenbanken zur Messung, Kontrolle und Vorhersage von Qualität und Leistungsfähigkeit bestehender und neuer Prozesse.

¹Deutsche Übersetzung: „Der rationale, wissenschaftliche Life-Cycle Ansatz kann die Qualitätskontrolle und die Qualitätssicherheit verbessern.“ Grace E. McNally, FDA, May 6th, 2011

7.1.1 Simulationsmodelle in Entwicklung, Produktion und Vertrieb von Arzneimitteln

Der formale Prozess einer Arzneimittelentwicklung, der innerhalb der Pharmaindustrie allseits anerkannt ist, besteht aus vier unabhängigen klinischen Phasen. Ähnlich zu diesem Arzneimittel-Entwicklungsprozess, existiert ein fünfstufiger ökonomischer Prozess bezüglich der ökonomischen Evaluation (Boyd et al. 2010), der ebenso früh mit indikativen Studien startet und fortschreitend mit besserer Datenlage rigoros die Entwicklung des Arzneimittels untersucht. Da nationale Behörden und Krankenkassen evidenzbasierte Kosten-Nutzen-Analysen von Arzneimitteln immer stärker als grundlegend für die Entscheidung der Finanzierung von Arzneimitteln ansehen, muss nun zusätzlich zur Evidenz eines neuen Arzneimittels bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität auch der ökonomische Aspekt eines Arzneimittels als vierte Hürde betrachtet werden (Taylor et al. 2004). Dieser Ansatz, bei dem mit einer einzigen ökonomischen Untersuchung, die zu einem späten Zeitpunkt in der Entwicklung stattfindet, entschieden wird, ob ein Arzneimittel für Patienten verfügbar wird, ist ineffizient, da der substantielle Anteil an Entwicklungsaufwand bereits betrieben wurde. Adaptive ökonomische Betrachtungen, die früher im Entwicklungsprozess stattfinden, können helfen, bei Arzneimitteln, die wahrscheinlich einer Kosten-Nutzen Analyse nicht standhalten, unnötige Studien zu vermeiden. Um solche Überlegungen im LCM von Arzneimitteln zu steuern, kann ein Simulationsmodell verwendet werden, welches die Transparenz und Übersichtlichkeit der Prozesse gewährleistet.

Ein anderer Ansatz der Verwendung eines Simulationsmodells für das LCM von Arzneimitteln liegt im aktiven Nutzen von technologischen Vorteilen. In einer Untersuchung der Pharmaindustrie zwischen 1985 und 1995 wurden Unternehmen identifiziert, die einen nachhaltigen kompetitiven Wettbewerbsvorteil dadurch erlangten, dass die Prozessentwicklung stark priorisiert wurde (Pisano 1995). Ein Hauptfaktor, der identifiziert wurde, war das Management der Prozessentwicklung, welches zu einer signifikanten Reduktion von Herstellungskosten führte. Ausschlaggebend war dabei, dass schon während Produktinnovation und Produktenwicklung betrieben wurden, ein Schwerpunkt auf die Prozessentwicklung gesetzt wurde.

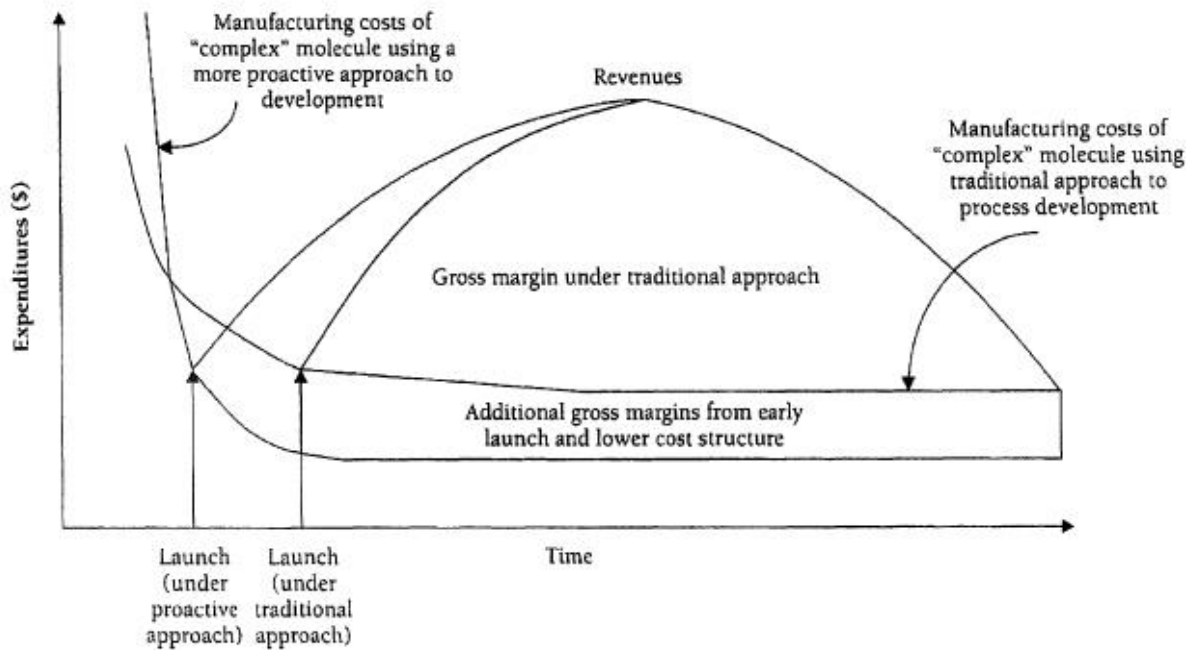


Abbildung 48: Vorteil von Prozessentwicklung gemessen an der Produktlebenszeit (Pisano 1997)

Abbildung 48 zeigt das Ergebnis der Studie, bei der ein deutlicher Zeit und Kostenvorteil bewiesen wurde. In diese Untersuchung wurden 23 Projekte von 11 Unternehmen aus den USA und Europa eingeschlossen. Die Studie zeigte eine Kostenreduzierung besonders dann, wenn die Entwicklung der Prozesstechnologie stark unterstützt wurde. Schnellere Entwicklungszeit, frühe Kostenreduktion in der Herstellung, verbessertes Equipment design, größeres Produktionsvolumen und optimale Auslastung der Kapazitäten kumulieren dadurch zu einer signifikanten und frühen Reduktion der Kosten, sowie einem schnelleren Produktlaunch.

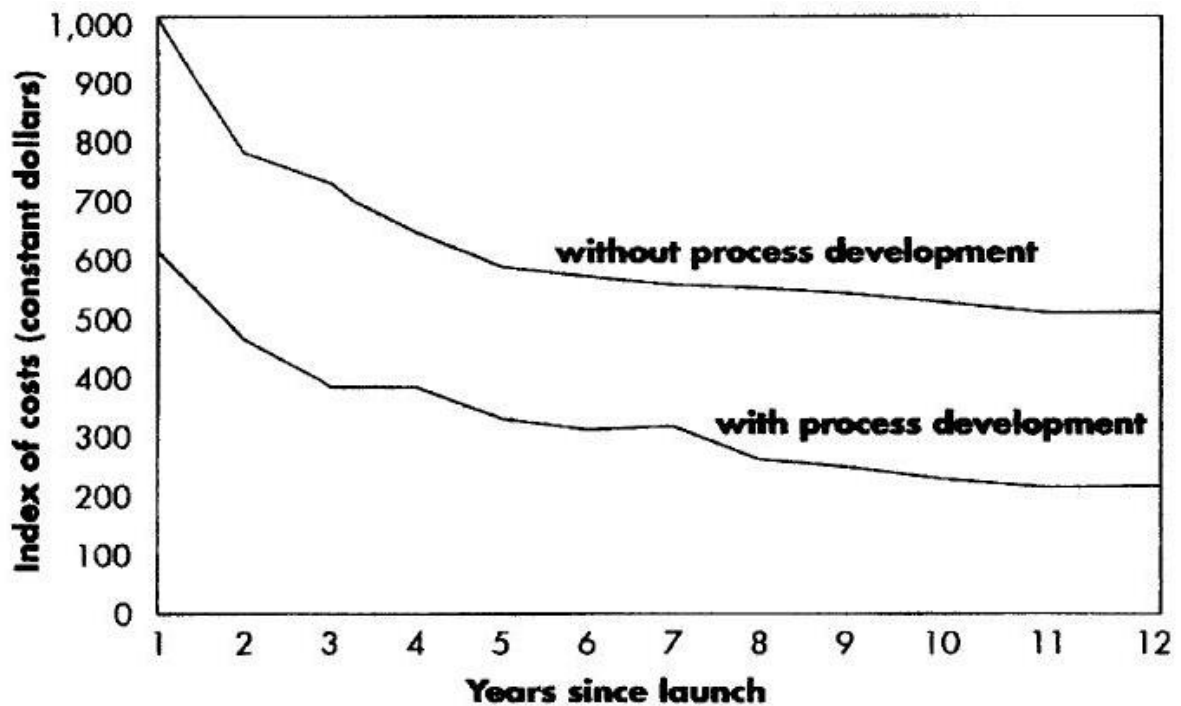


Abbildung 49: Reduktion der Herstellungskosten um 85 % durch ca. 80 Verbesserungen am Herstellungsprozess über den Zeitraum von 12 Jahren (Pisano 1995).

Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass nicht die Gesamtmenge an Ausgaben für die Prozessentwicklung ausschlaggebend war, sondern das Timing und die getätigten Investitionen. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen intensiven Prozessentwicklungsaktivitäten in frühen Entwicklungsstadien und einer schnelleren Prozessentwicklung. Es wurde jedoch kein spezieller Ansatz identifiziert, der konsistente Vorteile liefert. Generell wurden der Ansatz des Projektmanagements und informale Beziehungen gegenüber formalen Prozeduren oder Strukturen als wichtiger identifiziert. Ein Problem, welches bis heute in vielen großen Unternehmen besteht, ist, dass zwar höhere Entwicklungskosten zu niedrigeren Produktionskosten führen, dies aber nicht als positiv betrachtet wird, da die initialen Produktionskosten als gegeben angenommen werden und erst die Verbesserungen nach der Kommerzialisierung als Fortschritt honoriert werden. Wenn man die in Abbildung 49gezeigte Kostenreduktion über einen langen Zeitraum ab Produktlaunch betrachtet, wird das Potenzial der frühen und verbesserten Prozessentwicklung deutlich.

Produkt und Prozessentwicklung von Arzneimitteln benötigen ein Höchstmaß an funktionsübergreifender Integration. Die kritische Komponente der

Prozessentwicklung ist die Erzeugung und Implementierung von betrieblichen Prozeduren und organisatorischen Routinen, die alle für die Produktion nötigen Aktionen kontrollieren. Prozess- und Produktentwicklung sollten nicht isoliert betrachtet werden und mit den Herstellungs- und Betriebsstrategien des Pharmaunternehmens verflochten sein. Die Komplexität der Aufgabe und die Spannweite der multiplen Funktionen im Unternehmen, die beteiligt sind, bilden ein zu lösendes Problem, stellen aber auch einen möglichen Wettbewerbsvorteil dar. Die Literatur bezüglich Produktentwicklung betont die Wichtigkeit der Integration von Produkt- und Prozessdesign (z. B. simultane Ingenieurstätigkeit, funktionsübergreifende Teams und Produktionsdesign), bleibt aber limitiert auf Aspekte der Koordination.

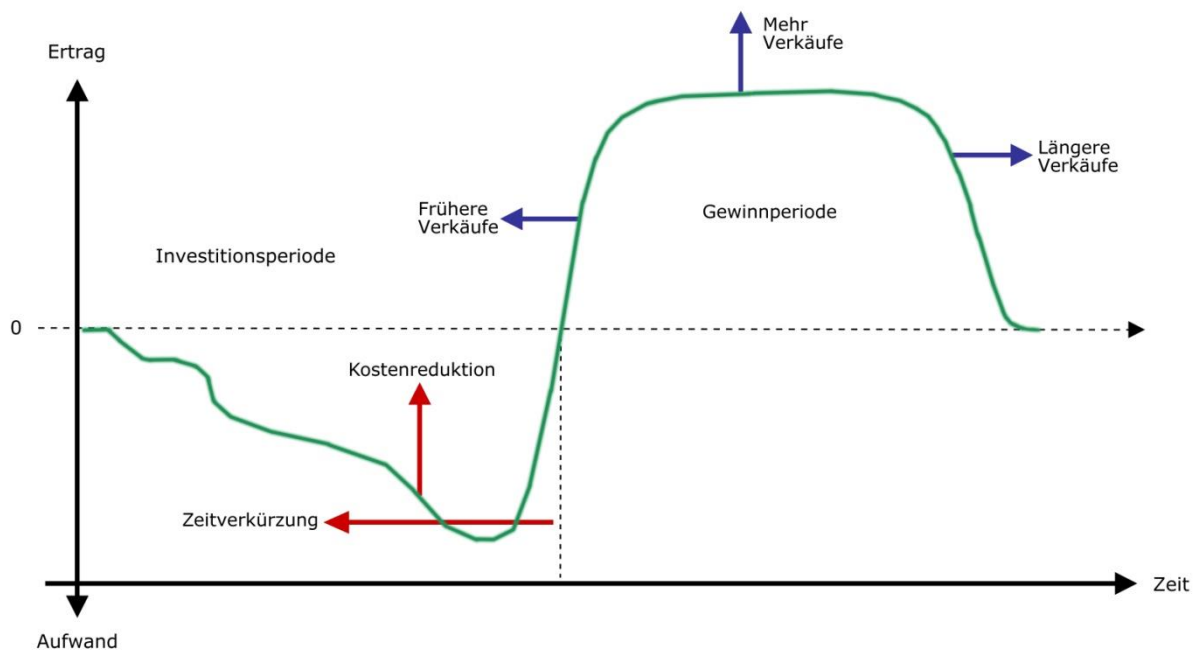


Abbildung 50: Aufwand und Ertrag in forschenden Pharmaunternehmen und Möglichkeiten des LCM von Arzneimitteln

Abbildung 50 zeigt die das Potential der Anwendung von Simulationsmodellen. Die Fähigkeit verfügbares Wissen zu nutzen und dieses in einer dynamischen Entwicklungslandschaft anzuwenden, ist kritisch für eine Höchstleistung in der Prozessentwicklung zur Herstellung neuer Arzneimittel.

7.1.2 Abgrenzung zu anderen Arbeiten

Simulationsmodelle, die in Zusammenhang mit der Arzneimittelentwicklung oder Produktion erforscht und verwendet werden, setzen die Betrachtungsebene auf sehr unterschiedliche Details. Auf Molekülebene untersuchen einige Modelle Rezeptor-Liganden Interaktionen, andere simulieren auf der Massenebene Flüssigkeiten und deren Verhalten bei einem Mischvorgang im Tank während der Suspensionsherstellung. Auf globaler Ebene wird in großen Pharmaunternehmen versucht, mit Simulationsmodellen die Lieferketten der verschiedenen Produktionsstandorte zu analysieren oder die Entwicklung des Portfolios an Wirkstoffkandidaten in der Pipeline zu untersuchen.

Der Fokus dieses Kapitels ist zum einen auf die Möglichkeiten der Simulation von pharmazeutischen Technologien im Produktionsprozess von Arzneimitteln gerichtet, zum anderen ist das Ziel, ein Modell des Produktlebenszyklus von Arzneimitteln zu entwickeln. Während die Simulation von Produktionsprozessen auf der Ebene von Massenflüssen im Gesamtprozess der Arzneimittelherstellung stattfand, wird das LCM von Arzneimitteln als Prozessfluss über die Zeitspanne von der Entwicklung bis zur Marktrücknahme definiert. Dies bedingt eine neu entwickelte Untersuchungsebene, die den Prozessfluss von Entwicklung, Produktion, Regularien und Vermarktung vereint und damit eine neue Übersicht der extrem komplexen Abläufe zeigt, die notwendig ist, um alle elementaren Prozesse im LCM von Arzneimitteln zu erfassen.

Ein Modell auf der Produktionsebene wurde von (Bérard et al. 1999) vorgeschlagen, dessen vier zentrale Elemente aus Maschine, Ereignis, Objekt und Bediener bestehen. Es wurde entwickelt, um ein generelles Simulationsmodell zu erhalten, welches durch minimierte Funktionen ein breiteres Anwendungsspektrum bietet, da flexibel Variationen von Fragestellungen analysiert werden können. Dieses Simulationsmodell sollte „Batch Plant Scheduling“ (BPS) und „New Pharmaceutical Development“ (NPD) Probleme in Kombination bearbeiten. Das von Bérard vorgeschlagene Modell ist vor allem dann interessant, wenn zwei oder mehrere Projekte die gleichen Ressourcen im Unternehmen beanspruchen. Unter Verwendung einer großen Zahl an Monte-Carlo Simulationen und dem Vergleich von Equipment und Bediener gegenüber Projektressourcen und Erfolgswahrscheinlichkeiten kann die Entscheidung der

Prioritäten auf Management Ebene begründet werden. Dieses Modell kann jedoch nur bei detaillierten Fragestellungen helfen und erfasst viele Aspekte des LCM nicht.

Die Arbeit von (Blau et al. 2004) basiert auf einem genetischen Algorithmus der zur Evaluierung von Produktoptimierung verwendet und mit einem kommerziellen diskreten Ereignis-Simulator ausgewertet wird. Der Fokus der Arbeit lag darin, die Umsetzung effizienter Optimierungs-Tools zu analysieren. Die dem zugrunde liegende Idee war es, ein multiobjektives Simulationsgerüst zu verwenden, wie bereits von (Aguilar-Lasserre et al. 2009) initiiert, um sowohl widersprüchliche Kriterien zu modellieren (d.h. Risikominimierung und Ertragsmaximierung) als auch der Ungenauigkeit einiger Parameter (Nachfrage, Betriebszeiten etc.) gerecht zu werden. In diesem Zusammenhang sollte die Arbeit von Blau bei der Entwicklung einer Architektur, welche ein Optimierungsverfahren und ein Simulationsmodell kombiniert, das dynamische Verhalten der Entwicklungspipeline mit seinen inhärenten Unsicherheiten beschreiben und die Entscheidungsfindung im Management unterstützen. Das Modell ist jedoch auf die Selektion von Neuentwicklungen und deren Prioritäten in der Produktpipeline eines Unternehmens begrenzt.

Produktentwicklung und Pipeline Management

Auf einem strategischen Level betrachtet, beinhaltet das Management der Produktentwicklungspipeline erstens die Selektion eines Portfolios bestehend aus den vielversprechendsten Kandidaten unter den Neuentwicklungen aus Forschung und Entwicklung, die der nächsten Stufe der Entwicklungspipeline zugeführt werden. Zweitens beinhaltet es die Feststellung der Reihenfolge oder Priorität mit der jeder individuelle Teilnehmer des Portfolios einzelnen Prozessen zur Weiterentwicklung zugewiesen wird. Und drittens wird dementsprechend festgelegt, welche Ressourcen für die Ausführung der zugewiesenen Fachaufgaben nötig sind. Solche Entscheidungen sollten Überlegungen zu dem meist limitierten Budget an Kapital, technischen und regulatorischen Unsicherheiten sowie Begrenzungen in Ressourcen beinhalten. Zusätzlich können in die strategischen Überlegungen die Vergabe von Entwicklungsaufgaben an externe Dienstleister einfließen, genauso aber auch der Kauf von Lizenzen oder Entwicklungen externer Firmen. In der Praxis werden von Pharmaunternehmen nicht nur Forschungsaktivitäten ausgelagert, sondern auch das Management von klinischen Studien durch Contract Research Organisations (CROs). Da

der Kauf und die Lizenzierung von Arzneimittelentwicklungen an jeder Stufe der Entwicklung stattfinden können, werden Portfolio-Management Entscheidungen durch den opportunistischen Eintritt und durch entwicklungstechnische Fehler bedingten Austritt von Produktkandidaten, verkompliziert.

Forschungsphase

Da diese Arbeit im Kern dem Fach Pharmazeutische Technologie zugehörig ist, wird auf die medizinische Grundlagenforschung nicht eingegangen. Diese Arbeit setzt dort an, wo Wirksubstanzen und deren Wirkungsmechanismen bereits genauer untersucht und verstanden sind und Wirkstoffkandidaten in die Phase der präklinischen Studien eintreten.

Die optimale Auswahl und Reihenfolgeplanung von präklinischen Tests wurde von (Schmidt und Grossmann 1996) in Form einer Simulation der Ablaufplanung publiziert. Dabei sind die Autoren von der Entwicklung eines einzigen Produkts ausgegangen, welches keinerlei Auswirkungen auf andere Entwicklungen hatte. Es wurden Kosten, Zeitdauer und die Erfolgswahrscheinlichkeit als Parameter in Form voneinander getrennten Wahrscheinlichkeitsverteilungen simuliert. Das Ziel war die Minimierung der geschätzten Kosten, wobei während der Simulation besonders betrachtet wurde, dass Verspätungen in der Entwicklung einen späteren Produktionsstart bedeuten, was in einer Reduktion des potentiellen Ertrages durch einen späteren Produktstart resultiert. Der Ansatz von simultaner Optimierung der Ablaufplanung von Testaufgaben mit beschränkten Ressourcen wurde von (Maravelias und Grossmann 2004) in einer Simulation mit Produktionsplanung und Design eines Herstellungsbetriebes kombiniert. Dabei wurde eine zweistufige stochastische Optimierung angewendet, um die Unsicherheiten im Ausgang der Studien zu berechnen. Das Modell unterstützt die Entscheidungsfindung, welche Produkte für Tests ausgewählt werden, welche Testressourcen dafür verwendet werden und bezieht die Möglichkeit des Outsourcings der Aufgaben mit ein.

Selektion in der Produktentwicklung in der Phase klinischer Studien

Bei der Betrachtung größerer Geltungsbereiche kann ein Simulationsmodell für Produktentwicklungen neuer Arzneimittel, welches die ersten drei Phasen der klinischen Studien umfasst, zur Unterstützung bei der Abschätzung von Entscheidungen verwendet werden. Bei (Rogers et al. 2002) werden aus dieser

Perspektive die Entwicklungsprojekte als Investitionsoptionen verstanden, die zu Beginn jeder neuen Stufe der Entwicklung entweder weitergeführt oder eingestellt werden. Die Beziehung zwischen der Verteilung von Ressourcen in der Produktentwicklung und den Kosten bis zum Zeitpunkt der vollendeten Produktentwicklung wurde von (Maravelias und Grossmann 2004) untersucht, deren Ansatz den Zielkonflikt von höheren Kosten für die Entwicklung und höherem Einkommen durch kürzere Entwicklungszeiten berechnet. Die hier diskutierten Arbeiten beruhen auf mathematisch programmierten Ansätzen die Unsicherheiten der Schlüsselparameter in der Produktionsentwicklung aus dem Blickwinkel großer Geltungsbereiche adressieren. Die Lösung der Schwierigkeiten in der Behandlung einer großen Anzahl an unsicheren Variablen wurde auch in einigen Ansätzen auf der Basis von Simulationen vorgeschlagen. Ein Beispiel dafür sind die Publikationen von (Subramanian et al. 2001; Subramanian et al. 2003), welche die Entwicklung einer Simulationsarchitektur namens Sim-Opt dokumentiert. Bei Sim-Opt wird in die traditionelle diskrete Ereignissimulation eine leistungsfähige, differenzierte und durch ein stochastisches System ausgeführte Entscheidungssimulation eingebettet. Anstatt Regeln für die Entscheidungsfindung zu verwenden, wird bei diesem Ansatz der spezifische Status des Systems zum Zeitpunkt der Entscheidungsfindung simuliert. Abschließend zu nennen ist die Arbeit von (Pérez-Escobedo et al. 2011), bei der die Verwendung von Intervallanalysen mit einem klassischen Ansatz der Simulation von Unsicherheiten in einem diskreten Ereignissimulator auf Basis der Wahrscheinlichkeiten verglichen wurde. Die Leistung der unterschiedlichen Produktentwicklungslinien wurden auf Basis des zu erwartenden Kapitalwertes, engl. Net Present Value (NPV) ausgewertet. Das Ergebnis der Analyse führte zu der Schlussfolgerung, dass Intervallanalysen nicht genug Informationen über die Verteilung der Wahrscheinlichkeiten bieten, so dass es nicht möglich sei, auf der Basis der Ergebnisse eine zutreffende Risikoanalyse durchzuführen (Perez-Escobedo et al. 2012).

Supply Chain Management bei klinischen Studien

Die Anwendung von Simulationen für die Verbesserung des SCM bei klinischen Studien geht über den Fokus dieser Arbeit hinaus. Es sei an dieser Stelle jedoch der Artikel von (Láinez et al. 2012) erwähnt, welcher von einigen Ansätzen zu Simulationsmodellen berichtet, die sich mit diesem Unterthema des LCM von Arzneimitteln beschäftigen.

7.2 Methoden

Viele der Informationen die in das Simulationsmodell integriert wurden, sind zusammengetragen aus Internetquellen, Literatur, wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Tagungsberichten von internationalen Konferenzen. Daten und Informationen bezüglich der Zusammenhänge verschiedener Prozesse im LCM von Arzneimitteln sind aus Interviews mit Experten, betriebsinternen Dokumenten der Pharmaunternehmen und der qualitativen Analyse aus den Kapiteln 3.3 und 3.4 generiert worden.

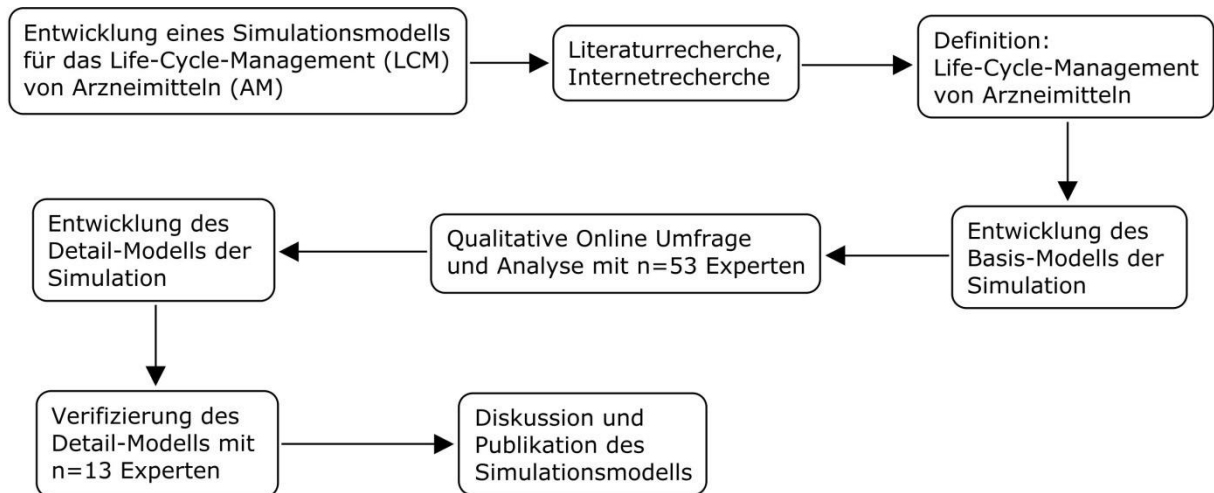


Abbildung 51: Methode der systematischen Entwicklung des Simulationsmodells für das LCM von Arzneimitteln

Die Forschungsfrage entstand aus der Erkenntnis heraus, dass die Pharmaindustrie in vielen Punkten im Vergleich mit anderen Industrien, die moderne Simulationsmethoden vielseitig einsetzen, eine große Zahl an ungenutzten Anwendungsmöglichkeiten für diese Simulationen hat. Zudem bieten Arzneimittel als Produkte ein sehr hohes Potential, durch Simulationsmethoden in Hinsicht der Komplexität des gesamten Life-Cycles, diesen steuerbarer und effizienter zu erfassen.

7.2.1 Entwicklung des Simulationsmodells

Pharmaunternehmen investieren traditionell mit großem Aufwand in Forschung und Entwicklung, um neue Arzneimittel in möglichst kurzer Zeit auf den Markt zu bringen (Tamimi, Nihad A M und Ellis 2009). Limitierte Patentlaufzeiten und stringente Regulationen durch Behörden führen zu einer Fokussierung auf die Entdeckung und Neuentwicklung von Arzneimitteln, wodurch die optimale Prozessentwicklung vernachlässigt wird (Plumb 2005). Das Aufkommen der Globalisierung, die wachsende

Bedeutung von Generikaherstellern, das steigende Bewusstsein für ökologische Auswirkungen der Produktion und die Anregung durch regulatorische Behörden, das Prozessverständnis zu steigern und bei gleichzeitiger Risikominimierung die Qualität und Effizienz zu verbessern, bringt die Pharmaindustrie dazu, den Weg zu überdenken, auf dem bislang Arzneimittel hergestellt und Prozessentwicklung betrieben wurde (Behr et al. 2004). Das Resultat dieser Reflektion ist beispielsweise die Förderung der Einführung kontinuierlicher Produktionsprozesse (CPM) (Plumb 2005) und prozessanalytischer Technologien (PAT) (FDA 2004) in der Herstellung von Arzneimitteln, was zu signifikanten Steigerungen der Effektivität und Nachhaltigkeit geführt hat.

Eine systematische Grundstruktur für das Design eines Simulationsmodells über das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln wird in diesem Kapitel entwickelt und analysiert. Der Fokus liegt spezifisch auf den Prozessen, die in Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln aus neuen chemischen Wirkstoffen Standard sind, kann aber prinzipiell auf biologisch hergestellte Wirkstoffe angewendet werden. Die verwendete Methode nutzt die synergetische Kombination aus Prozesssystemtechnik und Anwendungen für das Prozessdesign, wodurch entlang der gesamten Arzneimittel- und Prozessentwicklung ein gesteigertes Prozessverständnis resultiert (Cervera-Padrell et al. 2012). Das Bezugssystem strukturiert die vielfältigen, verschiedenartigen und herausfordernden Probleme bei der Entwicklung neuer Arzneimittel und deren Produktionsprozesse und begleitet den Anwender von den initialen Wirkstoffentwicklungen, in der das Prozessverständnis sehr limitiert vorhanden ist, bis zum detaillierten Design des Produktionsprozesses.

7.2.2 Systematische Grundstruktur für das Design des Simulationsmodells

In die Entwicklung eines Arzneimittels ist eine beträchtliche Anzahl von interdisziplinären Fachkräften involviert, die von Medizinern, Apothekern, Chemikern, Physikern bis zu Ingenieuren reicht. Es hat sich gezeigt, dass Entscheidungen, die in frühen Stadien der Entwicklung eines Arzneimittels getroffen werden (beispielsweise die Auswahl der passenden Syntheseroute der Wirksubstanz), bereits die Kernfaktoren des industriellen Herstellungsprozesses festlegen (Henderson et al. 2011).

Eine in der Literatur formulierte Hypothese besagt, dass der gesamte Entwicklungszyklus eines pharmazeutischen Produktionsprozesses – in unterschiedlichem Ausmaß – in den Rahmen der strategischen Weiterentwicklung involviert werden muss, um schnellere und nachhaltigere Forschung, Entwicklung und operative Aktivitäten (wie z. B. die Produktion) zu erhalten (Cervera-Padrell et al. 2012; Henderson et al. 2011; Jiménez-González et al. 2011). Der sehr große Anteil an potenziellen Wirkstoffen, die während der frühen Entwicklungsphasen gestoppt werden, legt die Hypothese nahe, dass für die Prozessentwicklung ein generischer Ansatz benötigt wird (Gernaey et al. 2012). Durch den sehr kurzen Zeitrahmen, der für die Prozessentwicklung zur Verfügung steht, kann die Koordination eines interdisziplinären strategischen Ansatzes einen Lösungsansatz darstellen.

7.2.3 Entwicklung der Struktur

In jeder Stufe der vorgeschlagenen Grundstruktur für das Design eines Simulationsmodells des LCM von Arzneimitteln, wurde ein modellzentrierter Ansatz gewählt (Gernaey und Gani 2010), um die effizienteste Akquise und Archivierung von Prozesswissen zu gewährleisten. Es wurde eine interdisziplinäre Strategie etabliert, bei der während aller Arbeitsschritte, die Selbstverpflichtung zur Anwendung und Einbeziehung neuester Prozesstechnologien (z. B. modulare Produktion und kontinuierliche Produktion) besteht. Vom Standpunkt des Designs aus gesehen, ist die vorgeschlagenen Grundstruktur generisch verwendbar, was bedeutet, dass neue Prozessdesigns und retrospektive Prozessdesigns für das Umrüsten bestehender Prozesse in gleicher Weise behandelt werden können. Der grundlegende Unterschied besteht im initialen Schritt der Methode, die bei der Umrüstung (beispielsweise die Umwandlung einer Chargenproduktion in eine kontinuierliche Produktion) von der Annahme ausgeht, dass von einem zuvor in substantiellem Umfang bereits gewonnen Prozesswissen und Erfahrung ausgegangen werden kann. Trotzdem ist es nötig durch die Anwendung neuer Prozesse, neues Prozesswissen zu generieren, welches außerhalb der konventionellen Prozesskonditionen liegt (Hessel 2009). Die Grundstruktur macht von dem Wissen Gebrauch, dass initial verfügbar ist und erweitert dieses mit der Anwendung neuer Methoden und wenn relevant basierend auf modularen Produktionsfluss.

Schritt 1: Arzneimittelforschung und Entwicklung

Dieser Schritt wird typischerweise von Forschern aus der medizinischen Chemie und der Biochemie ausgeführt und sollte im optimalen Fall bereits um die Perspektive der pharmazeutischen Entwicklung ergänzt werden. Beispielsweise kann das Einbeziehen vereinfachter Versionen der Methoden zur Auswahl von Lösungsmitteln im frühen Stadium der Entwicklung die späteren Aktivitäten bei der Prozessentwicklung beschleunigen (Hartman und Jensen 2009). Die Anwendung von Echtzeit, In-Line-Monitoring-Techniken (McMullen und Jensen 2010), führt zu einem frühen Erkenntnisgewinn in den Laborexperimenten, die anschließend in das optimale Design der Prozessentwicklung einfließen können (McMullen und Jensen 2011).

Schritt 2: Vorbereitende Datenerhebung für das Prozessdesign

In diesem Schritt werden alle Informationen, die während der Forschungsphase und den präklinischen Tests gewonnen wurden und für das Prozessdesign relevant sind, zusammengestellt. Das kann die Molekulargewichte der Wirksubstanz und deren Intermediate beinhalten, aber auch chemische Strukturen, Daten zu Löslichkeit und Zerfallszeiten, Schmelzpunkte, Syntheserouten, Bildung von Nebenprodukten, potenzielle Gefahren etc. Fehlende Daten können aus Annahmen basierend auf der Erfahrung aus naheliegenden Entwicklungen gewonnen werden oder aus der Durchführung von Experimenten wie in Schritt 1 erwähnt.

Schritt 3: Generierung/Erfassen des Basis-Designs: Vorläufiges Prozess-Verfahrensfließbild

Ein vorläufiges Verfahrensfließbild des Produktionsprozesses sollte vor der Phase I der klinischen Studien beginnen, da zu diesem Zeitpunkt signifikante Mengen der Wirksubstanz (in verschiedenen Formulierungen) den in die Studien involvierten Probanden appliziert werden. Das Arzneimittel wird dann fortschreitend verbessert, um das gewünschte oder maximal erreichbare Verhalten in Bezug auf Bioverfügbarkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu erhalten, bis schließlich, meist im Zuge der klinischen Phase II, die finale Formulierung festgelegt wird (Kang et al. 2008). Das Verfahrensfließbild des Produktionsprozesses kann durch das Produktentwicklungsteam möglicherweise recht schnell generiert werden, indem ein vereinfachtes Design erstellt wird wie in Schritt 4 erwähnt oder durch Übernahme der vom chemischen Entwicklungsteam erstellten Syntheseroute der Wirksubstanz. Das

vorläufige Verfahrensfließbild des Produktionsprozesses enthält möglicherweise redundante, unnötige oder ineffiziente Prozessschritte zur Reinigung und Qualitätssteigerung, da an diesem Punkt der Entwicklung die Absicherung der höchsten, allen spezifischen Anforderungen der Qualität des Arzneimittels entsprechenden Spezifikationen oberste Priorität hat und das Prozesswissen noch limitiert vorhanden ist.

Schritt 4: Prozessanalyse und Prozessoptimierung

In diesem Schritt wird entweder das vorläufige Prozessverfahrensfließbild aus Schritt 3 oder ein traditioneller, bereits existierender Prozess einer Arzneimittelproduktion analysiert und optimiert, um unnötige Prozessschritte zu eliminieren.

7.2.4 Verfahrensfließbild-Simulationsmodelle

Da in der pharmazeutischen Herstellung fester Arzneiformen bislang die Chargenproduktion dominierte, wurden Simulationen oft als unnötig angesehen. Jede Charge die nicht den Spezifikationen entspricht, kann verworfen werden, die Notwendigkeit den gesamten Prozess kontrollieren zu können, bestand nicht.

Noch wichtiger wiegt die Tatsache, dass weder detailliertes Wissen über die kritischen Materialeigenschaften, essentielle Design- und die wichtigsten Prozessparameter noch über die Prozesseinheiten bestanden. Dies behinderte die Entwicklung von ganzheitlichen Simulationsmodellen grundlegend. Die steigende Komplexität, angefangen bei den Rohstoffen und Ausgangsmaterialien sowie das Fehlen standardisierter Prozesse sind weitere Hindernisse, die erklären, warum bislang keine übergreifenden Materialeigenschafts-Datenbanken existieren, obwohl viele Materialien in der Industrie weltweit verwendet werden. Tatsächlich ist zum Beispiel die Charakterisierung pharmazeutischer Pulver kein einheitlich standardisierter Prozess, sondern variiert zwischen verschiedenen Firmen (Sen et al. 2013b).

Wenn das Prozesswissen in Simulationsmodelle übertragen wird, erlauben computergestützte Simulationen wie das Verfahrensfließbild, die Prozessdesigns zu analysieren und zu optimieren. Verfahrensfließbild-Simulationsmodelle gehören zu den einflussreichsten Errungenschaften der computergestützten Prozess- und Systementwicklung. Vielfach angewendet werden sie beispielsweise bei Design, Analyse und Optimierung robuster Prozesse in der chemischen Industrie. Eine robuste

und detaillierte Verfahrensbild-Simulation stellt eine approximierte Repräsentation des effektiven Prozessablaufs dar, was auch die Etablierung erfolgreicher Kontrollstrategien für die Regulation der Produktionsprozesse ermöglicht (Ramachandran et al. 2011; Ramachandran und Chaudhury 2012). Die Entwicklung solcher Simulationsmodelle kann auch die Identifizierung von möglichen, im Prozess integrierten Engstellen oder die Aufdeckung von Konflikten im Prozess fördern. Auf Grund dieser und weiterer Anwendungen sind Verfahrensbild-Simulationsmodelle ein extrem wichtiger erster Schritt innerhalb einer großen Bandbreite von Industrien. Durch die Darstellung und Berechnung mit diesen Simulationsmodellen wird über die optimale Konfiguration des gewünschten Designs entschieden (Biegler et al. 1997; Heno und Maravelias 2011). In der Literatur sowie in der industriellen Praxis unterstützten Verfahrensbild-Simulationsmodelle die Identifizierung global optimierter Produktionsbedingungen und das Design von Produktionskonfigurationen, die zu robusten, flexiblen und ökonomisch profitablen Prozessen führen.

In dieser Arbeit wird Cmap als Plattform für den Aufbau des Simulationsmodells für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln verwendet. Die Software Cmap Tools wurde bereits in den vorangegangenen Kapiteln erläutert. Die spezifischen Ziele dieses Kapitels beinhalten zum einen die grundlegende Entwicklung des Simulationsmodells und Identifizierung der vielseitigen Vorgänge während der Entwicklung von Arzneimitteln und zum anderen die Integration der aus der Literatur bezogenen spezifischen Verknüpfungen zu begleitenden Themen entlang des Lebenszyklus.

7.2.5 LCM im Verfahrensbild Simulationsmodell

Für die Darstellung des LCM als Prozess im Pharmaunternehmen werden an verschiedenen Entscheidungspunkten Möglichkeiten benötigt, unterschiedliche Managementaktivitäten zu simulieren. Entscheidungen des Managements können simuliert werden, indem die wichtigsten Prioritäten der äußeren Einflüsse festgelegt und in verschiedenen Szenarien Entscheidungen analysiert werden. Welche Fragestellungen simuliert werden, ob z. B. Kosten-Entwicklungs-Simulation oder Return-on-Invest-Simulationen das Ziel sein sollen, hat großen Einfluss darauf, welche Algorithmen angewendet werden müssen. Die Zusammenhänge sind extrem komplex bei Arzneimitteln und können bisher nur in spezifischen Teilbereichen abgebildet

werden. In der Literatur existieren nur wenige Beispiele, bei denen Wissenschaftler den Versuch unternommen haben, eine Simulation der gesamten Supply-Chain (Materialflusskonzepte und Planung der Produktion für verschiedene Szenarien) aufzubauen. Zu nennen wären hier die Arbeiten von (Blau et al. 2004), (Perez-Escobedo et al. 2012) und (Shah 2004).

7.3 Simulationsmodell für das LCM von Arzneimitteln

Dieses Kapitel beschreibt das Simulationsmodell und zeigt die komplexen Zusammenhänge im Life-Cycle-Management von Arzneimitteln. Das Simulationsmodell ist in Kapitel 7.3.2 mit den Abbildung 52, Abbildung 53 und Abbildung 54 als Flussdiagramm dargestellt, welches zwei Funktionen erfüllt: Zum einen zeigt es alle relevanten Prozesse im LCM von Arzneimitteln, zum anderen können Verbesserungen im LCM des betreffenden Arzneimittels davon abgeleitet werden. Außerdem kann festgestellt werden, welche Computersimulationen für das LCM des Arzneimittels angewendet werden können. Welche Simulationstypen für das Arzneimittel in Frage kommen, hängt davon ab, in welcher Phase des LCM sich das Arzneimittel befindet. Jedes Arzneimittel kann unabhängig von der Phase, in der es sich befindet, eingeordnet werden.

Das Simulationsmodell kann verwendet werden, um festzustellen, in welcher Phase des LCM sich ein Arzneimittel befindet und welche komplexen Zusammenhänge in dieser Phase beachtet werden müssen, um Managemententscheidungen in Pharmaunternehmen mit vielen Unsicherheitsfaktoren zu unterstützen und abzusichern. Dies wird in Kapitel 7.3.5 mit einem fiktiven Beispiel erläutert.

In der technischen Prozessentwicklung von Arzneimitteln sind einige Probleme durch die Präsenz von vielen, parallel existierenden und oft in Konflikt stehenden Zielvorgaben charakterisiert. Daraus ergibt sich die Problemstellung, wie mehrere Zielvorgaben kombiniert werden können, um eine Lösung zu finden, die in optimaler Weise alle Faktoren berücksichtigt.

Das Flussdiagramm, welches die Prozesse im LCM von Arzneimitteln aus der managementbasierten Perspektive darstellt, zeigt nicht nur die multiplen Relationen und die Komplexität, die für Arzneimittel gelten, sondern verdeutlicht auch die Rolle der verschiedenen Prozesse in der Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln.

Die kritische Herausforderung im LCM von Arzneimitteln ist es, Entwicklungen zeitig und effizient zu transferieren, wobei das Arzneimittel auch mit der gewünschten Leistungsfähigkeit bezüglich Qualität, Sicherheit, Volumen und Kosten unter realen Produktionsbedingungen hergestellt werden sollte. Drei Arten von Managemententscheidungen adressieren diese Herausforderung und haben einen signifikanten Effekt auf die Leistungsfähigkeit der Prozessentwicklung: Integration von Produkt- und Prozessentwicklung, zeitliche Koordinierung und Steuerung der Prozesse und Transfers sowie der Grad an Zentralisierung der Prozessentwicklung. Mit dem Simulationsmodell kann die Integration von Produkt- und Prozessentwicklungsteams in Pharmaunternehmen unterstützt werden, was das Design von Produktionsprozessen beschleunigen und zu geringeren Herstellungskosten führen kann, ohne die Produktqualität zu verringern und Entwicklungskosten zu beeinflussen. Auch die Reduktion der Komplexität des Produktionsprozesses ist dabei möglich. Der Zeitpunkt, an dem ein fehlerfreier Produktionsprozess aus der Entwicklung in die Produktion transferiert wird, kann mit dem Simulationsmodell evaluiert werden. Der zentralisierte Ansatz kann dabei redundanten Entwicklungsaufwand vermeiden und die Implementierung von bereits standardisierten Prozessen und ein „Right-First-Time“ Ergebnis unterstützen.

7.3.1 Datenerhebung

Die qualitative und exploratorische Untersuchung, basierend auf Interviews (Pedroso und Nakano 2009), wurde durchgeführt, um ein besseres Verständnis davon zu gewinnen, wie Pharmaunternehmen auf technischer Ebene Life-Cycle-Management verwenden. Verschiedene Bereiche von sieben großen multinationalen Pharmaunternehmen, einer multinationalen Clinical Research Organisation (CRO), einer internationalen Anwaltskanzlei und einer großen nationalen Behörde, die alle in Deutschland angesiedelt sind, wurden kontaktiert und in jeder Firma wurde ein Experte, oft der Leiter der Herstellung, der für das Life-Cycle-Management der pharmazeutischen Produktion zuständig ist, für ein Interview ausgewählt.

Die Interviews wurden zwischen September 2011 und Juli 2014 durchgeführt, dauerten zwischen 1,5 und 2,5 Stunden und wurden mit einer digitalen Tonaufnahme primär dokumentiert. Der Autor war während aller Interviews präsent, führte

handschriftliche Notizen und archivierte die freigegebenen Dokumente der Unternehmen. Die Interviews wurden anschließend wortgetreu transkribiert. Um die Analyse des Simulationsmodells für das LCM von Arzneimitteln zu validieren, wurde das resultierende Modell mit fünf der Experten analysiert und diskutiert. Obwohl die Gesamtzahl der Informanten limitiert war, konnte die ausreichende Durchdringung der Thematik und der erforderliche Sättigungsgrad des Datenmaterials klar erreicht werden. Zudem kann kein neu entwickeltes Konzept, welches auf Basis von Interviews und qualitativen Methoden herausgebildet wird, absolute Sicherheit über die daraus abgeleiteten Aussagen und Forschungsergebnisse bieten.

7.3.2 Modellpräsentation

Das Modell basiert auf den Dimensionen Zeit in Monaten und Jahren, die auf der Y-Achse senkrecht angegeben ist. Auf der X-Achse werden die Prozesse benannt. Tendenziell steht die Größe der Fläche eines Elements in Relation zum Aufwand. Mindestens wird die Flächengröße aber durch die Bezeichnung bedingt. Der Zyklus beginnt mit der Entdeckung und Entwicklung einer Wirksubstanz. Diese wird in ersten Untersuchungen auf Toxizität und die Wirksamkeit in-vitro getestet. Wenn diese Untersuchungen die grundsätzliche Wirksamkeit bestätigen und eine akzeptable Toxizität zeigen, können erste Tierversuche folgen. Wenn Versuche in der Zellkultur und Tierversuche an kleinen Säugetieren die Wirksamkeit und Verträglichkeit weiter belegen können, werden neben den ersten klinischen Studien am Menschen auch die Herstellung des Wirkstoffes in größeren Mengen sowie die Arzneiform entwickelt. Während die GMP-gerechte Herstellung der Arzneiform in marktgerechten Mengen entwickelt wird, zeigen Klinische Phase II Studien die Wirksamkeit und Sicherheit, wobei auch die Dosierung evaluiert wird. Auf dieser Basis werden im Zusammenspiel mit den zuständigen Behörden die zulassungsentscheidenden Phase III Studien aufgesetzt. Die Dokumentation der qualifizierten Produktion und alle Studienergebnisse führen nach der Prüfung durch die Behörden zu Markteinführung und Phase IV Studien. Weitere Markteinführungen in vielen Ländern steigern den Bedarf für das Arzneimittel. Verbesserung und Vergrößerung der Produktion und aktives Marketing steigern Absatz und Umsatz, während Weiterentwicklungen der Darreichungsform und zusätzliche Indikationen die Anwendungsbereiche erweitern

können. Mit dem Auslaufen erster Patente werden Marktszenarien für die Begegnung mit Generika-Unternehmen analysiert. Abhängig vom Arzneimittel führen die Konsequenzen entscheidender Patentausläufe zur Rücknahme des Arzneimittels vom Markt. Das obere Drittel der des Modells zeigt den Übergang von der Grundlagenforschung zur Arzneimittelentwicklung. Im zweiten Drittel wird die Arzneimittelentwicklung bis zur behördlichen Zulassung behandelt. Im letzten Drittel wird die Phase der Vermarktung bis zur Rücknahme des Arzneimittels vom Markt gezeigt. Die Wettbewerbsfähigkeit und regulatorischen Umgebungen, in denen Pharmaunternehmen operieren, bestimmen größtenteils die Zielvorstellungen, die das LCM von Arzneimitteln erreichen muss (z. B. Geschwindigkeit, Effizienz, Qualität, Produktionsleistung und Kosten). In einem Industriefeld mit sich ständig ändernden Umständen kann das LCM vom ersten effektiven Patent an den fundamentalen Unterschied für ein erfolgreiches Pharmaunternehmen ausmachen. Das Simulationsmodell umfasst durchgehend die elementaren Prozesse im LCM eines Arzneimittels, die Sequenz der Prozesse, Zwischenprodukte, Kontrollmechanismen und Qualitätssicherung sowie die gesetzlich vorgeschriebene Zusammenarbeit mit den Behörden. Die folgenden Abbildungen zeigen den gesamten Prozessfluss im LCM von Arzneimitteln:

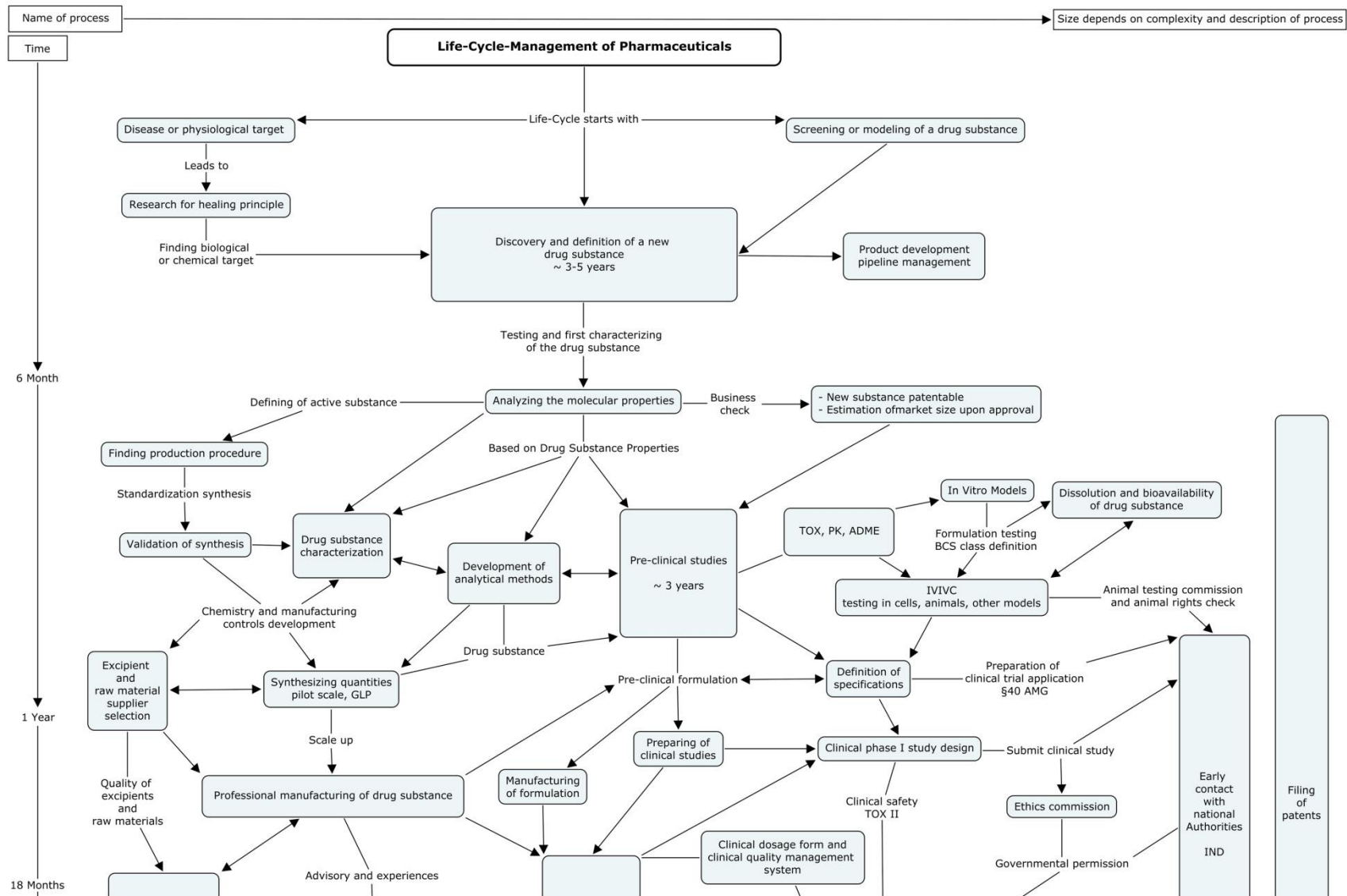


Abbildung 52: Simulationsmodell Teil 1 von 3

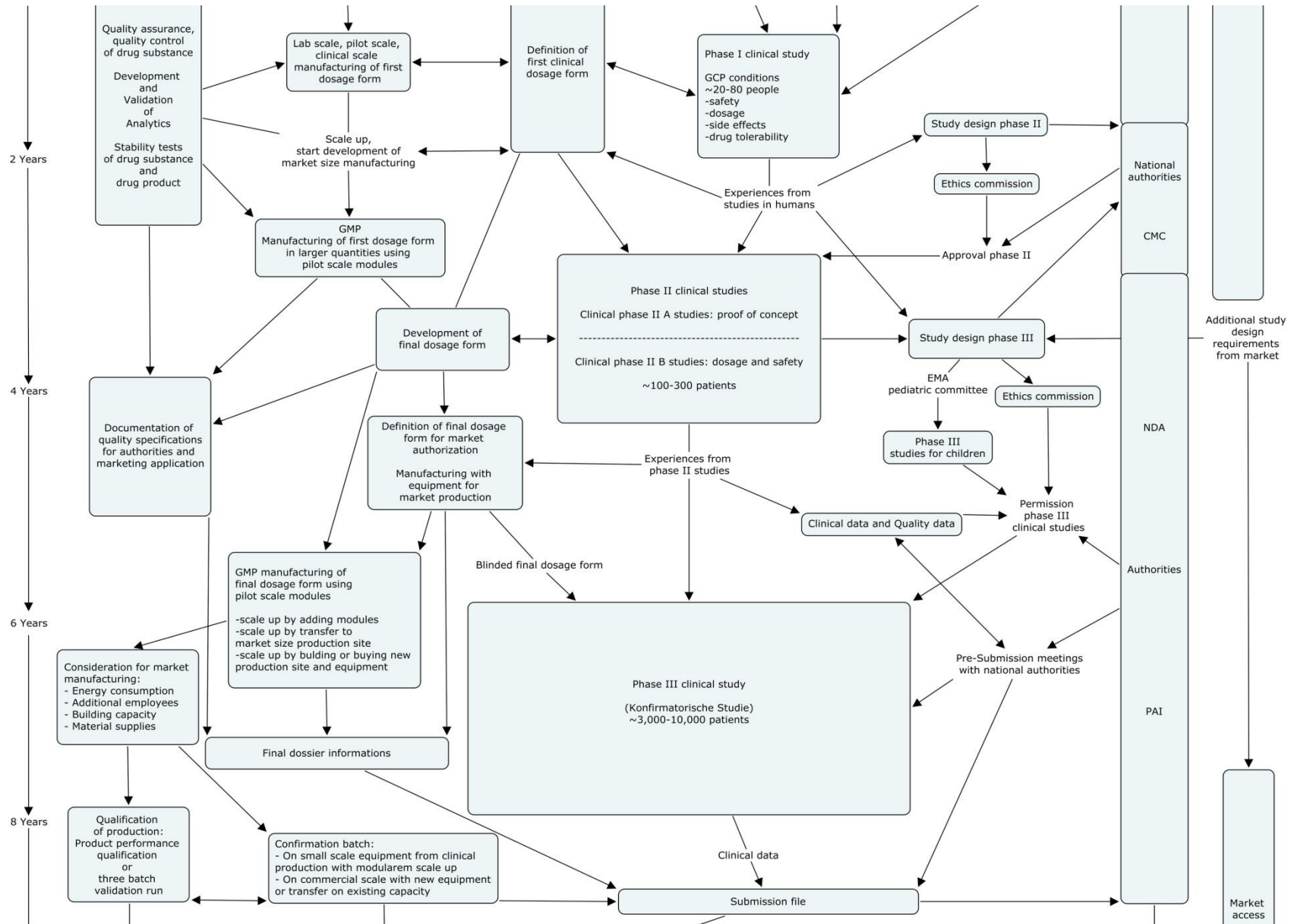


Abbildung 53: Simulationsmodell Teil 2 von 3

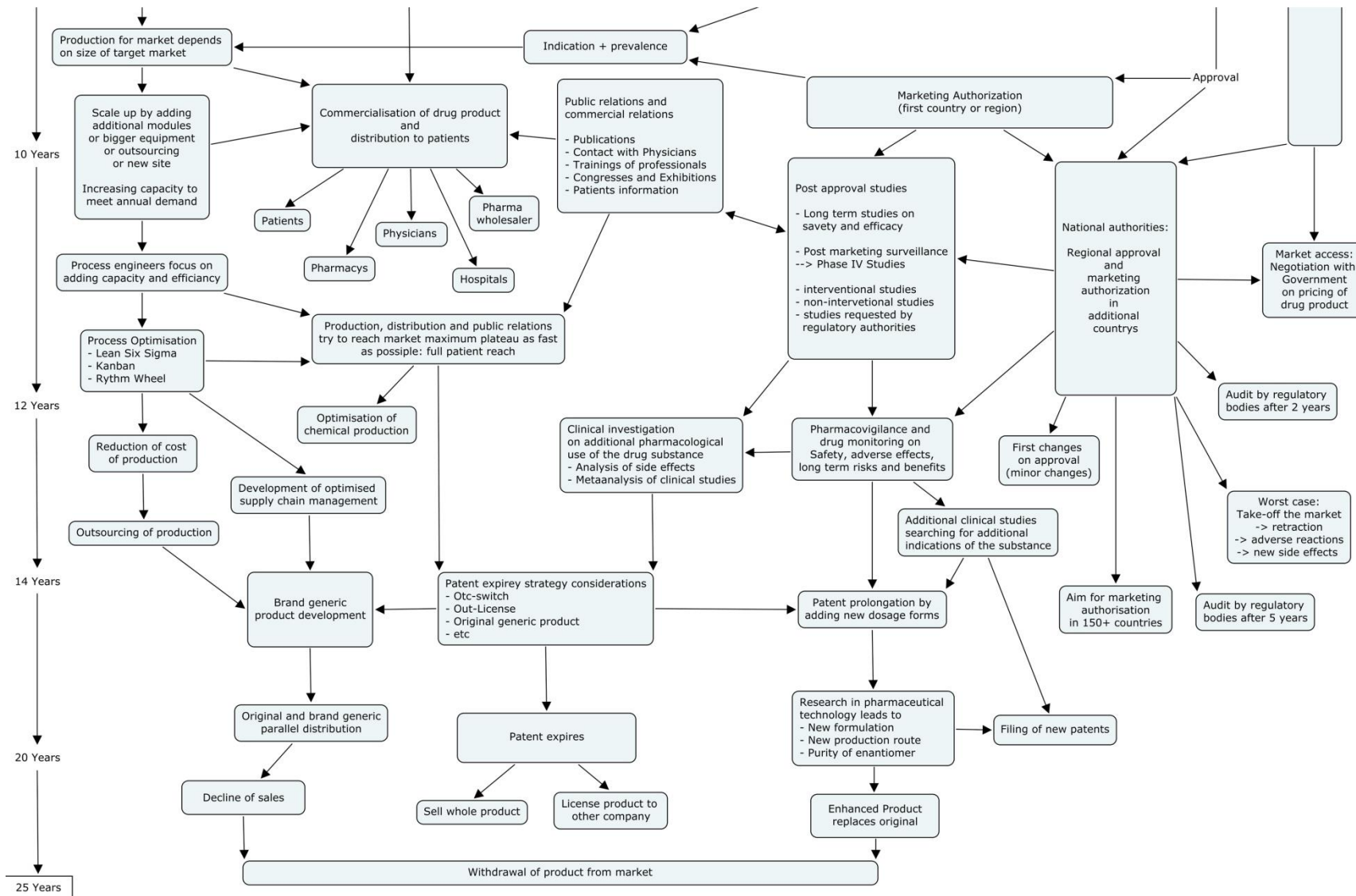


Abbildung 54: Simulationsmodell Teil 3 von 3

7.3.3 Modellbeschreibung

Für die Beschreibung des Modells erfolgt hier die Erläuterung zu allen Prozessschritten. In chronologischer Reihenfolge werden alle Elemente des Modells erklärt. Bei zeitgleicher Reihenfolge im Modell wird von links nach rechts beschrieben.

Tabelle 9: Beschreibung der Prozesse

Nr.	Prozess	Beschreibung
1	<i>Life-Time-Management von Arzneimitteln</i>	Entwicklungs-Zeit-Management von Arzneimitteln, Überschrift und Benennung des Modells.
2	<i>Krankheit oder physiologisches Prinzip</i>	Ausgangspunkt für Grundlagenforschung sind Krankheiten und deren physiologische Grundlagen.
3	<i>Wirkstoffscreening und computergestütztes Modellieren von Wirksubstanzen</i>	Moleküle aus dem Tier- und Pflanzenreich werden umfangreich auf ihre physiologische Wirkung getestet. Ist ein therapeutisches Ziel in seiner Struktur bereits bekannt wird versucht, per Computersimulation ein passendes Molekül zu finden.
4	<i>Suche nach heilender Wirkung</i>	Ist eine Krankheit bekannt, wird nach dem zu Grunde liegendem Prinzip für eine heilende Wirkung gesucht. Mitunter wird auch eine heilende Wirkung entdeckt, ohne den Wirkmechanismus zu kennen.
5	<i>Entdeckung und Definition einer neuen Wirksubstanz</i>	Nach mehreren Jahren Grundlagenforschung wird eine vielversprechende Substanz gefunden.
6	<i>Pipeline-Management der Produktentwicklungen</i>	Mit Simulationen wird die Pipeline an Wirkstoffentwicklungen in den Entwicklungsstadien angepasst. Die Neuentdeckung wird angepasst und führt zu einer Umverteilung der Ressourcen im Unternehmen.
7	<i>Analyse der molekularen Eigenschaften</i>	Wirksubstanzen können verschiedener chemischer oder biologischer Natur sein. Die bekanntesten sind kleine chemische Moleküle, komplexe chemische Moleküle, Proteine und Impfstoffe (Antigene).
8	<i>Marktanalyse</i>	Wirtschaftliche Betrachtungen sind entscheidend für die Investitionsentscheidung. Ist die Substanz patentierbar? Wie groß ist der potentielle Absatzmarkt? Wie viele Patienten könnten profitieren?
9	<i>Erschließung der Produktionsmöglichkeiten</i>	Wirksubstanzen lassen sich meist auf verschiedene Weise herstellen. Diese Möglichkeiten sind zu testen und die vielversprechendsten werden verfolgt.
10	<i>Charakterisierung der</i>	Die Wirksubstanz wird mit allen modernen

	<i>Substanz</i>	Methoden chemisch und physikalisch vollständig untersucht und charakterisiert.
11	<i>Validierung der Synthese</i>	Ist der Syntheseweg definiert, wird dieser im Labormaßstab validiert und damit eine reproduzierbare Herstellung und Qualität festgehalten.
12	<i>Entwicklung analytischer Methoden</i>	Um in der Herstellung und auch in der klinischen Forschung die Substanz zu untersuchen, werden die besten und schnellsten analytischen Methoden untersucht und etabliert.
13	<i>Präklinische Studien</i>	Die Substanz wird auf mögliche schädliche Wirkungen getestet. Es wird zum Beispiel untersucht, ob die Substanz giftig ist, Krebs auslöst oder Gene verändert. Für diese Tests wird die Substanz an Zellkulturen und später auch in Tierversuchen getestet.
14	<i>Entwicklung der Qualitätskontrolle chemischer Herstellungsverfahren</i>	Etablierung verbesserter Syntheserouten und Bestimmung von Qualitätsparametern für die Synthese des Wirkstoffs.
15	<i>Toxizität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik</i>	In-vitro Modelle, IVIVC und in-vivo Modelle führen zu BCS Klassifizierung. Tierversuche sind gesetzlich vorgeschrieben und müssen von der Ethikkommission genehmigt werden.
16	<i>Qualifizierung der Rohstoffquellen</i>	Hersteller von Ausgangsstoffen für die Wirkstoffsynthese sowie für die Formulierung der Arzneiform werden evaluiert und qualifiziert.
17	<i>Präklinische Formulierung</i>	Präklinische Studien führen zur ersten Definition der Arzneiform
18	<i>Definition der Spezifikationen</i>	Alle spezifischen Parameter der Arzneiform müssen definiert werden. Dies geschieht in Vorbereitung für den Antrag der ersten klinischen Studien.
19	<i>CMC</i>	Chemistry Manufacturing Control ist einer von vier Meilensteinen, den Arzneimittel bei den Zulassungsbehörden für die Produktion von Arzneimitteln erreichen müssen.
20	<i>Synthese im Pilotmaßstab</i>	Größere Mengen der Wirksubstanz werden in Entwicklungslaboren hergestellt. Um den Bedarf in klinischen Studien zu decken, werden Strategien der Produktionserweiterung erörtert.
21	<i>Vorbereitung von klinischen Studien</i>	Alle Aspekte der Vorbereitung erster klinischer Studien werden festgelegt.
22	<i>Studiendesign der Phase I Studien</i>	Planung und Umfang der ersten Versuche an gesunden Probanden werden definiert.
23	<i>Ethikkommission</i>	Die Studien an gesunden Probanden müssen von der Ethikkommission genehmigt werden.

24	<i>Herstellung der Wirksubstanz</i>	Der Wirkstoff wird nach GMP in kontrollierter Qualität hergestellt.
25	<i>Definition der klinischen Arzneiform</i>	In Koordination mit Qualitäts- und Herstellungsabteilungen wird die Arzneiform festgelegt, mit der klinische Phase I Studien durchgeführt werden.
26	<i>Herstellung der Arzneiform</i>	Für klinische Phase I Studien werden der Studiengröße entsprechende Mengen hergestellt.
27	<i>IND</i>	Investigational New Drug: Antrag für die erstmalige Anwendung eines neuen Wirkstoffs am Menschen. Zweiter Meilenstein eines Arzneimittels bei zuständigen Behörden.
28	<i>Klinisches Qualitätsmanagement</i>	Ein System für die Sicherstellung der Qualität der klinischen Studien muss definiert werden, um die Aussagekraft der Studien zu gewährleisten.
29	<i>Qualitätssicherung, Qualitätskontrolle, Entwicklung und Validierung der Analytik, Stabilitätstests für Wirkstoff und Arzneiform</i>	Die Sicherstellung der Qualität und die Kontrolle der produzierten Chargen an Wirkstoff und Fertigarzneimittel für die klinischen Studien werden stetig weiterentwickelt und etabliert.
30	<i>Produktion der ersten Arzneiform in Labor- oder Pilotmaßstab</i>	Arzneimittelspezifisch werden die Mengen der Herstellung an Arzneimittel gesteigert.
31	<i>Phase I klinische Studien</i>	Unter GCP Bedingungen werden Studien an 20-80 Probanden bezüglich Sicherheit, Dosierung, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Metabolismus durchgeführt.
32	<i>Ergebnisse der Phase I Studien</i>	Auf Basis der Studienergebnisse werden Phase II Studien geplant. Die Ergebnisse werden auch in die Weiterentwicklung der Arzneiform einbezogen.
33	<i>Entwicklung der Produktionserweiterung</i>	Für größere Produktionsmengen werden Scale-Up Schritte evaluiert.
34	<i>Phase II Studiendesign</i>	Mit Ethikkommission und Behörden abgestimmt werden Phase II Studien geplant und beantragt.
35	<i>GMP-gerechte Herstellung der Arzneiform</i>	Um die Produktion in kurzer Zeit zu erweitern, kann die modulare Produktion im Pilotmaßstab angewendet werden, um die GMP-gerechte Herstellung großer Mengen des Arzneimittels zu gewährleisten.
36	<i>Phase II klinische Studien</i>	Das Arzneimittel wird erstmals an erkrankten Menschen getestet. Klinische Studien der Phase II unterteilen sich in Teil A, der in Patienten das Wirkprinzip bestätigen soll. In Teil B werden die Sicherheit und die Behandlungsdosis geprüft. In diesen Studien bewegt sich die Patientenzahl

		zwischen 100 und 300.
37	<i>Entwicklung der finalen Arzneiform</i>	Erkenntnisse aus den Phase II Studien führen zu Weiterentwicklungen und Verbesserungen der Arzneiform.
38	<i>Phase III Studien Design</i>	In Vorbereitung zu weiteren Studien werden auch pädiatrische Komitees konsultiert und die Ethikkommission konsultiert.
39	<i>Definition der finalen Arzneiform</i>	Für die Phase III Studien und Zulassungsanträge wird die Arzneiform festgelegt. Die Herstellung auf Anlagen für die Marktversorgung wird entwickelt.
40	<i>Qualitative Dokumentation der Spezifikationen</i>	Für zuständige Behörden und den Zulassungsantrag werden alle qualitätsrelevanten Dokumentationen evaluiert.
41	<i>Klinische Daten und Qualitätsdaten</i>	Die Zusammenführung aller relevanten Daten bezüglich Qualität und klinischer Ergebnisse führt nach Evaluierung zur Erlaubnis der Durchführung großangelegter Phase III Studien. Dies kann arzneimittelabhängig auch erste pädiatrische Studien beinhalten.
42	<i>Market Access vor Zulassung</i>	Um die Phase III klinischen Studien für Verhandlungen mit Kostenträgern verwenden zu können, werden Studiendesigns angepasst oder erweitert.
43	<i>GMP-gerechte Herstellung des Fertigarzneimittels</i>	Durch modulare Produktion oder Produkttransfer werden erste Chargen in Marktgröße hergestellt.
44	<i>Klinische Phase III Studien</i>	Konfirmatorische Studien in 3.000-10.000 Patienten. Alle zulassungsrelevanten Tests werden nach Absprache mit den Behörden in Pre-Submission-Meetings in großangelegten, weltweiten Studien durchgeführt.
45	<i>Planung der Marktproduktion</i>	Steigerungen in Energieverbrauch, Einstellungen neuer Mitarbeiter, Kapazitäten der Gebäude und Material Verfügbarkeiten werden überprüft und erweitert.
46	<i>Finale Dossier Informationen</i>	Alle herstellungsrelevanten Informationen werden gesammelt und für die Weitergabe an Behörden vorbereitet.
47	<i>Qualifizierung der Produktion</i>	Produkt Performance Qualifizierung des Produktionsequipments
48	<i>Zulassungschargen</i>	Klassischer Validierungslauf mit drei Chargen auf der Entwicklungsanlage, die per modularem Scale-Up erweitert werden kann, auf Marktniveau mit neuer Anlage oder auf bestehenden Kapazitäten per Produkttransfer.
49	<i>Zulassungsantrag</i>	Bei zuständigen lokalen Behörden werden alle relevanten Informationen in einem formal festgelegten Antrag eingereicht. In den USA als

		NDA (New Drug Application) bezeichnet, stellt er den dritten Meilenstein des Arzneimittels dar.
50	<i>Marktproduktion</i>	Hängt von der Größe des Marktes ab und ist spezifisch für das Arzneimittel. Insbesondere Indikationen der Zulassung und die Prävalenz bestimmen hier die Marktgröße.
51	<i>Zulassung</i>	Mit der ersten Zulassung beginnt die Verkaufsphase des Arzneimittels. Veränderungen in der Herstellung müssen von diesem Zeitpunkt an als Change bei den Behörden angezeigt werden. Die erste Zulassung kann in einem Land oder in einer Region (z. B. Europa) gelten.
52	<i>Marketing und Öffentlichkeitsarbeit</i>	Publikationen aus den Forschungsarbeiten und klinischen Studien, Kontakt mit Ärzten, Kongresse und Messen sowie Patienten- Informationsplattformen bilden die Grundlage der Informationsverbreitung zum neuen Arzneimittel.
53	<i>Kommerzialisierung und Vertrieb</i>	Belieferung von Großhändlern und Krankenhäusern mit dem neuen Arzneimittel stehen an erster Stelle. Muster für Ärzte und Direktvertrieb an Apotheken sowie in seltenen Fällen an Patienten sind nachgeschaltete Vertriebswege.
54	<i>Kapazitätserweiterung</i>	Um den jährlichen Bedarf zu decken können, folgen Kapazitätssteigerungen der Produktion durch Scale-Up, Outsourcing, modulare Produktionserweiterung oder Neuanschaffung von Produktionsequipment.
55	<i>Klinische Phase IV Studien</i>	Nach der Zulassung werden die Langzeitverwendung und die Anwendung in einem großen Patientenkollektiv untersucht. Vereinzelt werden klinische Studien auf Anfrage der Behörden durchgeführt.
56	<i>Nationale Zulassungen</i>	In Abhängigkeit von der Region können Zulassungen durch lokale Behörden auf Basis der initialen Zulassung erwirkt werden.
57	<i>Market Access nach Zulassung</i>	In einigen Ländern muss der Preis des Arzneimittels mit Regierungsorganisationen verhandelt werden.
58	<i>PAI (Post Approval Inspection)</i>	Spätestens zwei Jahre nach der Zulassung wird die Produktion durch die Behörden überprüft.
59	<i>Prozessoptimierung</i>	Prozessingenieure können Kapazität und Effizienz der Anlagen durch Anwendung von Lean Six Sigma, Kanban oder Rüstzeitoptimierung erhöhen.

		Außerdem kann durch Prozessoptimierung in der Produktion eine Kostenreduktion erfolgen.
60	<i>Outsourcing</i>	Alle Prozesse können bei Erreichen der firmeneigenen Kapazitätsgrenzen an Drittunternehmen delegiert werden, um Spitzen in der Nachfrage abzufangen.
61	<i>Patienten Erreichbarkeit</i>	Produktion, Distribution, Kommunikation und Vermarktung haben das Ziel, in möglichst kurzer Zeit die maximale Patientenzahl zu erreichen und mit Arzneimitteln zu versorgen.
62	<i>Lieferkette</i>	Die Entwicklung einer optimierten Lieferkette kann zu Kostenreduktion und schnellerer Marktversorgung führen.
63	<i>Klinische Weiterentwicklung</i>	Die Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Metaanalysen klinischer Studien kann zur Identifizierung weiterer pharmakologischer Wirkmechanismen führen. Dies kann zur Erforschung neuer Indikationen führen.
64	<i>Pharmakovigilanz</i>	Überwachung von Sicherheit, Nebenwirkungen, Langzeitrisiken und positiven Langzeitwirkungen.
65	<i>Zulassungsänderungen</i>	Aus verschiedenen Gründen müssen gegebenenfalls Änderungen in den Zulassungsunterlagen vorgenommen werden.
66	<i>Zulassungsrücknahme</i>	Im Ernstfall wird die Zulassung des Arzneimittels auf Grund erhöhter Risiken wieder zurückgenommen. Das zieht die Rücknahme der Fertigarzneimittel vom Markt nach sich.
67	<i>Regionale Zulassung</i>	Ziel ist es, in 150+ Ländern die Zulassung für das Arzneimittel zu erwirken.
68	<i>Inspektionen</i>	Die Behörden der Länder, in denen das Arzneimittel vertrieben wird, inspizieren in Audits die Herstellung und Qualitätssicherung der Pharmaunternehmen.
69	<i>Patentauslaufstrategien</i>	Um dem zeitlich begrenzten Patentschutz zu verlängern oder dem Auslauf zu begegnen, sind verschiedene Strategien abzuwägen. Ein Generikum aus dem Original zu entwickeln und vor der Konkurrenz zu vermarkten, Auslizenzierung oder OTC-Switch, sind nur einige

		Beispiele dazu.
70	<i>Weiterentwicklung der pharmazeutischen Technologie</i>	Neue Formulierungen, neue Syntheserouten oder neue Reinheitsgrade von Enantiomeren können zu neuen Patenten oder sogar Arzneimitteln der zweiten Generation und somit zu neuen Zulassungen führen.
71	<i>Patentauslauf</i>	An dem Zeitpunkt der aufgehobenen Marktexklusivität kann der Verkauf des ganzen Arzneimittels oder das Auslizenzieren dazu genutzt werden, um neue Forschungsvorhaben zu finanzieren.
72	<i>Sinkende Verkaufszahlen</i>	Wenn Generika den Marktanteil des Originals schrumpfen lassen oder ein verbessertes Arzneimittel das Original ersetzt, kann das zu Marktrücknahme führen.
73	<i>Rücknahme des Arzneimittels vom Markt</i>	Mit diesem Prozess endet das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln.

Das Simulationsmodell kann verwendet werden, um eine erleichterte, schnelle Einschätzung der Einflüsse von Business- und Prozessentscheidungen während des Life-Cycle-Managements von Arzneimitteln in den unterschiedlichen Phasen von Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln zu generieren. Ein Vorteil ist dabei die Integration diverser Aspekte, wie Produktionsaufbau oder Qualitätssysteme, die in unterschiedlichen Phasen des LCM entscheidend sein können, da alle in Relation zur strategischen Entscheidungsfindung stehen. Die Struktur des Simulationsmodells ist hierarchisch aufgebaut und repräsentiert die Komplexität der Schlüsselprozesse im LCM von Arzneimitteln. Die hierarchische Struktur ermöglicht dem Anwender einen Prototypen der Management Strategie für das LCM von Arzneimitteln in der benötigten Detailtiefe abzuleiten, was zum einen auf höherem Level die Exekutive in Entscheidungsfindungen unterstützt und andererseits auf Prozessebene Anknüpfungspunkte für Wissens- und Technologietransfer verdeutlicht. Das Simulationsmodell inkludiert alle elementaren Prozesse im LCM von Arzneimitteln und erfasst die Interaktionen zwischen vor- und nachgelagerten sowie den parallel laufenden Prozessen. Die Situation des LCM eines Arzneimittels kann zu jedem

möglichen Zeitpunkt bewertet werden, was die Basis für Managemententscheidungen bildet.

Für die Einordnung eines Arzneimittels in das Simulationsmodell wird zunächst entlang der Zeitachse ein Bereich definiert, in dem sich das Arzneimittel befindet. Um das Life-Cycle-Management in der Komplexität zu reduzieren, werden in der Vergangenheit und weit in der Zukunft liegende Prozesse ausgeblendet. Mit einem interdisziplinären Team von Experten aus den Abteilungen der identifizierten Prozessschritte wird evaluiert, welchen Status die zu diesem Zeitpunkt ablaufenden Prozesse haben. Auf der Basis dieser Analyse werden Prozessschritte und die zugehörigen Abteilungen identifiziert, welche sich für eine parallele oder frühzeitige Kooperation eignen. Ziel ist die Verkürzung der Gesamtzeit von Entwicklungs- und Produktionsprozessen, die Vermeidung von Fehlentscheidungen und Fehlinvestitionen sowie die frühe Realisierung von schlanken Prozessen mit wenig Verschwendung (Lean) und die Erfüllung des „Right-First-Time“-Prinzips durch Integration und Parallelisieren der Abteilungen und Prozessschritte.

7.3.4 Diskussion des Simulationsmodells

Um den Entscheidungsprozess im Zusammenhang mit neuen pharmazeutischen Entwicklungen und Produktionen zu erleichtern, wurde in diesem Kapitel ein neues Simulationsmodell für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln präsentiert. Es ermöglicht die Integration der elementaren Prozessschritte in allen wichtigen Abschnitten des LCM, was zusätzliche Chancen und Herausforderungen für die gesamte Lebenszeit eines Arzneimittels mit sich bringt. Da die Zeit bis zum Markteintritt eine der zentralen Antriebskräfte in der pharmazeutischen Industrie ist, werden Entscheidungsprozesse bereits im Zusammenhang mit Entwicklungsprozessen neuer Arzneimittel im Durchschnitt sechs Jahre vor der Marktzulassung gestartet (Stonebraker 2002). Fehlentscheidungen und Fehlkalkulationen in jeglichen Aktivitäten der komplexen Arzneimittelentwicklung können extreme Folgen für den Erfolg und den Zeitpunkt der Kommerzialisierung haben. Um den Anforderungen der inhärenten Komplexität und Unsicherheiten der zeitvariablen Prozesse zu begegnen, wurde das vorliegende Fließbild des Simulationsmodells als Werkzeug zur Orientierung und als Hilfestellung entwickelt. Es unterstützt den Prozess der Erfassung wichtiger

Informationen, reduziert Unsicherheiten und verbessert Entscheidungsprozesse im LCM von Arzneimitteln. Das Modell zeigt, dass Strategien im LCM von Arzneimitteln besser analysiert und der Einfluss von Entscheidungen besser betrachtet werden können, wenn ein holistischer statt eines individuellen Ansatzes gewählt wird. Zu bemerken ist, dass qualitative Analysen auf Basis von Interviews potentielle Schwachstellen beinhalten können. Die Fragen in den Interviews wurden gestellt, um qualitative Daten von erfahrenen Experten aus dem Gebiet des LCM von Arzneimitteln zu sammeln. Da das Thema viele Gebiete umfasst, wurde in den Fragestellungen dem Fachgebiet des jeweiligen Experten Rechnung getragen, was aber dazu führt, dass keine statistisch signifikanten Aussagen aus den Antworten abgeleitet werden können. Ein Großteil der Fragen wurde durch den Autor und dessen Gedanken und Überlegungen bezüglich der Definition und der Relevanz spezifischer Daten gestellt, um potentiell das Simulationsmodell für das LCM von Arzneimitteln zu qualifizieren. Auf dieser Grundlage kann eine Limitierung darin liegen, dass eventuell vereinzelt Fragen geringfügig suggestiver Natur gewesen sein könnten. Gegebenermaßen können Arzneimittel sich individuell stark voneinander unterscheiden, einer Tatsache, der durch verschiedene fiktive Beispiele Rechnung getragen wurde, was aber eine gewisse Beeinträchtigung dieser Untersuchung nicht ganz ausschließen kann. Einige Fragen und Antworten passen demzufolge besser zueinander als andere. Die Notwendigkeit, spezifische Fragen bei bestimmten Fallbetrachtungen zu diskutieren, sollte deshalb auch bezüglich der Datenanalyse und Interpretation nicht unbeachtet bleiben. Schlussendlich muss der Autor anerkennen, dass eine potentielle Verzerrung in der Überrepräsentation von pharmazeutischen Herstellungsleitern im Vergleich zu anderen Interviewteilnehmern besteht. Nichtsdestotrotz wurden die Expertengespräche mit mindestens einem repräsentativen Teilnehmer jeder Interessensgruppe, die an dem Prozess des LCM von Arzneimitteln beteiligt ist (wie z.B. Entwicklung, klinische Forschung, Behörden oder Produktion), geführt.

Auf Basis der präsentierten Zusammenhänge ist eine softwaretechnische Umsetzung des Simulationsmodells als zukünftige Anwendung denkbar. Das dargestellte Simulationsmodell bringt alle Einzelprozesse in Zusammenhang und zeigt deren Start und Ende über die Zeit. Im folgenden Kapitel wird ein fiktives Beispiel beschrieben.

7.3.5 Anwendungsbeispiel

In diesem Abschnitt wird in einem fiktiven Beispiel die Anwendung des vorgestellten Simulationsmodells erläutert. Es wird für die Evaluierung der technischen und wirtschaftlichen Durchführbarkeit einer Arzneimittelentwicklung angewendet. Ziel ist, die Entscheidungen während der Entwicklungs- und Vermarktungsphasen mit einer Evaluierung der ablaufenden Prozesse zu unterstützen.

Als Beispiel dient hier ein neues Arzneimittel zur Auflösung von Blutgerinnseln. Der Wirkstoff hat die Entwicklungsstufe erreicht, bei der das Pharmaunternehmen vor der Entscheidung steht, ob mit der präklinischen Entwicklung begonnen werden soll oder nicht. Die Arzneimittelentwicklung findet zu großen Teilen in den USA statt und steht somit unter Aufsicht der FDA. Das Pharmaunternehmen antizipiert eine potentiell sicherere und effektivere Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) durch direktes Auflösen von Blutgerinnseln. Der Wirkstoff ist den vorhandenen Therapien überlegen und stellt einen neuen Therapieansatz dar.

Um die Entscheidung zu treffen, wird ein interdisziplinäres Projektteam zusammengestellt, welches entscheidungsrelevantes technisches Wissen und Expertise in der Vermarktung vereint. Das Team beinhaltet die beteiligten Forscher, eine Person mit Erfahrung in klinischen Studien, eine Person mit Erfahrung in der Zusammenarbeit mit Behörden, einen Ingenieur aus der Arzneimittelproduktion, einen Herstellungsleiter mit Scale-Up Erfahrung, einen erfahrenen Mitarbeiter aus Marketing und Vertrieb und einen Analysten aus der Finanzabteilung.

Für das erste Meeting werden alle Experten über ihre Verantwortlichkeiten, sowie die Projektplanung und Ziele informiert. Daten, die von den Experten in Form von Input festgelegt werden, sollen durch Erläuterung der zugrunde liegenden Annahmen, gegenüber Entscheidungsträgern vertreten werden können. Die Evaluierung ist essentiell für die Unterstützung der Entscheidungsträger und die Qualität der Entscheidungen.

Die Empfehlung des Projektteams zum weiteren Vorgehen mit Hilfe des Simulationsmodells wird von der Abteilung für strategische Planung geprüft. Bei dieser Prüfung können zusätzliche Forschungsgutachten und interne, sowie externe Experten aus dem Marketing hinzugezogen werden. Anschließend werden die Ergebnisse den Entscheidungsträgern im Unternehmen präsentiert. Die Zeit von der

Zusammenstellung der Daten bis zum Ergebnis der Evaluierung wird vom Autor auf zwei Monate geschätzt.

Das Simulationsmodell wird als Leitfaden für die Datensammlung verwendet. Daten sind die Zeit und Kosten, welche benötigt wurden, um den Wirkstoff bis zu einer nächsten Phase zu entwickeln, die prozentuale Wahrscheinlichkeit weitere Entwicklungsstufen zu erreichen, die Kosten von Produktion und Vermarktung, die Größe des Marktes in der Therapie von pAVK sowie der potentielle Marktanteil des neuen Arzneimittels.

Daten, die mit Unsicherheiten kombiniert sind, können diskret mit einer endlichen Anzahl von möglichen Quantitäten (Beispiel: War die präklinische Entwicklung erfolgreich, ja oder nein?) oder kontinuierlich mit einer Reihe von möglichen Quantitäten (Beispiel: Marktanteil) sein. In diesem Beispiel wird für die präklinische Entwicklung eine Millionen Euro und 24 Monate Zeit angenommen. Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen präklinischen Entwicklung wird anhand der Tierdaten festgemacht, die zeigen, ob der Wirkstoff sicher und effektiv ist. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit wird hier mit 65% angenommen.

Die klinischen Entwicklungsphasen werden eingehend untersucht, da hier erstmals menschliche Probanden teilnehmen und diese Phasen zu den größten Kostenfaktoren in der Entwicklung zählen. In Phase I wird die Sicherheit des Wirkstoffs an gesunden Probanden untersucht. Phase II wird genutzt, um die optimale Dosis zu finden und zu zeigen, dass die Auflösungsrate von Blutgerinnseln innerhalb von 24 Stunden mindestens gleichhoch ist wie durch vergleichbare thrombolytische Therapien. Phase III wird statistisch so aufgebaut, das gezeigt werden kann, dass die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit gegeben sind. Der klinische Endpunkt in Bezug auf Wirksamkeit soll zeigen, dass die Rate an Amputationen bei Patienten in den sechs Monaten nach Einnahme des Wirkstoffes gleich oder niedriger ist als bei der Vergleichstherapie. Die klinische Sicherheit wird gegenüber der Vergleichstherapie mit einer kleineren Rate an Komplikationen durch Blutungen gezeigt.

Die Kosten für klinische Studien basieren auf der Anzahl an Patienten und den Kosten pro Patient. Die Anzahl an gesunden Probanden in Phase I wird mit 25, die an Patienten in Phase II mit 100 und die an Patienten in Phase III für die Wirksamkeit mit 300 und für die Phase III zur Sicherheit der Therapie mit 900 angenommen. Die Kosten

pro Patient in Phase I werden mit 10.000€ pro Patient angenommen. In Phase II und III 50% höher mit 15.000€, da hier keine gesunden, sondern nur Patienten mit pAVK eingeschlossen werden können.

Für die Dauer der Phasen werden folgende Annahmen gemacht, wobei hier das Durchführen der Studien, das Analysieren der Daten und die Ergebnisdokumentation eingeschlossen werden.

Tabelle 10: Klinische Phasen

Phase	Dauer	Erfolgswahrscheinlichkeit
Phase I:	12 Monate	75%
Phase II:	18 Monate	50%
Phase III:	30 Monate Wirksamkeit und 36 Monate Sicherheit	75%

Die Studienresultate jeder Phase bestimmen, ob der Wirkstoff in die nächste Stufe der Entwicklung geht. Jede Entwicklungsstufe kann fehlschlagen, wenn die Daten nicht die erwartete Sicherheit, nicht tolerierbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder eine zu geringe Wirkung zeigen. Dem wird ein prozentualer Faktor der Erfolgswahrscheinlichkeit zugeordnet der auf Benchmark-Werten der Pharmaindustrie beruht (Bastoen 2006).

Tabelle 11: Kosten und Erfolgswahrscheinlichkeiten

Prozess	Dauer	Kosten	Erfolgswahrscheinlichkeit
Prälink	24 Monate	1.000.000€	40 %
Phase I	12 Monate	25 Patienten x 10.000€	75 %
Phase II	18 Monate	100 Pat. x 15.000€	50 %
Phase III Wirksamkeit	30 Monate	300 Pat. x 15.000€	70 %
Phase III Sicherheit	36 Monate	900 Pat. x 15.000€	70 %
Kapitalinvestitionen Produktionsanlagen	5 Jahre vor Zulassung	18 Mio. €	n.a.
Zulassungsantrag	24 Monate	500.000€	90 %

Beginnend ca. 5 Jahre vor dem antizipierten Datum der Arzneimittelzulassung wird der Produktionsprozess entwickelt und investitionstechnisch geplant. Zunächst bestehen die Kosten aus Kapitalinvestitionen für die Produktionsanlagen, welche die anlagentechnische Entwicklung, Konstruktion und Validierung im Zeitraum bis zum Tag der Zulassung durch die Behörde abdecken. Die Produktionskosten sind abhängig von der benötigten Anzahl an Behandlungen und setzen sich aus Lohnkosten, Materialkosten, Kosten für Hilfsstoffe, Logistikkosten, Kosten für Qualitätskontrollen und Kapitalabschreibungen zusammen. Die benötigte Ausbeute der Produktion muss

den Mengen entsprechend entwickelt werden, welche durch die Markteinschätzung prognostiziert worden sind.

Tabelle 12: Details und Zeiträume der Kosten

Kosten	Zeitraum	Details
Kapitalinvestitionen Produktionsanlagen	5 Jahre vor Zulassung	- Produktionsanlagen - Anlagenentwicklung - Konstruktion - Validierung
Produktionskosten	Ab Phase I	- Anzahl Patienten - Lohnkosten - Materialkosten - Hilfsstoffe - Logistikkosten - Qualitätskontrolle - Kapitalabschreibungen
Vermarktungskosten	Ab Zulassung 10 Jahre	- Werbung - Öffentlichkeitsarbeit

Die Zeit zwischen Einreichen des Zulassungsantrags und dem Tag der Zulassung durch die Behörde (in diesem Beispiel die FDA in den USA) liegt bei 24 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit der Zulassung eines Arzneimittels, welches erfolgreich die Endpunkte der Phase III klinischen Studien erreicht hat, liegt in diesem Beispiel bei 90 Prozent.

Mit dem Ziel mit dem Arzneimittel in kürzester Zeit den maximalen Marktanteil zu erreichen, wird in der Zeit kurz vor und nach der Zulassung sehr viel in Vermarktung und Öffentlichkeitsarbeit investiert. Es werden Fortbildungen der Fachärzte in den Praxen und Krankenhäusern, Fachkongresse und Symposion, Pressemitteilungen und Phase IV Studien benötigt. Die Kosten sind stark abhängig von der Anzahl der behandelnden Fachärzte des Krankheitsbildes. In diesem Beispiel der pAVK sind diese vor allem Radiologen und Gefäßchirurgen, die über pAVK Therapien entscheiden. Auf Basis der aktuellen Verkaufszahlen von thrombolytischen Arzneimitteln in amerikanischen Krankenhäusern werden die Annahmen für Vermarktungskosten gemacht.

Die Größe des Marktes für pAVK in den USA liegt bei 110.000 behandelten Patienten pro Jahr bei einer Wachstumsrate von einem Prozent pro Jahr und basierend auf der Alterung der Gesellschaft und dem Wachstum der Population. Der Marktanteil des neuen Arzneimittels hängt davon ab, wie oft die medikamentöse Therapie alternative

Operation (Thrombektomie, Angioplastie, Bypass Operation, mechanische Reperfusion oder Beinamputation) vorgezogen wird. Aktuell erhält ein Großteil der Patienten zunächst eine Arzneimitteltherapie und nur im Fall einer ineffektiven Behandlung folgt die Operation. Somit wird der Marktanteil mit 80% angenommen. Die Konkurrenz in der Arzneimitteltherapie besteht aus der Klasse der Plasminogen-Aktivatoren. Diese funktionieren alle nach dem gleichen Prinzip und sind limitiert durch die begrenzte Effektivität und ein hohes Risiko von Komplikationen durch Blutungen. Das neue Arzneimittel wirkt über ein anderes Prinzip und hat damit einen deutlichen Vorteil gegenüber den bestehenden Therapien.

Werden die Annahmen der Zeitlinien für Präklinik, Phase I, Phase II, Phase III und Zulassung addiert, resultiert ein Zeitbereich für den Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels für den Markt. Der Marktanteil, den die neue Therapie nach der Zulassung erreicht wird mit 65 % angenommen. Es muss damit gerechnet werden, dass in den Folgejahren Wettbewerber Präparate mit dem gleichen Wirkprinzip (me-too) auf den Markt bringen, was mit der Annahme eines Marktverlustes von 25 % nach drei Jahren abgebildet wird. Mit dem Ende der Marktexklusivität ca. 7 Jahre nach Zulassung muss angenommen werden, dass Generika oder Biosimilars 50 % des Marktanteils einnehmen werden.

Tabelle:13 Marktentwicklung

Prozess	Dauer	Umsatz	Marktanteil
Vermarktung	Jahre 1-3	3600€ pro Patient x 71.500 = 257.400.000€	110.000 Patienten x 65 % = 71.500 Patienten
Marktverlust	Nach 3 Jahren	193.050.000€	-25 %
	Nach 7 Jahren	96.525.000€	-50 %

Der Preis der neuen Therapie richtet sich nach den Kosten der Operation von 22.000€ und den Kosten der bis dahin zugelassenen thrombolytischen Therapien von 3000€ pro Patient. Die hohen Behandlungskosten ergeben sich durch den Krankenhausaufenthalt und die benötigten Röntgenuntersuchungen. Der Einstiegspreis für die neue Therapie wird 20% höher als die bestehenden Arzneimitteltherapien angenommen und liegt damit bei 3600€ pro Patient.

Wenn die Kosten und Risiken verbunden mit den Zeitplänen und Prozessen des Modells in Betracht gezogen werden, so kann in jeder Entwicklungsphase bewertet werden, ob eine Entscheidung für oder gegen das Fortführen der

Arzneimittelentwicklung und Vermarktung getroffen werden sollte. Dafür müssen im jeweiligen Stadium der Entwicklung aktuelle Zahlen für die Wahrscheinlichkeiten und Variablen verwendet werden. Das technische Risiko der Entwicklungsstadien und die jeweiligen Marktanteile können von Experten abgeschätzt oder von Benchmarks abgeleitet werden. Diese Anwendung des Modells bietet eine Entscheidungshilfe die in verschiedenen Ebenen eines Pharmaunternehmens von Entscheidungsträgern verwendet werden kann, um Entwicklungsprojekte von Arzneimitteln einzuordnen. Die Arzneimittelentwicklung ist immer eine Langzeit- und Hochrisikoinvestition für Pharmaunternehmen, welche durch den hier gezeigten Ansatz zur Unterstützung und Abschätzung von Entscheidungen eine neue Perspektive erhält. Kosten Inputs, Abschätzungen von potentiellen Ergebnissen und die Zuteilung von Wahrscheinlichkeiten auf Basis der Prozesse helfen dabei, Entwicklungsprojekte im Gesamtbild zu beurteilen. Zusätzlich werden mit Hilfe des Simulationsmodells wichtige Faktoren identifiziert, die vom Management und Projektteam besonders betrachtet werden sollten. Diese Anwendung erlaubt eine bessere Entscheidungsfindung im Lebenszyklus von Arzneimitteln, wodurch das Vertrauen in die einzelnen Entwicklungsphasen gestärkt wird.

Teil D

8. Diskussion und Schlussfolgerung

„Das Zulassungsverfahren für ein Arzneimittel ist oft für alle Beteiligten ein steiniger, komplizierter und nicht zuletzt zeit- und kostenintensiver Prozess.“

Kommentar zum Arzneimittelgesetz (Deutsch und Lippert 2010)

8.1 Zusammenfassung

Bevor im Rückgriff auf die einleitenden Kapitel dieser Arbeit die Frage beantwortet werden soll, ob dem zu Beginn formulierten Anspruch genüge getan werden konnte, sollen zunächst die Erkenntnisse der drei Hauptteile dieser Arbeit nochmals zusammengefasst und inhaltlich zusammengeführt werden.

Ausgangspunkt war die Frage, ob es möglich ist, die Vorteile des Life-Cycle-Managements von Produkten auf Arzneimittel im Speziellen anzuwenden. Diese Frage wurde hergeleitet aus der Tatsache, dass LCM in vielen Industrien bereits verwirklicht ist und dass mit LCM substantielle wissenschaftliche und operative Arbeit geleistet wird. Nur die weltweit wachsende und an Bedeutung zunehmende Pharmaindustrie steht auf Grund der Komplexität des Arzneimittels als Produkt außerhalb dieser Methodologie. Zunächst wurde das Konzept des Life-Cycle-Managements in Bezug auf Arzneimittel als Produkte untersucht. Auf Basis einer umfangreichen Literaturrecherche wurde eine neue Definition des Begriffes ausführlich erläutert und belegt. Bislang gab es keinen umfassenden Ansatz und nur in Teilgebieten des Managements von Arzneimitteln wurde das Life-Cycle-Management auf Basis unterschiedlicher Definitionen angewendet. Zu demonstrieren, welches Potential und welcher Mangel in deutschen Pharmaunternehmen besteht, sowie eine allgemein gültige Definition des Begriffes „Life-Cycle-Management von Arzneimitteln“ zu formulieren und zu begründen, war Bestandteil des ersten Hauptkapitels.

Hierzu wurde zunächst die allgemeine Konzeption des Arzneimittels als Produkt dargestellt, welche auf dem Zusammenhang unternehmerischer, wissenschaftlicher und regulatorischer Komponenten beruht. Die Unstimmigkeiten in der Verwendung des Begriffes LCM in Bezug auf Arzneimittel wurden durch eine Online-Studie evaluiert und im Detail erläutert, zusätzlich alle damit zusammenhängenden Anwendungspotentiale. Im Weiteren wurde das LCM von Arzneimitteln in deutschen

Pharmaunternehmen untersucht und auf Basis der formulierten Definition in einer breit angelegten Umfrage vertieft und verifiziert. Die Analyse der Umfrage ergab einige Lücken im Verständnis und der Anwendung des Life-Cycle-Managements von Arzneimitteln in den Pharmaunternehmen, welche die Zielsetzung der Forschungsarbeit, ein Simulationsmodell für das LCM von Arzneimitteln zu erarbeiten, in ihrer Notwendigkeit bestärkt hat. Anhand von Interviews in verschiedenen Pharmaunternehmen konnte festgestellt werden, dass ein großer Bedarf an neuen Methoden besteht.

Im zweiten Hauptteil wurde die Frage bearbeitet, wie Simulationen in der pharmazeutischen Technologie wissenschaftlich bearbeitet werden und welche Methoden in Forschung und Praxis Anwendung finden. Der erste Einsatz einer Simulationstechnik für das LCM auf Basis von Excel-Berechnungen zeigt anhand von modularem Scale-Up die Vorteile von Simulationen im LCM von Arzneimitteln. Es wurde die Simulation der Situation des Produktionsaufbaus für ein fiktives, innovatives Arzneimittel systematisch untersucht. So konnten die verschiedenen Einflussfaktoren, welche für effektive Arzneimittelentwicklung verantwortlich sind, identifiziert, die theoretische Entwicklungszeit verkürzt und alle damit verbundenen Vorteile, wie die schnellere Verfügbarkeit eines neuen Arzneimittels für Patienten, sowie die damit verbundenen Kostensenkungen für Hersteller und Gesundheitssysteme dargestellt werden.

Als weitere Anwendung eines praxisrelevantes Softwaretools wurde im Anschluss die Simulationssoftware FlexSim verwendet, um die Übertragbarkeit bestehender Techniken aus anderen Industrien auf die Herstellung von Arzneimitteln zu analysieren. So wurde zunächst eine Methode entwickelt, wie die Erhebung und Qualifizierung der zu simulierenden Prozessschritte zu verwirklichen ist. Insgesamt konnte das Potential der Produktionssimulation mit FlexSim für die Betrachtung der Herstellung von Arzneimitteln im Labormaßstab demonstriert werden. Die Software bietet gute Voraussetzungen für die Simulation der komplexen Produktionsprozesse von Arzneimitteln. In der Kombination von Prozesssimulationen und Produktionsplanung besteht die Möglichkeit, ohne zeitaufwendige und kontaminations-gefährdende Arbeitsschritte, neue Produktionswege in bestehenden und geplanten Herstellungsstandorten von Arzneimitteln zu analysieren.

Während in den ersten beiden Hauptteilen das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln und Simulationsmethoden im Fokus des Interesses standen, so wurden diese beiden Elemente im dritten und letzten Hauptteil zusammengeführt. Wie in den Grundlagen zu beiden Teilen dargelegt wurde, spielt die Beherrschung der Komplexität eine immer größere Rolle, wenn es um das Verständnis und die Mechanismen von Entwicklung, Produktion und Verkauf von Arzneimitteln geht. Über die Relevanz einer so orientierten Forschung müssen wenige Worte verloren werden, da die Marktzulassung von neuen Arzneimitteln eine der wichtigsten Aufgaben aller Beteiligten in den Gesundheitssystemen weltweit ist. Dem wurde mit der Entwicklung eines Simulationsmodells für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln Rechnung getragen.

Auf Basis der Detailinformationen zu allen kritischen Prozessen im LCM von Arzneimitteln aus dem ersten Hauptteil wurde in Kombination mit den Erkenntnissen zu bestehenden Simulationsmethoden und der etablierten Methode zur Entwicklung von Simulationen aus dem zweiten Hauptteil, ein neues und umfassendes Simulationsmodell für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln abgeleitet. Im Resultat konnte auf Basis der Verfahrensfließbild-Methode ein Modell präsentiert werden, welches alle relevanten Prozessschritte in Zusammenhang bringt und damit den innovativen und ganzheitlichen Ansatz darstellt, dessen Notwendigkeit und Relevanz in den ersten beiden Hauptteilen identifiziert wurde. Die Verifizierung des Resultats durch Experten deutscher Pharmaunternehmen und der zuständigen deutschen Behörde bestätigte auch wiederholt den Bedarf und die vielfältigen praktischen Anwendungsmöglichkeiten.

Die drei Hauptteile dieser Arbeit können für sich allein stehen, obwohl sie letztendlich aufeinander aufbauen. Sie umfassen den Ansatz, das Life-Cycle-Management als Betätigungsfeld der Pharmazeutischen Technologie zu etablieren. Es soll mit dieser Arbeit gezeigt werden, wie die Simulation des Life-Cycle-Managements von Arzneimitteln prinzipiell aufgebaut werden kann. Dieses wurde im dritten Hauptteil ab Kapitel sieben anhand eines Verfahrensfließbild-Simulationsmodells und einem fiktiven Beispiel erläutert. Was aber im Zuge dieser Arbeit verdeutlicht wurde, nämlich was modernes LCM von Arzneimitteln bedeutet, soll im Zusammenspiel der drei Teile gezeigt werden. Es ist gelungen, in verschiedenen Anwendungsgebieten mit eigenen

Fragestellungen vorzudringen und die Eigenheiten verschiedener Methoden zu erweitern. Im Laufe der Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein umfangreiches Spektrum an Möglichkeiten für den sinnvollen Einsatz von Simulationen im LCM von Arzneimitteln besteht. Das LCM von Arzneimitteln für sich allein genommen gestaltet sich sehr variantenreich. Über die Zeit können neue Formulierungen, Darreichungsformen, Indikationen oder auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen den Lebenszyklus eines Arzneimittels stark beeinflussen. Simulationstechniken bilden nicht umsonst das Rückgrat von modernen, industriell produzierenden Unternehmen um Fragestellungen, welche an das Management herangetragen werden zu evaluieren. Die Absicht des Autors ist, dass die hier beschriebene Arbeit zu neuen Simulationstechniken als Ausgangspunkt für ein auch in Zukunft interessantes Betätigungsfeld dient.

Auch im Vorgriff auf den noch folgenden Ausblick muss ganz klar festgestellt werden, dass mit der vorliegenden Arbeit das Gebiet der Simulationen im Life-Cycle-Management von Arzneimitteln nur in den Grundzügen bearbeitet werden konnte und noch eine Vielzahl verschiedenster Entwicklungen zu realisieren sind, um das Potential zu nutzen.

8.2 Einordnung der gewonnenen Erkenntnisse

Der Fokus der Untersuchung lag auf der Erfassung bestehender LCM Strategien und der bislang nicht existenten Definition des Begriffes. Mit dem entwickelten Simulationsmodell wurde in theoretischer Hinsicht die Lücke zwischen der allgemeinen Literatur zum Produktmanagement einerseits und den existierenden Besonderheiten von Arzneimitteln als Produkte andererseits geschlossen. Die betrachtete Fragestellung ist insofern von hohem praktischen Interesse, als in Zeiten vielfach nicht ausreichend besetzter Produkt-Pipelines die Beschleunigung bis zum Markteintritt und die optimale Vermarktung des bestehenden Portfolios immer wichtiger wird. Vor diesem Hintergrund hat die verlustminimierende Beschleunigung von pharmazeutisch-technologischen Entwicklungen in Forschung und Produktion durch diese Arbeit besondere Aufmerksamkeit erhalten.

Im ersten Schritt der Untersuchung wurden mittels einer umfassenden Literaturlauswertung die relevanten theoretischen Konzepte auf das Forschungsthema

bezogen zusammengestellt. Insbesondere wurde der Lebenszyklus von Arzneimitteln untersucht, wobei auf der Basis der umfangreichen Literatur zu den Forschungs- und Entwicklungsphasen, den Pharma-Marketing- und Vertriebsprozessen, Patentauslaufstrategien und der Zusammenarbeit mit den regulatorischen Behörden ein Simulationsmodell entwickelt wurde, welches den komplexen Prozessen eine ordnende Struktur gibt.

Weiterhin wurde anhand der empirischen Literatur sowie eigener Analysen die einschneidende Bedeutung von beschleunigten Entwicklungszeiten und Markteintritt für neue Arzneimittel verdeutlicht. Dabei konnte durch eigene Analysen ein Beitrag zur Erfassung der aktuellen Situation in Deutschland geleistet und die meist auf die USA fokussierte Literatur ergänzt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die wenig umfangreiche, auf Deutschland bezogene Literatur in ihren Hauptpassagen heute keine Gültigkeit mehr besitzt, da sich in den vergangenen Jahren sowohl die Geschwindigkeit der Umsatzeinbußen nach Patentausläufen erheblich beschleunigt als auch die Kosten bis zum Markteintritt eines neuen Arzneimittels deutlich zugenommen haben. Auf der Grundlage des entwickelten Ordnungsschemas wurden im nächsten Schritt in einer deutschlandweiten Umfrage die kritischen Erfolgsfaktoren für das LCM von Arzneimitteln untersucht.

Die Notwendigkeit der intensiven Prozessoptimierung in der pharmazeutischen Industrie unter Verwendung von angepassten Life-Cycle-Management Strategien wurde in den ersten Kapiteln ausführlich dargestellt. Die steigenden Kosten der Arzneimittelentwicklung auf Basis von verschiedenen Gesetzesänderung und steigenden Sicherheitsanforderungen bedingen eine bessere Nutzung des Zeitraums, in dem das neue Arzneimittel unter Patentschutz steht und zu einem signifikant höheren Preis verkauft werden kann. Ein Weg, diesen Zeitraum zu verlängern, besteht in der frühzeitigen Simulation und optimierten Planung der Produktion. Im zweiten Hauptteil wurde darauf eingegangen, welche Aspekte bei der Simulation einfließen können und in einer Beispielrechnung wird gezeigt, wie die Simulation einer Produktionsplanung aussehen kann. Dabei wurde das Konzept des modularen Produktionsaufbaus verfolgt, welches in der Simulation einen Vorteil durch größere Flexibilität für Änderungen des Bedarfs am Markt zeigt. Die Simulationsergebnisse des Vergleichs von modularem Produktionsaufbau im Vergleich zu traditionellem Scale-Up

der Produktion heben auch die Faktoren Right-First-Time, Verkürzung der Entwicklungszeit, Fehlervermeidung und Kostenreduktion als Vorteile der Anwendung von Simulationen hervor.

Produktionssimulationen können bereits in der präklinischen Phase der pharmazeutischen Entwicklung sinnvoll eingesetzt werden. Im zweiten Hauptteil wurden als Anwendungsbeispiel Experimente mit Simulationen in der pharmazeutischen Entwicklung anhand einer Tablettenproduktion im Labormaßstab erläutert. Bei dieser Arbeit wurde Softwareprogramm FlexSim verwendet. Für die Entwicklung der Simulation ist außerdem das frei verfügbare Programm Cmap Tools genutzt worden. Am Beispiel der Geräte und Räumlichkeiten im Fachbereich Pharmazeutische Technologie, Institut für Pharmazie und Biochemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz konnte eine komplette Tablettenproduktion zunächst als Flussdiagramm per Cmap erstellt und anschließend mit FlexSim simuliert werden. Das Ziel dieser Simulation war, zum einen möglichst frühzeitig ein besseres Verständnis für den gesamten Herstellungsprozess und die wichtigsten Einflussfaktoren zu erlangen, zum anderen zu analysieren, ob die Simulation dabei helfen kann, eine Klinikmusterproduktion und spätere Produktionsschritte in größerem Maßstab schneller und besser zu planen. Ein weiteres grundlegendes Ziel dieser Untersuchung war, die Entwicklung und Dokumentation einer Simulation der Tablettenproduktion im Labormaßstab mit der Software FlexSim, die alle Prozessschritte von den Ausgangsstoffen bis zur primärverpackten Tablette einschließt, zu etablieren. Es konnte ein konfigurierbares und strukturiertes Basismodell der Tablettenproduktion entwickelt werden, welches das Prozessmanagement unterstützen und die Produktion mit dem gegebenen Equipment simulieren kann.

Ergebnisse dieser Simulation schließen die kritischen Produktionsparameter wie die Gesamtsumme der produzierten Tabletten, Gesamtdauer der Herstellung sowie Auslastungszeiten der Geräte und Personen ein. Während der Simulationsläufe wird die repräsentative 3D-Darstellung der Tablettenproduktion gezeigt, was die Interaktion von Geräten und Personen sowie Laufwege und Aufwand der Qualitätskontrolle aufdeckt. Einen kompletten Prozessablauf abzubilden, der mit den zur Verfügung stehenden Maschinen aus den Laboren des Institutes für Pharmazie und Biochemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchführbar ist, wurde mit der gezeigten

Simulation der Tablettenherstellung erreicht. Das Modell ist in der Lage, die Sequenz der Prozesse einer Tablettenherstellung zu simulieren und hat die Flexibilität den Einfluss verschiedener Parameter auf die Produktionsrate zu bewerten. Es kann verwendet werden, um pharmazeutischen Entwicklern zu helfen, Engpässe in der Entwicklungsproduktion aufzuzeigen und festzustellen, welche der verschiedenen Parameter geändert werden können, um Verbesserungen zu erreichen. Dies kann kostenintensive Feldversuche in Pilotanlagen vermeiden und die Produktivität verbessern.

Zum Abschluss der Arbeit wurde nach der theoretischen und empirischen Verankerung der Thematik ein Simulationsmodell des Life-Cycle-Managements entwickelt, welches die Prozesse in den Dimensionen Zeit, Aufwand, Interdependenz und Interaktion einordnet und graphisch abbildet. Das vorgestellte Modell ermöglicht eine logisch strukturierte, vollständige und dennoch intuitiv eingängige Erfassung aller bekannten LCM Strategien, womit es über die in der Literatur bisher bekannten Systematiken deutlich hinausgeht. Aufgrund der genannten Eigenschaften stellt es einen Analyserahmen dar, der auch in der Praxis während des Strategieprozesses zur Auffindung und Analyse möglicher LCM Strategien genutzt werden kann. Da in der Literatur keine vergleichbaren Modelle zu dieser Thematik existieren, markiert dieses eine Erweiterung des bisherigen Verständnisses von Life-Cycle-Management in Bezug auf Arzneimittel. Darüber hinaus vermittelt es eine greifbare und detaillierte Vorstellung, auf welche Weise in der pharmazeutischen Industrie mit den steigenden Herausforderungen umgegangen werden kann. Für die Praxis kann es aufgrund der Hinweise auf Verbesserungsmöglichkeiten zur Herausbildung von „Best Practices“ bei der Konzeption und Umsetzung von LCM Strategien beitragen.

8.3 Limitationen der Forschungsansätze

Folgende Limitationen sind in Bezug auf die in der vorliegenden Untersuchung erreichten Ergebnisse zu nennen: Zum einen wäre auf der Basis der theoretisch abgeleiteten Zusammenhänge und der praktischen Expertengespräche eine weitere empirische Validierung der getroffenen Aussagen wünschenswert. Diese müsste insbesondere die durch die Experten nicht abgedeckten LCM Strategien untersuchen, könnte aber auch eine Verbreiterung der empirischen Fundierung für LCM Strategien

beispielsweise mittels einer Fallstudie, welche das gesamte Simulationsmodell abdeckt, zum Ziel haben. Für einen solchen Ansatz bildet die vorliegende Arbeit insofern die Voraussetzung, als sie alle Prozesse im LCM von Arzneimitteln exploriert und empirisch untersucht. Zum anderen liegt der Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung auf einer Analyse der Situation in Deutschland, so dass der Transfer der Ergebnisse auf andere Länder zu untersuchen wäre, insbesondere inwieweit länderspezifische Besonderheiten die Übertragbarkeit einschränken. In diesem Kontext würde auch zu untersuchen sein, wie die Veränderungen des regulatorischen Umfelds auf europäischer Ebene, das im Rahmen dieser Arbeit vorgestellte Simulationsmodell beeinflusst wird. Ein weiterer Aspekt ist darin zu sehen, dass die einbezogenen Unternehmen und Experten nicht das vollständige Spektrum der gesamten Pharmaindustrie abdecken können. Mit steigender Anzahl der untersuchten Unternehmen steigt die Sicherheit über die Qualität der abgeleiteten Aussagen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Maximum der Anzahl von Unternehmen und Experten einbezogen, welches durch eine einzelne Person analysiert werden kann.

8.4 Schlussfolgerung

Alle Kapitel dieser Dissertation tragen zu dem Ziel der Entwicklung eines ab initio und in silico Simulationsmodells für das LCM von Arzneimitteln bei. Das Modell kann verwendet werden, um bestehende sowie neue Lebenszyklen von Arzneimitteln zu analysieren und in der Entwicklung von pharmazeutischen Produktionsprozessen schnellere und bessere Prozessdesigns zu erhalten. Ein Ziel war, eine allgemeine Methodik vorzuschlagen, in deren Rahmen die Entscheidungen und das Management von pharmazeutischen Produkten in ihrem gesamten Lebenszyklus von frühen Entwicklungsstadien bis zum späten Verhalten am Markt, unterstützt werden. Entlang der Zeitachse sind verschiedene Simulationsmodelle untersucht worden, wobei vorwiegend qualitative Methoden verwendet wurden.

Während die pharmazeutische Produktion großen Raum für Verbesserungen bezüglich Technologie, operative Kosten und Nachhaltigkeit anbietet, ist es lange Jahre schwierig gewesen, innovative Lösungsansätze zu implementieren. Der Druck durch limitierte Patentlaufzeiten, Prozesse beschleunigt zu entwickeln überwiegt, wodurch zusätzliche Vorteile, die zwar eine verlängerte Entwicklungszeiten mit sich bringen können, sich

langfristig aber auszahlen, ungenutzt bleiben. Die Situation verändert sich jedoch aktuell durch steigenden Kostendruck in der Produktion und die Öffnung der Behörden hinsichtlich neuer Möglichkeiten durch die PAT Initiativen, wodurch faktisch die Nachfrage nach Innovationen gestärkt wird. Das LCM kann eine zentrale Rolle als Treiber innovativer Lösungsansätze sowie von rationalem und effizientem Design pharmazeutischer Entwicklungs- und Produktionsprozessen einnehmen. Eine der großen Stärken des LCM von Arzneimitteln in Kombination mit einem Simulationsmodell liegt im strukturierten Ansatz der Problemlösung. Die Pharmaindustrie ist natürlicherweise, u. a. durch geringe Volumina, auf Mehrzweckverwendung der Ressourcen ausgerichtet. Die wissenschaftliche Literatur beschreibt vielseitig spezifische Fallstudien oder Lösungsvorschläge eines einzelnen Problems, obwohl sich der Fokus hinsichtlich neuer Methoden und Instrumente dahingehend ändern müsste, in der Lage zu sein, ganze Klassen von Problemen zu adressieren. LCM sollte in allen Entwicklungs- und Produktionsphasen durchgehend angewendet werden, um den kontinuierlichen Lernprozess zu unterstützen und ganzheitliches Prozess- und Produktwissen aufzubauen. Wenn das LCM als Prozessmodell früh in der Entwicklung basierend auf Labordaten konstruiert wird, die z. B. während der Charakterisierung von Reaktionskinetiken in der Synthese gewonnen werden, kann es verwendet werden, um das verfügbare Prozesswissen während der Entwicklungsphasen für Experimente nachstehender Abteilungen nutzbar zu machen. In gleicher Art kann der Modelltransfer über unterschiedliche Weiterentwicklungen der Prozesse zu einem schnelleren Scale-Up oder modularem Produktionsaufbau führen.

Ein neuer Ansatz für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln wurde in Form eines Simulationsmodells für alle Stufen der Entwicklungs- und Vermarktungsphasen präsentiert. Die Methode bietet zusätzlich eine Erleichterung der Behandlung von Projektunsicherheiten und Projektabhängigkeiten, welche der Pharmaindustrie inhärent sind (Müller 2006). Die effektive Integration von Life-Cycle-Management steht in direktem Zusammenhang mit einem erfolgreichen Geschäftsmodell für Pharmaunternehmen. Der in dieser Arbeit präsentierte Ansatz stellt Betrachtungen des Managements von Arzneimitteln vor, unabhängig des Fortschritts im Lebenszyklus. Diese können sich in veränderten Parametern (z. B. Zeit bis zum Markteintritt oder

Reaktion auf veränderten Marktbedarf) und Management-Prozessen (Anordnungsbeziehung zwischen Prozessbeteiligten) ausdrücken.

Als Schlussfolgerung aus dem Gesagten ist festzuhalten, dass Unternehmen durch ihr Management in allen Phasen des LCM von Arzneimitteln in erheblichem Maß Wert schaffen oder vernichten können. Zeitverluste im Bezug auf die Entwicklungsgeschwindigkeit werden aufgrund des berechtigten, von regulatorischer Seite ausgeübten Qualitätsdrucks, nicht zu vermeiden sein. Jedoch kann durch die Wahl einer geeigneten LCM Strategie einerseits und ihre professionelle Umsetzung andererseits die Nutzung der Zeit bis zum Patentauslauf deutlich verbessert werden. Die hierfür erforderlichen Kompetenzen sind heute angesichts der bereits ausgesprochenen, bei nicht wenigen pharmazeutischen Unternehmen bestehenden Lücken im LCM von Arzneimitteln von erfolgskritischer Bedeutung. Ein tieferes Verständnis denkbarer LCM Strategien und ihrer Umsetzung in Entwicklung, Produktion, Marketing und Vertrieb kann zur Bewältigung kommender Herausforderungen im Gesundheitssystem beitragen.

8.4.1 Anwendung des Life-Cycle-Management von Arzneimitteln in der Praxis

In Kapitel 7 wurden die komplexen Prozesse und deren Zusammenhänge, die über den Zeitverlauf pharmazeutischer Entwicklung und Produktion stattfinden, im Simulationsmodell präsentiert: Das Spektrum reicht dabei von Maßnahmen wie Definition der Synthese des Wirkstoffs, Produktion von Klinikmustern, Interaktionen mit Behörden und Bestimmung von Qualitätskriterien, bis zu Vertriebsstrukturen und Patentauslaufstrategien, also allen Aspekten, die das Arzneimittel als Produkt betreffen. Die Untersuchungen dieser Dissertation beschränken sich in Kapitel 5 auf den Produktionsaufbau von marktreifen Produkten und in Kapitel 6 auf pharmazeutisch-technologische Produktionsaspekte im Labormaßstab. Dabei konnte vor allem durch die Analysen in 3.4 und 6.5 gezeigt werden, dass beide Gebiete wichtige, sich ergänzende Optionen für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln bilden. Nicht vorgestellt werden detaillierte Realisierungsmöglichkeiten für das vorgeschlagene Simulationsmodell, da dies eindeutig den Rahmen einer einzelnen Dissertation sprengen würde.

Die Entwicklung neuer Arzneimittel war traditionell mit Wachstumszahlen im zweistelligen Bereich und Innovationen verbunden, die zu hohen Preisen vermarktet werden konnten. Die wissenschaftliche Produktivität sank jedoch in der letzten Dekade auf Grund von steigenden Ausfallraten in klinischen Studien (Arrowsmith und Miller 2013), höheren regulatorischen Ansprüchen (Munos 2009) und härteren Wettbewerbsbedingungen (Paul et al. 2010)(Pammolli et al. 2011). Die Anzahl neuer Wirkstoffe, die benötigt werden, um ein einziges neues Arzneimittel bis zur Zulassung zu bringen, steigt auf allen Stufen der Entwicklung. Im Zeitraum 2007-2011 wurden im Durchschnitt 30,4 neue Wirkstoffe in der Präklinik benötigt um eine einzige Zulassung zu erreichen, verglichen mit gerade einmal 12,4 im Zeitraum 2003-2007 (Moors, Ellen H M et al. 2014). Diese Verschärfungen bewirken unhaltbar ansteigende Kosten (Morgan et al. 2011; Gøtzsche 2013) pro zugelassenes Arzneimittel und erfordern eine Adaption des derzeitigen Systems der Arzneimittelentwicklung. Patentausläufe erodieren die finanzielle Position großer Pharmaunternehmen und damit deren Kapazitäten, neue Arzneimittel zu entwickeln (Garnier 2008). Die Ergebnisse dieser Arbeit und zeigen Möglichkeiten auf, durch Simulationen und Life-Cycle-Management bezahlbare, sichere, effektive und innovative Arzneimittel zu erhalten. Es existieren nach wie vor viele unerfüllte Therapieansätze (O'Connell 2007). Eine Umfrage unter Topmanagern aus der Pharmaindustrie von 2011 ergab, dass die größten drei Hürden für pharmazeutische Innovationen 1. Kosten der Arzneimittelentwicklung, 2. Zeitaufwand der Arzneimittelentwicklung und 3. regulatorische Restriktionen sind (Mike Kenny 2011). Das in dieser Arbeit vorgeschlagene Simulationsmodell trägt dazu bei, diese Hürden zu überwinden. Die Nutzung der Vorteile des Simulationsmodells ist durch technologische und organisatorische Weiterentwicklung der forschenden Pharmaunternehmen zwar mit erhöhtem Aufwand verbunden, hat aber das Potential, die Risiken der Arzneimittelentwicklung und die Gesamtentwicklungszeit zu reduzieren. Andere organisatorische Möglichkeiten der Weiterentwicklung werden zukünftig sicher die stärkere Zusammenarbeit von Universitäten und staatlichen Instituten mit privaten Unternehmen sein (Kaitin 2010; Tralau-Stewart et al. 2009; Vallance et al. 2010), sowie die Entwicklungen von Open-Access-Innovationsnetzwerken wie beispielsweise auf europäischer Ebene die Innovative Medicines Initiative (IMI) oder das seit 2013 auf lokaler Ebene im Rhein-Main Gebiet

agierende House of Pharma & Healthcare (Munos 2010; FitzGerald 2010; LaMattina 2011; FitzGerald 2008; Schuhmacher et al. 2013).

Die vorliegende Arbeit kann die universitäre Praxis, ebenso wie die Unternehmenspraxis in mehrfacher Hinsicht unterstützen. Die Visualisierung der Zusammenhänge im Life-Cycle-Management kann dabei Helfen Chancen und Probleme zu antizipieren. Die identifizierten Zusammenhänge können auch als Führungsunterstützung dienen, da sie es dem Management ermöglichen, inhaltliche Ziele für die in allen Phasen beteiligten Verantwortlichen zu definieren und die vorgeschlagenen Vorgehensweisen kritisch zu hinterfragen. Damit tragen sie zum qualitativen Controlling der Leistung jeder Organisation, die LCM von Arzneimitteln anwendet, bei.

8.5 Gemeinschaftliche Plattformen als zukünftiges Element für Pharmaunternehmen

Ein moderner Ansatz, um den zukünftigen Herausforderungen der Gesundheitssysteme und Pharmaunternehmen weltweit zu begegnen, ist, das LCM als ganzheitlichen Prozess zu betrachten. Eine stark wachsende Bedeutung für Pharmaunternehmen wird darin gesehen, Wissenschaftler, Ingenieure, Patienten und Kostenträger einfacher zusammenzubringen. Der oft isolierte statt ganzheitliche Ansatz des Verhältnisses von Forschung, Entwicklung und Produktion erhöht die Zeit bis zur Marktreife neuer Arzneimittel. Zudem limitiert er die Geschwindigkeit von Pharmaunternehmen, neue Technologien anzuwenden oder auf zukünftige Herausforderungen, die beispielsweise in der personalisierten Medizin gesehen werden, schnell zu reagieren. Ein Lösungsansatz wäre es, gemeinschaftliche Anstrengungen zu koordinieren, wobei das LCM von Arzneimitteln eine zentrale Rolle spielen könnte.

“Product lifecycle management is the missing piece in the pharmaceutical discovery and development jigsaw.”

Sivarama Nalluri, Enterprise Solution Architect, Siemens Pharmaceutical, 2013

Die fortschreitenden regulatorischen Entwicklungen bei den Behörden weltweit sowie technische Innovationen eröffnen neue Wege für Pharmaunternehmen, LCM für gemeinschaftliche Projekte zu verwenden und Teile der Wertschöpfungskette

zusammenzubringen, die traditionell eher weiter entfernt voneinander agiert haben. Speziell die Schnittstellen der Beziehungen zwischen Forschung und Entwicklung zu Produktion und Pharmaunternehmen zu Patienten bergen großes Potential. Bis heute existiert in vielen Unternehmen an diesen Punkten eher eine Trennung als eine Verbindung. Die Schnittstelle zwischen Forschung und Produktion beispielsweise, beinhaltet ausgeprägte Unterschiede in der Arbeitsweise, da die Forschung einerseits sehr wissenschaftlich, die Produktion andererseits recht konstruktionstechnisch geprägt ist. Neuentwicklungen die im Lebenszyklus von der Entwicklung zur Produktion übergeben werden, wechseln zwar die verantwortliche Abteilung, sind aber selten Teil eines einzigen andauernden Prozesses, bei dem das Wissen, generiert von den Wissenschaftlern bereits im Vorfeld mit den Ingenieuren geteilt wurde. Ein wichtiger Faktor für den Wandel der Schnittstellen bildete die „Critical Path Initiative“ der FDA, in der von regulatorischer Seite aus dazu ermutigt wurde, PAT in der Produktion anzuwenden. Prozessverständnis, welches in den Entwicklungslaboren erarbeitet wird, sollte notwendigerweise das Fundament für Prozesskontrolle und Optimierung bilden, welches PAT auf Produktionsebene ermöglicht. Pharmaunternehmen mit gutem Wissensmanagement bezüglich des Prozessverständnisses steigern die Chancen mit z. B. kontinuierlicher Produktion oder beschleunigten Scale-Up Schritten, die Zeit bis zur Marktproduktion zu verkürzen.

Für die Realisierung solcher Verbesserungen ist besonders der Informationsfluss von F&E zur Produktion sehr wichtig, jedoch sollte dieser ein gemeinschaftlicher sein, der in zwei Richtungen fließt: Wissen aus der Marktproduktion kann beispielsweise in Produktentwicklungen einfließen, indem Verhalten und Charakteristika des Produktionsequipments aus der kommerziellen Produktion Input für die Prozess Scale-Up Phasen neuer Entwicklungen liefert. Die zweite Schnittstelle zwischen Pharmaunternehmen und Patienten wird aus mehreren strategischen Gründen zunehmend wichtiger: Mit weniger neuen Molekülen und Blockbuster-Produkten, die noch zu entdecken und entwickeln sind, widmen sich einige Unternehmen der Optimierung einzelner Wirkungsmechanismen von bestehenden Molekülen für individuelle Patienten oder Untergruppen von Patientenkollektiven. Voraussetzung dafür ist eine noch stärkere Zusammenarbeit von klinisch forschenden Ärzten,

Apothekern und Patienten, um z. B. Daten zu Bioverfügbarkeit und Wirkung innerhalb verschiedener Subgruppen einer Patientenpopulation festzustellen.

Parallel zum Rückgang der Blockbuster geraten Regierungen und Gesundheitssysteme unter Druck, die Kosten einzugrenzen. Viele Arzneimittel werden zukünftig auch weltweit (wie in Deutschland durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) auf Basis der klinischen Resultate bezahlt, die sie liefern. Von Seiten der Gesundheitssysteme wird es demzufolge mehr und mehr Bedarf für Daten zur Wirkung von Arzneimitteln bei Patienten geben, so dass der Preis für ein Arzneimittel direkt mit dessen Wirkung verbunden werden kann. Dies kann sogar dazu führen, dass für jeden individuellen Patienten ein Preis festgelegt wird, wofür beispielsweise die elektronische Gesundheitskarte genutzt werden könnte. Da viele Faktoren das Ergebnis einer Therapie beeinflussen können, werden Pharmaunternehmen mehr Wissen und Verständnis darüber benötigen, wie und warum Therapieresultate im Patientenkollektiv variieren. Dieses Wissen kann dann genutzt werden, um die Charakteristika der Arzneimittelwirkung im Hinblick auf die vom Patienten benötigte Wirkung zu optimieren, was durch verschiedene Formulierungen oder gezielte Wirkstofffreisetzung erreicht werden könnte. Solche Unterschiede in den Charakteristika von Arzneimitteln mit gleichem Wirkstoff implizieren verschiedene Herstellungsprozesse, wodurch die Arzneimittelproduktion mit steigender Bedeutung daran gemessen wird, wie flexibel die Produktion reagieren kann.

Von technologischer Seite aus betrachtet sind viele der Anwendungen, die nötig sind, um das Ziel gemeinschaftlicher Arbeit über die Schnittstellen hinweg zu erreichen, bereits verfügbar. Plattformen, die komplexes, konzernweites Wissens- und Informationsmanagement ermöglichen, existieren bereits in Industriesektoren wie der Luftfahrt, Automobilindustrie, Lebensmittelindustrie und der Medizinprodukte. Dort spielen sie oft eine wichtige Rolle bei der Bereitstellung einer Infrastruktur für gemeinschaftlich genutztes Wissen über Daten und Arbeitsprozesse. Das Potential im Pharmabereich bleibt im Gegensatz zu den anderen Industriezweigen relativ unerschlossen.

8.6 Life-Cycle-Management von Arzneimitteln im Wandel

Während der Forschungsarbeit zum Thema Life-Cycle-Management (LCM) von Arzneimitteln in den vergangenen vier Jahren wurde der Begriff innerhalb der Pharmabranche vielseitig aufgegriffen und verwendet. Mittlerweile wird LCM in der Pharmaindustrie weitgehend auf Vorgänge bezogen, die erst im späteren Verlauf des Lebenszyklus von patentgeschützten, innovativen Arzneimitteln an Bedeutung gewinnen. So wird in neueren Veröffentlichungen LCM mit der Entwicklung von betriebswirtschaftlichen Strategien assoziiert, um Patentausläufen und den daraus folgenden Umsatzeinbrüchen der Arzneimittel zu begegnen. In diesem Zusammenhang existieren verschiedene Strategien, wie beispielsweise der OTC-Switch. Unter diesem Begriff wird ein Übergang von der Verschreibungspflicht in die Apothekenpflicht (OTC: Over-the-counter, zu Deutsch: über den Tresen) verstanden. Diese spezielle Strategie wurde ausführlich in der Dissertation von Carolin Stäbler beschrieben (Stäbler 2014). Zahlreiche weitere Möglichkeiten und Strategien mit den wirtschaftlichen Veränderungen im Zuge des Patentauslaufs eines bis dahin geschützten und auf dem Markt etablierten Arzneimittels umzugehen, hat Christina Raasch in ihrer Dissertation anhand von mehreren Fallstudien untersucht und dargestellt (Raasch 2010).

In den Untersuchungen und Experimenten zum LCM lag der Fokus hauptsächlich auf der gesamten Zeitspanne ab den ersten toxikologischen Studien über die Markteinführung eines neuen Arzneimittels und den Vermarktungsjahren. Das bedeutet, es werden im LCM, nach der in dieser Arbeit verwendeten Definition, keine Aussagen dazu getroffen, wie Innovationen entstehen, und auch mit welchen Strategien Arzneimittelhersteller nach Patentausläufen auf die Konkurrenz mit Generikaherstellern reagieren, ist in dieser Arbeit nicht thematisiert. Dazwischen aber, von den ersten Entwicklungsjahren bis zum Höhepunkt der Vermarktungsjahre, liegt der Betrachtungszeitraum des Lebenszyklus eines Arzneimittels, wie in Kapitel 2.1 definiert.

Die Details zu Vorgängen innerhalb von klinischen Studien, werden in dieser Arbeit nicht betrachtet. Tiefergehende Einblicke in die Vorgaben und Durchführung von klinischen Studien können dem Buch „Clinical Trials“ von Tom Brody entnommen werden (Brody 2012).

8.7 Diskussion des Begriffes *Life-Time-Management* von Arzneimitteln

Der Begriff LCM vollzog in der jüngsten Zeit durch die vielfältige Verwendung in Fachzeitschriften der Pharmabranche einen Wandel in seiner Definition. Dabei wird LCM häufiger mit Bezug auf Patentauslaufstrategien und die späten Jahre des Produktlebenszyklus von Arzneimitteln benutzt. Daher soll hier, als eine der Schlussfolgerungen aus den Forschungsergebnissen, ein neuer Begriff definiert werden: *Life-Time-Management* von Arzneimitteln.

Die Diskussion und Einführung des neuen Begriffes „Life-Time-Management“ anstelle von „Life-Cycle-Management“ beruht auf den folgenden Feststellungen:

1. LCM ist als Begriff für Arzneimittel nur teilweise passend

Ursprünglich wurde der Begriff des LCM aus dem Maschinenbau und anderen Branchen adaptiert und für Arzneimittel übernommen. Insgesamt liegt die Übertragung auf Arzneimittel auch nicht fern, da diese ebenfalls marktorientierte Produkte zu Verkaufszwecken an Konsumenten sind. Arzneimittel sind seit einigen Jahren jedoch speziell reguliert und folgen einem behördlich überwachten Prozess, bei dem es kein Recycling, keine Wiederverwendung, keine Reparatur oder ähnliche Mechanismen gibt, die das Produkt einen Zyklus durchlaufen lassen. Daher sind AM als „one-way“-Produkte zu bezeichnen, die nach Herstellung entweder verwendet oder entsorgt werden. Der Begriff Cycle oder Zyklus ist deshalb irreführend und in diesem Zusammenhang nicht korrekt angewendet.

2. LCM von Arzneimitteln ist nicht definiert

LCM wird in der Pharmabranche häufig verwendet, aber nahezu immer mit einer anderen Bedeutung als der in Kapitel drei dargelegten Definition. Der Begriff hat durch die Verwendung im internationalen Sprachgebrauch im Vergleich zu 2010 einen Wandel in der Bedeutung vollzogen: weg von der ganzheitlichen Betrachtung inklusive der Erforschung, hin zur Betrachtung des Arzneimittels im späteren Zeitfenster ab der ersten Zulassung. Dies führt zwar zur besseren Assoziierung mit Produkten, die nur den Marktgesetzen unterliegen, da hier eine Marke etabliert und ein Produkt verkauft wird, aber auch zu vielfältigen Missverständnissen, da im Bezug auf Arzneimittel verschiedene Zyklen eine Rolle spielen können. Ein wenig verwendeter Zyklus ist z. B. der ökologische: angefangen bei der Passage des Wirkstoffs durch den Menschen von der Einnahme bis zur Ausscheidung, weitergeführt bis hin zur gesamtökologischen

Betrachtung, dargestellt in Abbildung 55. Die ökologische Betrachtung wäre auch naheliegender als die wirtschaftliche, da bei dieser umwelttechnische Aspekte der Rohstoffgewinnung und Verarbeitung, die Einnahme des Arzneimittels durch den Patienten, die Ausscheidung und den weiteren Verlauf im ökologischen System (Abwasser, Kläranlage, Grundwasser) mit einbezieht.



Abbildung 55: Bei der „5th International Conference Pharmaceutical Life Cycle“ in Driebergen (NL) 2013, wurde der Lebenszyklus von Anita Hardon (Universität Amsterdam) mit Fokus auf den Patienten beschrieben.

In anderen Publikationen werden die Phasen Produktion und Marketing als Start des Lebenszyklus definiert, der dann über den Handel, die Distribution und die Verschreibung bis zum Patienten verläuft, wobei die Einnahme durch den Patienten als das Ende des Lebenszyklus bezeichnet wird.

3. LCM von Arzneimitteln ist als Begriff für diese Untersuchung nicht ausreichend präzise

Dies zeigte unter anderem die im Oktober und November 2013 durchgeführte Untersuchung zum Thema LCM, bei der 51 Experten aus der Pharmaindustrie befragt wurden (siehe Kapitel 3). Die differente Bedeutung des gleichen Begriffes innerhalb verschiedener Unternehmen und Zusammenhänge wurde in der Auswertung dieser Untersuchung als problematisch identifiziert.

Die einzige Möglichkeit, mit Arzneimitteln Recycling zu betreiben, ist, den Begriff LCM auf die Zulassung des Wirkstoffes zu beziehen und nicht auf das fertige Produkt selbst. Dies ist auch der Grund, warum es richtigerweise in den letzten Jahren zu dem oben beschriebenen Wechsel in der Bedeutung des Begriffes LCM gekommen ist. Mit einer weiteren Indikation oder einer alternativen Darreichungsform werden basierend auf einem Wirkstoff und seiner Zulassung, neue Produkte zugelassen. Dies lässt sich als korrekte Verwendung des Begriffes LCM werten, da eine gleich wirkende Substanz in einem neuen Produkt wiederverwendet wird. Im englischsprachigen Raum ist LCM mit Bezug auf den Arzneimittelnamen als Marke weit verbreitet (Ellery und Hansen 2012).

4. Arzneimittel sind nicht mit anderen Produkten vergleichbar

Die Produktion und das in Verkehr bringen von Arzneimitteln hängt von der Gesetzgebung des jeweiligen Landes ab. Mit Rücknahme der Zulassung durch Behörden oder Beendigung der Vermarktung und Produktion durch den pharmazeutischen Unternehmer endet die Lebenszeit des Produktes, ohne dass Teile davon „recycelt“ werden können.

5. Zeit spielt beim Produkt Arzneimittel eine wesentliche Rolle

Da für die forschenden Arzneimittelhersteller Patente einen großen Teil der Sicherung ihrer Einnahmequellen ausmachen, sind ablaufende Marktexklusivität und auslaufender Patentschutz zwei der großen, zeitabhängigen Faktoren, die Pharmaunternehmen unter Druck setzen. Bei Lebenszyklen innovativer Produkte spielt

Zeit eine zentrale Rolle. In Abbildung 56 wird Zeit als Grundlegend für den Produktlebenszyklus dargestellt. Diese Erkenntnisse führen zu der im folgenden Abschnitt erstmals formulierten Definition des Begriffes *Life-Time-Management* von Arzneimitteln.

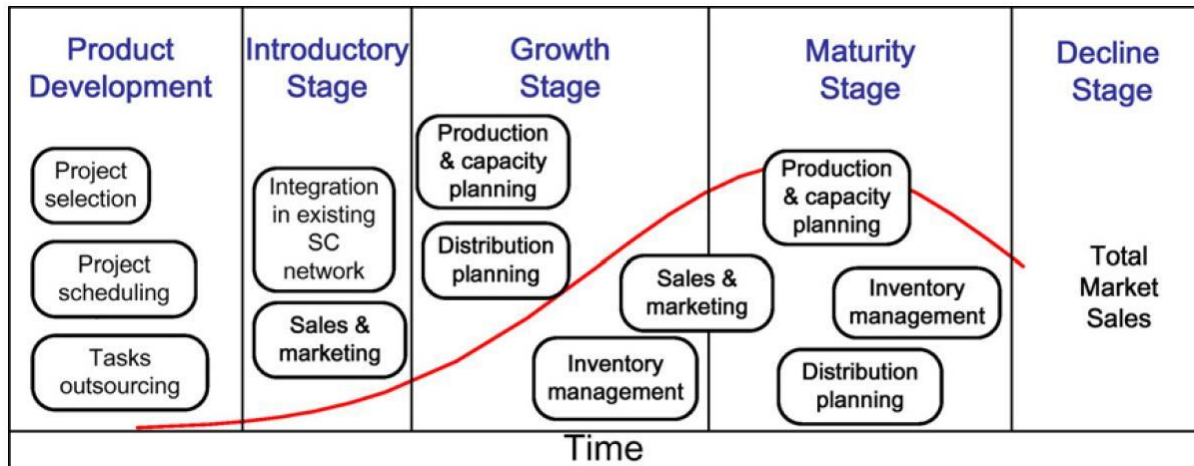


Abbildung 56: Produktlebenszyklus innovativer Produkte.

Bildquelle: Laínez et al. 2012 in Computers & Chemical Engineering, Volume 47, S. 20

8.8 Definition: Life-Time-Management von Arzneimitteln

Life-Time-Management von Arzneimitteln ist eine reduzierte Betrachtung des formulierten Arzneistoffes über die Zeit. Diese Definition gleicht der alten Life-Cycle-Management Definition mit dem Unterschied, dass sie weniger missverständlich und präziser ist. Der Betrachtungszeitraum reicht weiterhin von der Entdeckung des Wirkstoffs über die Erforschung, Entwicklung, klinische Studien, Zulassung, Vermarktung, Patentauslauf bis hin zur Rücknahme vom Markt. Dabei werden alle über die erste Entwicklung und Zulassung hinaus entstehenden Produkte ausgeschlossen. Somit ist die Betrachtung klar auf eine Produktlinie und deren Verlauf über die Zeit, definiert. Diese Verläufe zu analysieren, zu beeinflussen, zu simulieren und zu optimieren ist die Aufgabe des Life-Time-Managements.

8.9 Ausblick und zukünftige Forschungsansätze

Die Analyse der aktuellen Forschungslage zeigt, dass bislang keine umfassende Architektur existiert, die Pipeline Projektauswahl, Ressourcen-Zuweisung und Kapazitätsmanagement in der Forschungs- und Entwicklungsphase integriert. Weiterhin konnten dort Lücken identifiziert werden, wo Modelle verwendet werden

können, die eine Integration von Produktionsplanung, Ablaufkoordination, Lagerbestandsplanung und Kapazitätsmanagement erlauben. Dies sind extrem verflochtene Problemstellungen im Entscheidungsmanagement, die viele, nichtlineare und kombinatorische Entscheidungsinteraktionen zwischen Produktion, Nachfrage, Vertrieb und Wettbewerbsunsicherheiten, beinhalten (Varma et al. 2007). Einen Fortschritt in diesen Forschungsfeldern kann das LCM für unternehmensweite Optimierung bringen und das Ziel von effizienten, verlässlichen, robusten und in der Praxis adaptierbaren Simulationsmodellen, die dringend benötigt werden, verfolgen.

Eine Erweiterung der Arbeit durch die spezifische Anwendung der Methoden im Bereich der Biopharma-Branche ist eine attraktive Möglichkeit, die Ergebnisse zu nutzen und das Anwendungsgebiet breiter zu gestalten. Den Ansatz des LCM auf neue Biopharmazeutika anzuwenden oder das LCM von Biologicals zu untersuchen wäre eine sinnvolle Vertiefung der in dieser Arbeit untersuchten Forschungsfragen.

Das Simulationsmodell mit anderen Techniken oder weiteren Variablen zu kombinieren, könnte der nächste Schritt hin zu einem detailtieferen Modell sein. Eine konkrete und sinnvolle Erweiterung wäre beispielsweise die Kombination mit der Simulationssoftware SimCYP, die klinische Studien und die Komplexität von Kovarianzen simuliert. Damit ließe sich der Faktor klinische Forschung tiefer integrieren als dies bisher geschehen ist.

Entwicklungen zur Nutzung der Daten in Echtzeit durch elektronische Aufzeichnungen an Patienten könnte dazu genutzt werden, die klinische Evaluierung effizienter zu gestalten und um neue Arzneimittel aktiver nach der Zulassung zu evaluieren. Solche Methoden könnten zur Verkürzung der Zeit bis zur Marktreife führen, während gleichzeitig die Sicherheit der Patienten durch aktive Post-Marketing-Beobachtung erhöht wird (Kaplan 2013). Diesen Ansatz mit dem Simulationsmodell zu kombinieren wäre ein weiterer Schritt hin zu einer Vertiefung der Details im LCM von Arzneimitteln.

Fragen die solche Simulationsmodelle beantworten könnten wären z. B.:

- Wie kann der kürzeste Zeitraum von Tag 1 Präklinik bis Tag 1 Zulassung erreicht werden?
- Welche ist dabei die minimale Anzahl an Prozessschritten die mindestens nötig ist?

- Wie können gleichzeitig Sicherheit und Qualität erhöht, sowie die Kontrolle verbessert werden?
- Welche Arbeitsbereiche werden mindestens benötigt und wo wäre die Integration vorteilhaft?

Die Berechnungen auf andere Arzneiformen als Tabletten auszuweiten wie beispielsweise Parenteralia oder transdermale Darreichungsformen, ist ein weiterer logischer Schritt in der Erweiterung der Szenarien. Ebenso können die in der Diskussion bereits erwähnten Limitationen durch eine erhöhte Fallzahl der Untersuchungen zum LCM in weiteren Pharmaunternehmen, europa- oder weltweit, bearbeitet werden.

Auch Generikahersteller arbeiten mit dem LCM von Arzneimitteln. Die Phasen unterscheiden sich vor allem in der Entwicklung wesentlich von neuen Arzneistoffen, der zu Grunde liegende Prozess nach (Prašnikar und Škerlj 2006) sieht fünf Phasen vor:

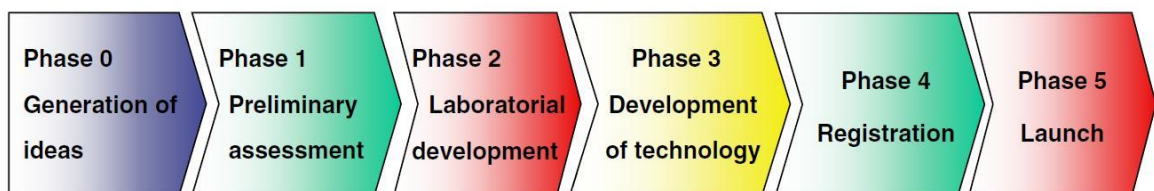


Abbildung 57: Entwicklungsphasen von Generika.

Bildquelle: Industrial Marketing Management, Volume 35, Issue 6, S.3

Im Vergleich zu innovativen Arzneimitteln fällt die Forschungsphase kurz und günstig aus, einzig die Laboranalytik wird eigenständig entwickelt. Hier könnte mit Simulationen der Einfluss paralleler Entwicklungen auf bestehendem Equipment untersucht werden oder welche neuen Entwicklungsprojekte in bestimmten Zielzeitpunkten marktreif werden. In Bezug auf die oben erwähnten Biologicals kann in der Kombination die Fragestellung auf Biosimilars angewendet werden, die mit Sicherheit in den nächsten Jahren eine stark wachsende Bedeutung erhalten.

Ein letzter Aspekt ist die Anwendung des Simulationsmodells als Entscheidungshilfe. Einer der wichtigsten möglichen Anwendungen des Simulationsmodells wurde bislang innerhalb der forschenden Pharmaindustrie noch keine signifikante Beachtung geschenkt: Das Modell der Prozesse in Pharmaunternehmen den regulatorischen Rahmenbedingungen zuzuordnen, welche zu den wichtigsten Elementen strategischer Entscheidungen in Pharmaunternehmen gehört. Jede Bestrebung nach Veränderung

und Optimierung in Pharmaunternehmen ist eng verknüpft mit der nötigen Übereinstimmung zu den vielfältigen weltweiten regulatorischen Systemen (Láinez et al. 2012). Im speziellen könnte ein kritischer Fortschritt im Verständnis darin bestehen, wie die in jüngster Zeit von der FDA vorgeschlagenen Guidelines zu „Continuous process validation or verification (CPV) of manufacturing quality“ und zu „Quality by Design“ von der Anwendung des Simulationsmodells profitieren oder dieses wertvoll unterstützen könnten. Ein Ansatz dafür, wie QbD in diesem Zusammenhang angewendet werden kann, wurde von (Junker et al. 2011) dargestellt. Da Simulationen typischerweise meist einfachere Betrachtungen der Effektivität von Produktionsprozessen behandeln, wäre eine interessante Erweiterung des Modells, die Bemühungen im Change-Management einzubeziehen, um dadurch zu einem noch realistischeren Modell des Gesamtprozess zu gelangen. Der Ansatz, das gesamte System des LCM von Arzneimitteln zu modellieren, könnte durch die Gestaltung einer klaren Vorstellung davon unterstützt werden, wie ein ganzheitlich optimiertes System eines Pharmaunternehmens aussieht und funktioniert.

Literaturverzeichnis

- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) (2001): Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).
- 2002 IEEE International Engineering Management Conference (2002). Cambridge, UK, 18-20 Aug. 2002.
- Accenture (2010): PLM Innovationen 0282_BrochureA4, S. 4.
- Adams, Christopher P.; van Brantner, V. (2006): Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? In: *Health Aff (Millwood)* 25 (2), S. 420–428. DOI: 10.1377/hlthaff.25.2.420.
- Aghaie, Abdollah; Popplewell, Keith (1997): Simulation for TQM - the unused tool? In: *The TQM Magazine* 9 (2), S. 111–116. DOI: 10.1108/09544789710165554.
- Aguilar-Lasserre, A. A.; Pibouleau, L.; Azzaro-Pantel, C.; Domenech, S. (2009): Enhanced genetic algorithm-based fuzzy multiobjective strategy to multiproduct batch plant design. In: *Applied Soft Computing* 9 (4), S. 1321–1330. DOI: 10.1016/j.asoc.2009.05.005.
- Allen, M. P.; Tildesley, D. J. (1989, 1987): Computer simulation of liquids. Oxford [England], New York: Clarendon Press; Oxford University Press (Oxford science publications).
- Arafa, A.; ElMaraghy, W. H. (2011): Manufacturing strategy and enterprise dynamic capability. In: *CIRP Annals - Manufacturing Technology* 60 (1), S. 507–510. DOI: 10.1016/j.cirp.2011.03.051.
- Arkan, Ihsan; van Landeghem, Hendrik (2013): Evaluating the performance of a discrete manufacturing process using RFID: A case study. In: *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing* 29 (6), S. 502–512. DOI: 10.1016/j.rcim.2013.06.003.
- Arrowsmith, John; Miller, Philip (2013): Trial watch: phase II and phase III attrition rates 2011-2012. In: *Nature reviews. Drug discovery* 12 (8), S. 569. DOI: 10.1038/nrd4090.
- Banks, Jerry (2010): Discrete-event system simulation. 5th ed. Upper Saddle River, N.J., Singapore: Prentice Hall.
- Bastoen, Bart (2006): Operational excellence in the pharmaceutical industry. Hg. v. Thomas Friedli. Aulendorf (Germany): ECV - Ed.-Cantor-Verl. (Der pharmazeutische Betrieb, 50).
- Bauer, Hans H.; Fischer, Marc (2000): Product life cycle patterns for pharmaceuticals and their impact on R&D profitability of late mover products. In: *International Business Review* 9 (6), S. 703–725. DOI: 10.1016/S0969-5931(00)00028-7.
- Bearne, Geoff (2009): Light Metals 2009. Proceedings of the technical sessions presented by the TMS Aluminum Committee at the TMS 2009 Annual Meeting & Exhibition: TMS, Minerals, Metals & Materials Society.
- Behr, A.; Brehme, V. A.; Ewers, Ch.L.J.; Grön, H.; Kimmel, T.; Küppers, S.; Symietz, I. (2004): New Developments in Chemical Engineering for the Production of Drug Substances. In: *Eng. Life Sci.* 4 (1), S. 15–24. DOI: 10.1002/elsc.200406127.

- Benyahia, Brahim; Lakerveld, Richard; Barton, Paul I. (2012): A Plant-Wide Dynamic Model of a Continuous Pharmaceutical Process. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 51 (47), S. 15393–15412. DOI: 10.1021/ie3006319.
- Bérard, Frédéric; Azzaro-Pantel, Catherine; Pibouleau, Luc; Domenech, Serge; Navarre, David; Pantel, Marc (1999): Towards an incremental development of discrete-event simulators for batch plants: Use of object-oriented concepts. In: *Computers & Chemical Engineering* 23, S. S565. DOI: 10.1016/S0098-1354(99)80139-2.
- Biegler, Lorenz T.; Grossmann, Ignacio E.; Westerberg, Arthur W. (1997): Systematic methods of chemical process design. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall PTR (Prentice Hall international series in the physical and chemical engineering sciences).
- Blau, Gary E.; Pekny, Joseph F.; Varma, Vishal A.; Bunch, Paul R. (2004): Managing a Portfolio of Interdependent New Product Candidates in the Pharmaceutical Industry. In: *Journal of Product Innovation Management* 21 (4), S. 227–245. DOI: 10.1111/j.0737-6782.2004.00075.x.
- Böhm, Hans-Joachim; Kubinyi, Hugo; Klebe, Gerhard (1996): Wirkstoffdesign. Der Weg zum Arzneimittel. Heidelberg [u.a.]: Spektrum Akad. Verl. (Spektrum-Lehrbuch).
- Boyd, Kathleen Anne; Fenwick, Elisabeth; Briggs, Andrew (2010): Using an iterative approach to economic evaluation in the drug development process. In: *Drug Dev. Res.* 71 (8), S. 470–477. DOI: 10.1002/ddr.20421.
- Gabler Wirtschafts-Lexikon (2014). Unter Mitarbeit von Stefanie Brich. Wiesbaden: Springer Gabler.
- Brody, Tom (2012): Clinical Trials. Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, FDA and ICH Guidelines. [Online-Ausg.]. Amsterdam [u.a.]: Academic Press.
- Buchanan, Patrick J. (2002): Der Tod des Westens. Geburtenschwund und Masseneinwanderung bedrohen unsere Zivilisation. Selent: Bonus.
- Cellier, François E. (1991): Continuous system modeling. New York: Springer-Verlag.
- Cervera-Padrell, Albert E.; Skovby, Tommy; Kiil, Søren; Gani, Rafiqul; Germaey, Krist V. (2012): Active pharmaceutical ingredient (API) production involving continuous processes--a process system engineering (PSE)-assisted design framework. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 82 (2), S. 437–456. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.07.001.
- Cevc, Gregor (2014): 'Project launch': from research finding to therapeutic product. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 51, S. 123–136. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.08.001.
- Chen, Li-Hong; Hu, Da-Wei; Xu, Ting (2013): Highway Freight Terminal Facilities Allocation based on Flexsim. In: *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 96, S. 368–381. DOI: 10.1016/j.sbspro.2013.08.044.
- Chen, Wei; Chang, Shih-Ying; Kiang, San; Marchut, Alexander; Lyngberg, Olav; Wang, Jennifer et al. (2010): Modeling of pan coating processes: Prediction of tablet content uniformity and determination of critical process parameters. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (7), S. 3213–3225. DOI: 10.1002/jps.22044.

- Deutsch, Erwin; Lippert, Hans-Dieter (Hg.) (2010): Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- DiMasi, Joseph A.; Grabowski, Henry G. (2007): The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? In: *Manage. Decis. Econ.* 28 (4-5), S. 469–479. DOI: 10.1002/mde.1360.
- DiMasi, Joseph A.; Hansen, Ronald W.; Grabowski, Henry G. (2003): The price of innovation: new estimates of drug development costs. In: *Journal of Health Economics* 22 (2), S. 151–185. DOI: 10.1016/S0167-6296(02)00126-1.
- DiMasi, Joseph A.; Hansen, Ronald W.; Grabowski, Henry G.; Lasagna, Louis (1991): Cost of innovation in the pharmaceutical industry. In: *Journal of Health Economics* 10 (2), S. 107–142. DOI: 10.1016/0167-6296(91)90001-4.
- Dutton, John M.; Starbuck, William H. (1971): Computer Simulation Models of Human Behavior: A History of an Intellectual Technology. In: *IEEE Trans. Syst., Man, Cybern.* 1 (2), S. 128–171. DOI: 10.1109/TSMC.1971.4308269.
- Ellery, Tony; Hansen, Neal (2012): Pharmaceutical lifecycle management. Making the most of each and every brand. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons.
- Ewers, Christian L. J.; Küppers, Stephan; Weinmann, Hilmar (2002): Pharma Supply Chain. Neue Wege zu einer effizienten Wertschöpfungskette. Aulendorf: ECV, Editio Cantor Verlag (Der pharmazeutische Betrieb, Bd. 47).
- Farrington, Phillip A.; Nembhard, Harriet Black; Sturrock, David T.; Evans, Gerald W. (Hg.): the 31st conference. Phoenix, Arizona, United States.
- FDA (2004): Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, manufacturing, and Quality Assurance, zuletzt geprüft am 13.02.2015.
- Fichana, Daniel; Marchut, Alexander J.; Ohlsson, Pernille H.; Chang, Shih-Ying; Lyngberg, Olav; Dougherty, Jeffrey et al. (2009): Experimental and model-based approaches to studying mixing in coating pans. In: *Pharmaceutical development and technology* 14 (2), S. 173–184. DOI: 10.1080/10837450802498886.
- Fishman, George S. (2001): Discrete-event simulation. Modeling, programming, and analysis. New York: Springer (Springer series in operations research).
- FitzGerald, Garret A. (2008): Drugs, industry, and academia. In: *Science (New York, N.Y.)* 320 (5883), S. 1563. DOI: 10.1126/science.1161006.
- FitzGerald, Garret A. (2010): Perestroika in pharma: evolution or revolution in drug development? In: *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York* 77 (4), S. 327–332. DOI: 10.1002/msj.20198.
- Fujimoto, Richard M. (2000): Parallel and distributed simulation systems. New York: Wiley (Wiley series on parallel and distributed computing).
- Garcia, Thomas; Cook, Graham; Nosal, Roger (2008): PQLI Key Topics - Criticality, Design Space, and Control Strategy. In: *J Pharm Innov* 3 (2), S. 60–68. DOI: 10.1007/s12247-008-9032-4.
- Gardner, D. (1987): Communication games: Do we know what we're talking about? In: *ELT Journal* 41 (1), S. 19–24. DOI: 10.1093/elt/41.1.19.

- Garnier, Jean-Pierre (2008): Rebuilding the R&D engine in big pharma. In: *Harvard Business Review* 86 (5), S. 68-70, 72-6, 128.
- Gaudich, Christine (Hg.) (1989): Approbationsordnung für Apotheker. (AAppO) 1989 ; Verordnungstext mit Begründung und Materialien. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl.
Aktuelle Approbationsordnung für Apotheker vom 19. Juli 1989 (BGBl. I S. 1489), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 2. August 2013 (BGBl. I S. 3005) geändert worden ist.
- Gernaey, Krist V.; Cervera-Padrell, Albert E.; Woodley, John M. (2012): A perspective on PSE in pharmaceutical process development and innovation. In: *Computers & Chemical Engineering* 42, S. 15–29. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2012.02.022.
- Gernaey, Krist V.; Gani, Rafiqul (2010): A model-based systems approach to pharmaceutical product-process design and analysis. In: *Chemical Engineering Science* 65 (21), S. 5757–5769. DOI: 10.1016/j.ces.2010.05.003.
- Gipser, Michael (1999): Systemdynamik und Simulation. Stuttgart: Teubner.
- Gøtzsche, Peter C. (2013): Developing a new drug costs less than \$100m, not \$900m. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 346, S. f398. DOI: 10.1136/bmj.f398.
- GUPTA, M. C.; GUPTA, Y. P.; EVANS, G. W. (1993): Operations planning and scheduling problems in advanced manufacturing systems. In: *International Journal of Production Research* 31 (4), S. 869–900. DOI: 10.1080/00207549308956763.
- Hartman, Ryan L.; Jensen, Klavs F. (2009): Microchemical systems for continuous-flow synthesis. In: *Lab on a chip* 9 (17), S. 2495–2507. DOI: 10.1039/b906343a.
- Häusler, Stefan; Poppen, Frank; Preis, Sonja; Hausmann, Kevin; Nebel, Wolfgang; Hahn, Axel et al. (2007): Modellierung von Komplexität und Qualität als Faktoren von Produktivität in Design-Flows für integrierte Schaltungen. In: *Tagungsband edaWorkshop07*.
- Henao, Carlos A.; Maravelias, Christos T. (2011): Surrogate-based superstructure optimization framework. In: *AIChE J.* 57 (5), S. 1216–1232. DOI: 10.1002/aic.12341.
- Henderson, Richard K.; Jiménez-González, Concepción; Constable, David J. C.; Alston, Sarah R.; Inglis, Graham G. A.; Fisher, Gail et al. (2011): Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. In: *Green Chem.* 13 (4), S. 854. DOI: 10.1039/COGC00918K.
- Hessel, V. (2009): Novel Process Windows - Gate to Maximizing Process Intensification via Flow Chemistry. In: *Chem. Eng. Technol.* 32 (11), S. 1655–1681. DOI: 10.1002/ceat.200900474.
- Huang, Hsiang-Hsi; Pei, Wen; Wu, Horng-Huei; May, Ming-Der (2013): A research on problems of mixed-line production and the re-scheduling. In: *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing* 29 (3), S. 64–72. DOI: 10.1016/j.rcim.2012.04.014.
- Jiménez-González, Concepción; Poehlauer, Peter; Broxterman, Quirinus B.; Yang, Bing-Shiou; Am Ende, David; Baird, James et al. (2011): Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers. In: *Org. Process Res. Dev.* 15 (4), S. 900–911. DOI: 10.1021/op100327d.
- Junker, Beth; Kosinski, Mike; Geer, David; Mahajan, Rajiv; Chartrain, Michel; Meyer, Brian et al. (2011): Design-for-Six-Sigma for Development of a Bioprocess Quality-by-Design Framework.

- In: *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology / PDA* 65 (3), S. 254–286. DOI: 10.5731/pdajpst.2011.00739.
- Kaitin, K. I. (2010): Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 87 (3), S. 356–361. DOI: 10.1038/clpt.2009.293.
- Kang, Lifeng; Chung, Bong Geun; Langer, Robert; Khademhosseini, Ali (2008): Microfluidics for drug discovery and development: from target selection to product lifecycle management. In: *Drug Discovery Today* 13 (1-2), S. 1–13. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.10.003.
- Kaplan, Warren (2013): Priority Medicines for Europe and the world. 2013 Update, zuletzt geprüft am 07.06.2015.
- Kotler, Philip (2007): Marketing-Management. Strategien für wertschaffendes Handeln. 12. aktual. und überarb. Aufl. München: Pearson Studium.
- Kuo, R. J.; Yang, C. Y. (2011): Simulation optimization using particle swarm optimization algorithm with application to assembly line design. In: *Applied Soft Computing* 11 (1), S. 605–613. DOI: 10.1016/j.asoc.2009.12.020.
- Laínez, J. M.; Schaefer, E.; Reklaitis, G. V. (2012): Challenges and opportunities in enterprise-wide optimization in the pharmaceutical industry. In: *Computers & Chemical Engineering* 47, S. 19–28. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2012.07.002.
- Lakerveld, Richard; Benyahia, Brahim; Braatz, Richard D.; Barton, Paul I. (2013): Model-based design of a plant-wide control strategy for a continuous pharmaceutical plant. In: *AIChE J.* 59 (10), S. 3671–3685. DOI: 10.1002/aic.14107.
- LaMattina, John L. (2011): The impact of mergers on pharmaceutical R&D. In: *Nature reviews. Drug discovery* 10 (8), S. 559–560. DOI: 10.1038/nrd3514.
- Law, Averill M. (2007): Simulation modeling and analysis. 4th ed. Boston: McGraw-Hill (McGraw-Hill series in industrial engineering and management science).
- Law, Averill M.; Kelton, W. David (2000): Simulation modeling and analysis. 3rd ed. Boston: McGraw-Hill (McGraw-Hill series in industrial engineering and management science).
- Law, Averill M.; McComas, Michael G.: Simulation of manufacturing systems. In: Phillip A. Farrington, Harriet Black Nembhard, David T. Sturrock und Gerald W. Evans (Hg.): the 31st conference. Phoenix, Arizona, United States, S. 56–59.
- Lepore, John; Spavins, James (2008): PQLI Design Space. In: *J Pharm Innov* 3 (2), S. 79–87. DOI: 10.1007/s12247-008-9034-2.
- Lionberger, Robert A.; Lee, Sau Lawrence; Lee, Laiming; Raw, Andre; Yu, Lawrence X. (2008): Quality by design: concepts for ANDAs. In: *The AAPS journal* 10 (2), S. 268–276. DOI: 10.1208/s12248-008-9026-7.
- Maravelias, Christos T.; Grossmann, Ignacio E. (2004): Optimal resource investment and scheduling of tests for new product development. In: *Computers & Chemical Engineering* 28 (6-7), S. 1021–1038. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2003.09.019.
- Markarian, Jennifer (2013): Using Model-Predictive Design in Solid-Dosage Manufacturing Processes. In: *Pharmaceutical Technology* 37 (6), S. 38–39.

- Mascia, Salvatore; Heider, Patrick L.; Zhang, Haitao; Lakerveld, Richard; Benyahia, Brahim; Barton, Paul I. et al. (2013): End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: integrated synthesis, purification, and final dosage formation. In: *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 52 (47), S. 12359–12363. DOI: 10.1002/anie.201305429.
- Matthew Herper (2012): The truly staggering cost of inventing-new drugs. Hg. v. Forbes. Thomson Reuters Fundamentals via FactSet Research Systems. USA. Online verfügbar unter <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2012/02/10/the-truly-staggering-cost-of-inventing-new-drugs/>.
- Matthias Wilken (2005): Lifecycle-Management unter Berücksichtigung eines erweiterten Innovationsbegriffs. Exposé. Universität Bonn, Bonn.
- McMullen, Jonathan P.; Jensen, Klavs F. (2010): Integrated microreactors for reaction automation: new approaches to reaction development. In: *Annual Review of Analytical Chemistry (Palo Alto, Calif.)* 3, S. 19–42. DOI: 10.1146/annurev.anchem.111808.073718.
- McMullen, Jonathan P.; Jensen, Klavs F. (2011): Rapid Determination of Reaction Kinetics with an Automated Microfluidic System. In: *Org. Process Res. Dev.* 15 (2), S. 398–407. DOI: 10.1021/op100300p.
- Mike Kenny (2011): Reinventing Biopharma: Strategies for an evolving Marketplace. The innovation imperative in Biopharma. An Economist Intelligence Unit Report. In: *Economist*, zuletzt geprüft am 07.06.2015.
- Moors, Ellen H M; Cohen, Adam F.; Schellekens, Huub (2014): Towards a sustainable system of drug development. In: *Drug Discovery Today* 19 (11), S. 1711–1720. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.03.004.
- Morgan, Steve; Grootendorst, Paul; Lexchin, Joel; Cunningham, Colleen; Greyson, Devon (2011): The cost of drug development: a systematic review. In: *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 100 (1), S. 4–17. DOI: 10.1016/j.healthpol.2010.12.002.
- Müller, Ronny (2006): Systematische Untersuchungen zur Einstellung der Prozessparameter im Scale-up Prozess für die Bohle Film Coater, zuletzt geprüft am 22.09.2014.
- Munos, B. (2010): Can open-source drug R&D repower pharmaceutical innovation? In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 87 (5), S. 534–536. DOI: 10.1038/clpt.2010.26.
- Munos, Bernard (2009): Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. In: *Nature Reviews. Drug Discovery* 8 (12), S. 959–968. DOI: 10.1038/nrd2961.
- Ng, Ka M. (2002): Design and development of solids processes—a process systems engineering perspective. In: *Powder Technology* 126 (3), S. 205–210. DOI: 10.1016/S0032-5910(02)00091-8.
- Nordgren, William B. (2003): 2003 Conference Winter Simulation. Piscataway, Piscataway: IEEE; IEEE [Distributor].
- Nosal, Roger; Schultz, Tom (2008): PQLI Definition of Criticality. In: *J Pharm Innov* 3 (2), S. 69–78. DOI: 10.1007/s12247-008-9033-3.
- O'Connell, David (2007): Neglected Diseases. In: *Nature* 449 (7159), S. 157. DOI: 10.1038/449157a.

- Pammolli, Fabio; Magazzini, Laura; Riccaboni, Massimo (2011): The productivity crisis in pharmaceutical R&D. In: *Nature Reviews. Drug Discovery* 10 (6), S. 428–438. DOI: 10.1038/nrd3405.
- Papavasileiou, V.; Koulouris, A.; Siletti, C.; Petrides, D. (2007): Optimize Manufacturing of Pharmaceutical Products with Process Simulation and Production Scheduling Tools. In: *Chemical Engineering Research and Design* 85 (7), S. 1086–1097. DOI: 10.1205/cherd06240.
- Parker, James; LaMarche, Keirnan; Chen, Wei; Williams, Ken; Stamato, Howard; Thibault, Scott (2013): CFD simulations for prediction of scaling effects in pharmaceutical fluidized bed processors at three scales. In: *Powder Technology* 235, S. 115–120. DOI: 10.1016/j.powtec.2012.09.021.
- Pathak, S. D.; Dilts, D. M.: Simulation of supply chain networks using complex adaptive system theory. In: 2002 IEEE International Engineering Management Conference. Cambridge, UK, 18–20 Aug. 2002, S. 655–660.
- Paul, Steven M.; Mytelka, Daniel S.; Dunwiddie, Christopher T.; Persinger, Charles C.; Munos, Bernard H.; Lindborg, Stacy R.; Schacht, Aaron L. (2010): How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. In: *Nature Reviews. Drug Discovery* 9 (3), S. 203–214. DOI: 10.1038/nrd3078.
- Pedroso, Marcelo Caldeira; Nakano, Davi (2009): Knowledge and information flows in supply chains: A study on pharmaceutical companies. In: *International Journal of Production Economics* 122 (1), S. 376–384. DOI: 10.1016/j.ijpe.2009.06.012.
- Perez-Escobedo, José L.; Azzaro-Pantel, Catherine; Pibouleau, Luc (2012): Multiobjective strategies for New Product Development in the pharmaceutical industry. In: *Computers & Chemical Engineering* 37, S. 278–296. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2011.10.004.
- Pérez-Escobedo, J. L.; Azzaro-Pantel, C.; Pibouleau, L. (2011): New Product Development with Discrete Event Simulation: Application to Portfolio Management for the Pharmaceutical Industry. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 (18), S. 10615–10629. DOI: 10.1021/ie200406s.
- Pisano, G. P. (1995): The New Logic of High Tech R&D. In: *Harvard Business Review* (no. 5), S. 73.
- Plumb, K. (2005): Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry. In: *Chemical Engineering Research and Design* 83 (6), S. 730–738. DOI: 10.1205/cherd.04359.
- Pollacia, Lissa F. (1989): A survey of discrete event simulation and state-of-the-art discrete event languages. In: *SIGSIM Simul. Dig.* 20 (3), S. 8–25. DOI: 10.1145/84222.84225.
- Prašnikar, Janez; Škerlj, Tina (2006): New product development process and time-to-market in the generic pharmaceutical industry. In: *Industrial Marketing Management* 35 (6), S. 690–702. DOI: 10.1016/j.indmarman.2005.06.001.
- Raasch, Christina (2010): Der Patentauslauf von Pharmazeutika als Herausforderung beim Management des Produktlebenszyklus. 02. Aufl. [S.l.]: Gabler Verlag.
- Rabelo, L.; Helal, M.; Son, Y.-J.; Jones, A.; Min, J.; Abhijit Deshmukh: A hybrid approach to manufacturing enterprise simulation. In: 2003 Winter Simulation Conference. New Orleans, LA, USA, 7–10 Dec. 2003, S. 1125–1133.

- Ramachandran, Rohit; Arjunan, Jeyrathan; Chaudhury, Anwasha; Ierapetritou, Marianthi G. (2011): Model-Based Control-Loop Performance of a Continuous Direct Compaction Process. In: *J Pharm Innov* 6 (4), S. 249–263. DOI: 10.1007/s12247-011-9118-2.
- Ramachandran, Rohit; Chaudhury, Anwasha (2012): Model-based design and control of a continuous drum granulation process. In: *Chemical Engineering Research and Design* 90 (8), S. 1063–1073. DOI: 10.1016/j.cherd.2011.10.022.
- Rogers, Michael J.; Gupta, Anshuman; Maranas, Costas D. (2002): Real Options Based Analysis of Optimal Pharmaceutical Research and Development Portfolios. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 41 (25), S. 6607–6620. DOI: 10.1021/ie020385p.
- Rogers, Michael J.; Maranas, Costas D.; Ding, Min (2005): Valuation and design of pharmaceutical R&D licensing deals. In: *AIChE J.* 51 (1), S. 198–209. DOI: 10.1002/aic.10280.
- Rossetti, Manuel D. (2009): Proceedings of the 2009 Winter Simulation Conference (WSC). 13 - 16 Dec. 2009, Austin, Texas, U.S.A. ; inclusion of MASM (Modeling and analysis of semiconductor manufacturing). Piscataway, NJ: IEEE.
- Rubinstein, Reuven Y.; Melamed, Benjamin (1998): Modern simulation and modeling. New York: Wiley (Wiley series in probability and statistics. Applied probability and statistics section).
- Sabuncuoglu, I. (1998): A study of scheduling rules of flexible manufacturing systems: A simulation approach. In: *International Journal of Production Research* 36 (2), S. 527–546. DOI: 10.1080/002075498193877.
- Sargent, Robert G. (2000): 2000 Winter Simulation Conference proceedings. December, 2000, Orlando, Florida. New York [u.a.], Omnipress: Association for Computing Machinery.
- Schmidt, Craig W.; Grossmann, Ignacio E. (1996): Optimization Models for the Scheduling of Testing Tasks in New Product Development. In: *Ind. Eng. Chem. Res.* 35 (10), S. 3498–3510. DOI: 10.1021/ie9601099.
- Schöffski, Oliver (2008): Pharmabetriebslehre. 2., vollst. überarb. u. erweiterte Aufl. Berlin: Springer (SpringerLink : Bücher).
- Schriber, T. J. (2002): Proceedings of the 34th conference on Winter simulation exploring new frontiers. Inside discrete-event simulation software: how it works and why it matters. [Place of publication not identified]: Winter Simulation Conference.
- Schroer, Bernard J.; Tseng, Fan T. (1988): Modelling complex manufacturing systems using discrete event simulation. In: *Computers & Industrial Engineering* 14 (4), S. 455–464. DOI: 10.1016/0360-8352(88)90047-2.
- Schuhmacher, Alexander; Germann, Paul-Georg; Trill, Henning; Gassmann, Oliver (2013): Models for open innovation in the pharmaceutical industry. In: *Drug Discovery Today* 18 (23-24), S. 1133–1137. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.07.013.
- Seleim; Azab, A.; AlGeddawy, T. (2012): Simulation Methods for Changeable Manufacturing. In: *Procedia CIRP* 3, S. 179–184. DOI: 10.1016/j.procir.2012.07.032.
- Sen, Maitraye; Chaudhury, Anwasha; Singh, Ravendra; John, Joyce; Ramachandran, Rohit (2013a): Multi-scale flowsheet simulation of an integrated continuous purification-

- downstream pharmaceutical manufacturing process. In: *International Journal of Pharmaceutics* 445 (1-2), S. 29–38. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.054.
- Sen, Maitraye; Rogers, Amanda; Singh, Ravendra; Chaudhury, Anwasha; John, Joyce; Ierapetritou, Marianthi G.; Ramachandran, Rohit (2013b): Flowsheet optimization of an integrated continuous purification-processing pharmaceutical manufacturing operation. In: *Chemical Engineering Science* 102, S. 56–66. DOI: 10.1016/j.ces.2013.07.035.
- Shah, Nilay (2004): Pharmaceutical supply chains: key issues and strategies for optimisation. In: *Computers & Chemical Engineering* 28 (6-7), S. 929–941. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2003.09.022.
- Stäbler, Carolin (2014): Data exclusivity for Rx-to-OTC switches in Europe. 1. Aufl. Eschborn, Taunus: Govi Verlag.
- Stachowiak, Herbert (1973): Allgemeine Modelltheorie. Wien, New York: Springer-Verlag.
- Standridge, C. R.: How Factory Physics Helps Simulation. In: 2004 Winter Simulation Conference, 2004. Washington, D.C, December 5-8, 2004, S. 48–53.
- Stonebraker, Jeffrey S. (2002): How Bayer Makes Decisions to Develop New Drugs. In: *Interfaces* 32 (6), S. 77–90. DOI: 10.1287/inte.32.6.77.6475.
- Subramanian, Dharmashankar; Pekny, Joseph F.; Reklaitis, Gintaras V. (2001): A simulation-optimization framework for research and development pipeline management. In: *AIChE J.* 47 (10), S. 2226–2242. DOI: 10.1002/aic.690471010.
- Subramanian, Dharmashankar; Pekny, Joseph F.; Reklaitis, Gintaras V.; Blau, Gary E. (2003): Simulation-optimization framework for stochastic optimization of R&D pipeline management. In: *AIChE J.* 49 (1), S. 96–112. DOI: 10.1002/aic.690490110.
- Swiss Pharma 32 (2010) Nr. 7-8 (Hg.): Swiss Pharma.
- Tamimi, Nihad A M; Ellis, Peter (2009): Drug development: from concept to marketing! In: *Nephron. Clinical practice* 113 (3), S. c125-31. DOI: 10.1159/000232592.
- Taylor, R. S.; Drummond, M. F.; Salkeld, G.; Sullivan, S. D. (2004): Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 329 (7472), S. 972–975. DOI: 10.1136/bmj.329.7472.972.
- Thalheim, Bernhard (2010): Towards a Theory of Conceptual Modelling. In: *J. UCS* 16 (20), S. 3102–3137.
- Thiede, Sebastian; Seow, Yingying; Andersson, Jon; Johansson, Björn (2013): Environmental aspects in manufacturing system modelling and simulation—State of the art and research perspectives. In: *CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology* 6 (1), S. 78–87. DOI: 10.1016/j.cirpj.2012.10.004.
- Tralau-Stewart, Cathy J.; Wyatt, Colin A.; Kleyn, Dominique E.; Ayad, Alex (2009): Drug discovery: new models for industry-academic partnerships. In: *Drug discovery today* 14 (1-2), S. 95–101. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.10.003.
- Triantis, John E.; Song, Hu (2007): Pharmaceutical Forecasting Model Simulation Guidelines. In: *The Journal of Business Forecasting* 26 (2), S. 31.

Vallance, P.; Williams, P.; Dollery, C. (2010): The future is much closer collaboration between the pharmaceutical industry and academic medical centers. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 87 (5), S. 525–527. DOI: 10.1038/clpt.2010.29.

Varma, V. A.; Reklaitis, G. V.; Blau, G. E.; Pekny, J. F. (2007): Enterprise-wide modeling & optimization—An overview of emerging research challenges and opportunities. In: *Computers & Chemical Engineering* 31 (5-6), S. 692–711. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2006.11.007.

Varma, Vishal A.; Pekny, Joseph F.; Blau, Gary E.; Reklaitis, Gintaras V. (2008): A framework for addressing stochastic and combinatorial aspects of scheduling and resource allocation in pharmaceutical R&D pipelines. In: *Computers & Chemical Engineering* 32 (4-5), S. 1000–1015. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2007.05.006.

Verein forschender Arzneimittelhersteller (VfA) (März 2011): Entwicklung des GKV-Arzneimittelmarktes 2010. Ausgaben stabil. Berlin.

Yu, Lawrence X. (2008): Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. In: *Pharmaceutical Research* 25 (4), S. 781–791. DOI: 10.1007/s11095-007-9511-1.

Zeigler, Bernard P.; Praehofer, Herbert; Kim, Tag Gon (2000): Theory of modeling and simulation. Integrating discrete event and continuous complex dynamic systems. 2nd ed. San Diego: Academic Press.

Abkürzungsverzeichnis

AB	Agent-Based (Simulationen)
AM	Arzneimittel(n)
API	Aktive Pharmaceutical Ingredient (Wirkstoff)
APV	Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BPS	Batch Plant Scheduling
CAMA	Community Application for marketing Authorisation
CCM	Center for Continuous Manufacturing
CFD	Computational Fluid Dynamics
CFR	Code of Federal Regulations (USA)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use (EMA)
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls, chemisch-pharmazeutischer Teil der Zulassungsunterlagen
CPM	kontinuierliches Produktionsmanagement
CRO	Clinical Research Organisation / Contract Research Organisation
CTD	Common technical Document
DEM	Discreet Element Modeling
DES	Discrete Event Simulation
EBITDA	Earnings before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization. (Gewinn vor Zinsen, Steuern und Abschreibungen)
EMA	European Medicines Agency
end-to-end	Von Ausgangssubstanzen bis Endprodukt alle Prozesse erfassendes System
ERC	Ethical Review Committee (auch IRB)
etc.	et cetera (lateinisch entsprechend für und so weiter)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FTE	Full Time Employee
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on harmonization
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier (EMA)
IND	Investigational New Drug (USA)
INDA	Investigational New Drug Application
IRB	Institutional Review Board / Ethical Review Board
KPI	Key Performance Indicator (Leistungskennzahl)
LCM	Life-Cycle-Management
LTI	Long Time Investment
MES	Manufacturing Execution System oder Fertigungsmanagementsystem
Mio.	Million
MIT	Massachusetts Institute of Technology
NCE	New Chemical Entity
NDA	New Drug Application to FDA (USA)

NICE	National Institute for health and clinical Excellence (GB)
NPD	New Pharmaceutical Development
NPV	Net-Present-Value (Nettogegenwartswert oder Kapitalwert)
NPV	Net Present Value (Kapitalwert)
OEE	Overall Equipment Effectiveness (Gesamtanlageneffektivität)
OOS	Out-Of-Specification
OTC	Over-the-counter, zu Deutsch: über den Tresen
PAI	Post Approval Inspection
PAT	Prozessanalytische Technologien
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Pharmakodynamik
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PK	Pharmakokinetik
QALY	Quality Adjusted Life Years
QbD	Quality by Design
SAP	Software zur Abwicklung sämtlicher Geschäftsprozesse eines Unternehmens wie Buchführung, Controlling, Vertrieb, Einkauf, Produktion, Lagerhaltung und Personalwesen.
SD	System Dynamics
sog.	So genannte
SPC/SmPC	Summary of Product Characteristics (EMA)
Stk	Stückzahl
Stk/h	Stückzahl pro Stunde
US \$	United States Dollar
VfA	Verband forschender Arzneimittelhersteller
z.B.	Zum Beispiel
ZQL	Zentrum für Qualitätssicherung und -entwicklung der Universität Mainz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Menge potenzieller Substanzen in der Entwicklung.....	12
Abbildung 2: Produktlebenszyklus	15
Abbildung 3: Entwicklungskosten nach Entwicklungsphasen	17
Abbildung 4: Abbruchzahlen pro Entwicklungsphase	18
Abbildung 5: Produktlebenszyklus von Arzneimitteln	20
Abbildung 6: Grenzumsatz	21
Abbildung 7: Marktanteil in Prozent der in 2004-2010 eingeführten neuen Wirkstoffe	
Bildquelle: VfA, Datenquellen: Insight Health, IGES, BMG, GKV-Spitzenverband	23
Abbildung 8: Arbeitsbereiche der Teilnehmer	28
Abbildung 9: Lebenszyklus von Arzneimitteln	29
Abbildung 10: LCM Projekte in Pharmaunternehmen	30
Abbildung 11: Am LCM beteiligte Abteilungen	31
Abbildung 12: Ziele der Abteilungen	33
Abbildung 13: Erhebung von Kennzahlen	35
Abbildung 14: Verwendung von Kennzahlen	36
Abbildung 15: Erfassungszeitraum von Kennzahlen	37
Abbildung 16: Erfassungs- und Nutzungszeitraum von Kennzahlen (n=33). Auswertung des Fragebogens in graphischer Form mithilfe des Softwarepaketes „EvaSys Survey Automation Suite“ des ZQL (Zentrum für Qualitätssicherung und -entwicklung der Universität Mainz). Dabei zeigt die rote Linie die jeweiligen Mittelwerte der Antworten.....	38
Abbildung 17: Erfassung der Auftragserfüllung	39
Abbildung 18: Nutzung der Auftragserfüllung	40
Abbildung 19: Entscheidungsfindung.....	41
Abbildung 20: Berechnung von Szenarien	43
Abbildung 21: Kommunikation (n=51)	45
Abbildung 22: Ablauf einer Modellbildung. Das Flussdiagramm zeigt die Beziehung zwischen Experiment, Simulation und Theorie. Adaptiert von (Allen und Tildesley 1987).	60
Abbildung 23: Zusammenhänge in der Berechnung der Simulation	66
Abbildung 24: Umsatzverlauf auf Basis der Daten aus Tabelle 3.....	68
Abbildung 25: Entwicklung einer Cmap	79
Abbildung 26: Technisches System der diskreten Ereignis Simulation mit FlexSim	82
Abbildung 27: Basiselemente der Modelle in FlexSim.....	83
Abbildung 28: Darstellung von FlexSim in der 3D Ansicht (Screenshot).....	84
Abbildung 29: Simulation in vereinfachter 2D-Ansicht.....	85
Abbildung 30: Methode der Simulationsentwicklung einer Tablettenproduktion.....	86
Abbildung 31: Prozess der Tablettenproduktion	88
Abbildung 32: Cmap des Prozessschrittes Überziehen	89
Abbildung 33: Gesamtprozess der Tablettenproduktion.....	91
Abbildung 34: Cmap Prozessschritt Wiegen	93
Abbildung 35: Isolierter Prozessschritt Fraktionieren.....	94
Abbildung 36: Teilschritt Fraktionieren. Der Operator sortiert das Zwischenprodukt in gutes Granulat und Granulatabfall.	94
Abbildung 37: Fortschritt bei der Fraktionierung. Weiße Kugeln symbolisieren das Granulat. .	95
Abbildung 38: Cmap Prozessschritt Kompaktierung.....	96


Abbildung 39: Prozessschritt Kompaktierung in FlexSim	96
Abbildung 40: Exzenterpresse mit In-Prozess-Kontrolle. Die einzelnen Verknüpfungen zwischen den Prozessen und Operatoren sind als schwarze Linien zu erkennen.	97
Abbildung 41: Vollständiger Prozess in FlexSim aus allen Teilprozesse zusammengefügt.....	98
Abbildung 42: Die Simulation in FlexSim, farbig unterlegt und mit Diagrammen zur Analyse der Operatoren.....	98
Abbildung 43: Momentaufnahme der Prozesse Sieben, Granulieren und Transport der restlichen abgewogenen Substanzen für die Herstellung der Schelllacklösung in das Nachbarlabor.....	99
Abbildung 44: FlexSim Screenshot nach Überzug mit Schelllacklösung	100
Abbildung 45: Eigenschaften der Tablettenpresse	102
Abbildung 46: Belegungsstatus des Operators bei Kompaktieren des Granulates zu Tabletten an der Exzenterpresse.....	104
Abbildung 47: Belegungsstatus des Operators bei der In-Prozess-Kontrolle der Tabletten	104
Abbildung 48: Vorteil von Prozessentwicklung gemessen an der Produktlebenszeit (Pisano 1997)	111
Abbildung 49: Reduktion der Herstellungskosten um 85 % durch ca. 80 Verbesserungen am Herstellungsprozess über den Zeitraum von 12 Jahren (Pisano 1995).....	112
Abbildung 50: Aufwand und Ertrag in forschenden Pharmaunternehmen und Möglichkeiten des LCM von Arzneimitteln	113
Abbildung 51: Methode der systematischen Entwicklung des Simulationsmodells für das LCM von Arzneimitteln.....	118
Abbildung 52: Simulationsmodell Teil 1 von 3.....	128
Abbildung 53: Simulationsmodell Teil 2 von 3.....	129
Abbildung 54: Simulationsmodell Teil 3 von 3.....	130
Abbildung 55: Bei der „5th International Conference Pharmaceutical Life Cycle“ in Driebergen (NL) 2013, wurde der Lebenszyklus von Anita Hardon (Universität Amsterdam) mit Fokus auf den Patienten beschrieben.	163
Abbildung 56: Produktlebenszyklus innovativer Produkte. Bildquelle: Laínez et al. 2012 in Computers & Chemical Engineering, Volume 47, S. 20	165
Abbildung 57: Entwicklungsphasen von Generika. Bildquelle: Industrial Marketing Management, Volume 35, Issue 6, S.3.....	167

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unternehmenskategorien in denen die Teilnehmer Arbeiten	27
Tabelle 2: Verwendung verschiedener Simulationstypen im Lebenszyklus von Arzneimitteln..	58
Tabelle 3: Entwicklung von Produktionsmenge und Umsatz über 25 Jahre	67
Tabelle 4: Zeitrahmen der Produktion	68
Tabelle 5: Kostenvergleich verschiedener Produktionsmodule.....	70
Tabelle 6: Vergleich der Betriebskosten	73
Tabelle 7: Material für ein Kilogramm Tabletten	86
Tabelle 8: Prozessdauer	101
Tabelle 9: Beschreibung der Prozesse.....	131
Tabelle 10: Klinische Phasen	142
Tabelle 11: Kosten und Erfolgswahrscheinlichkeiten.....	142
Tabelle 12: Details und Zeiträume der Kosten	143
Tabelle 13: Marktentwicklung.....	144

Fragebogen

MUSTER

EvaSys	Umfrage zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln	Electric Paper
		

Markieren Sie so: Bitte verwenden Sie einen Kugelschreiber oder nicht zu starken Filzstift. Dieser Fragebogen wird maschinell erfasst.
Korrektur: Bitte beachten Sie im Interesse einer optimalen Datenerfassung die links gegebenen Hinweise beim Ausfüllen.

Ihre Teilnahme ist eine enorme Hilfe für die Forschung und wird nur wenige Minuten dauern. Als Dankeschön erhalten Sie die Teilnehmerexklusive Auswertung am Ende der Umfrage.

Zweck: Um die ablaufenden Prozesse und Entscheidungswege im Lebenszyklus von Arzneimitteln nachvollziehbar simulieren zu können, **bitten wir Sie als Experten** aus der pharmazeutischen Industrie um Ihre Mithilfe und Beteiligung an dieser Umfrage.

Ziel ist es, die Prozesse im Lebenszyklus von Arzneimitteln zu erfassen und beeinflussende Zusammenhänge zu verstehen, um eine Simulation erstellen zu können.

Das Institut für Pharmazeutischen Technologie der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz ermöglicht die Promotion mit dem Arbeitstitel „Entwicklung eines Simulationsmodells für das Life-Cycle-Management von Arzneimitteln“, durchgeführt von Sebastian Trebbien, Apotheker und Diplompharmazeut aus Frankfurt, betreut von Dr. Frank Stieneker und Prof. Dr. Peter Langguth.

Durchgeführt wird die Befragung in Kooperation mit dem Zentrum für Qualitätssicherung und -entwicklung der Universität Mainz. Unterstützt wird die Arbeit außerdem von der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik. Die Befragung und Auswertung unterliegen den datenschutzrechtlichen Bestimmungen; die Teilnahme ist anonym und freiwillig.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Angaben zu Ihrem Arbeitsbereich

Um Ihre Antworten einordnen zu können, möchten wir Sie bitten ein paar generelle Angaben zu Ihrem Arbeitsbereich zu machen.

Firma, Standort

MUSTER

Angaben zu Ihrem Arbeitsbereich [Fortsetzung]

Bitte geben Sie an, in welchem Arbeitsbereich Sie **HAUPTSÄCHLICH** arbeiten:
(Bitte maximal 3 Bereiche auswählen)

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Grundlagenforschung von Wirkprinzipien | <input type="checkbox"/> Forschung an Ausgangsstoffen und/oder Wirkstoffen | <input type="checkbox"/> Entwicklung / Optimierung von Wirkstoffen |
| <input type="checkbox"/> Erforschung der Wirksamkeit In-Situ | <input type="checkbox"/> Entwicklung von Arzneiformen | <input type="checkbox"/> Patentrecht |
| <input type="checkbox"/> Toxikologie | <input type="checkbox"/> Erforschung der Wirksamkeit im Tiermodell | <input type="checkbox"/> Entwicklung von Klinikmustern |
| <input type="checkbox"/> Entwicklung von Fertigarzneimitteln | <input type="checkbox"/> Produktion von klinischen Mustern | <input type="checkbox"/> Herstellung von Fertigarzneimitteln |
| <input type="checkbox"/> Qualitätskontrolle | <input type="checkbox"/> Qualitätssicherung | <input type="checkbox"/> Verbesserung von Produktionsprozessen |
| <input type="checkbox"/> Zulassung / Drug Regulatory Affairs | <input type="checkbox"/> Marketing | <input type="checkbox"/> Personalabteilung / Human Resources |
| <input type="checkbox"/> Lieferkettenmanagement / Supply-Chain-Management | <input type="checkbox"/> Portfolio Management | <input type="checkbox"/> Markteintritt / Market Access |
| <input type="checkbox"/> Marktentwicklung / Vermarktungsphase | <input type="checkbox"/> Patentauslaufstrategien | <input type="checkbox"/> Lizenzierung von Arzneimitteln |
| <input type="checkbox"/> Marktrücknahme / Beenden der Vermarktungsphase | <input type="checkbox"/> Abteilungen die nicht erwähnt wurde. Bitte im nachfolgenden Freitext eingeben: | |

Nicht aufgeführte Abteilung bitte hier eingeben:

Zu welcher anderen Abteilung haben Sie Berührungspunkte? Mit welchen Bereichen arbeiten Sie zusammen? In welchem Ausmaß?

Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 = sehr stark bis 5 = gar nicht an, wie stark Sie sich folgenden Abteilungen verbunden fühlen (Manche Personen arbeiten sehr Abteilungsübergreifend, andere gar nicht).

	sehr stark				gar nicht
Grundlagenforschung von Wirkprinzipien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Forschung an Ausgangsstoffen und/oder Wirkstoffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entwicklung / Optimierung von Wirkstoffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erforschung der Wirksamkeit In-Situ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entwicklung von Arzneiformen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patentrecht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxikologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erforschung der Wirksamkeit im Tiermodell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entwicklung von Klinikmustern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entwicklung von Fertigarzneimitteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produktion von klinischen Mustern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herstellung von Fertigarzneimitteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualitätskontrolle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualitätssicherung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verbesserung von Produktionsprozessen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zulassung / Drug Regulatory Affairs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marketing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Umfrage zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln

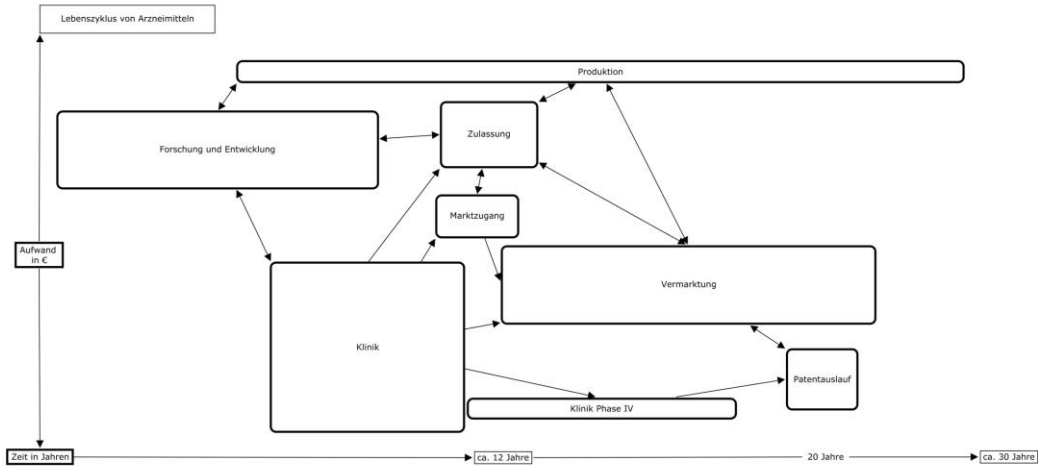
Electric Paper

[Fortsetzung]

Personalabteilung / Human Resources	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lieferkettenmanagement / Supply-Chain-Management	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Portfolio Management	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Markteintritt / Market Access	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marktentwicklung / Vermarktungsphase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patentauslaufstrategien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lizensierung von Arzneimitteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marktrücknahme / Beenden der Vermarktungsphase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Weitere Abteilungen mit denen Sie Berührungspunkte haben bitte hier eingeben:

Der Begriff Life-Cycle-Management betrachtet den Lebenszyklus eines Arzneimittels von der Forschung über Entwicklung, klinische Studien, Zulassung, Produktion, Vermarktung bis zum Patentauslauf und endet bei der Rücknahme des Arzneimittels vom Markt.



Sebastian Trebbien, Universität Mainz

Da verschiedene Unternehmen Initiativen zu diesem Thema unterschiedlich benennen, bitten wir Sie, die folgenden Fragen zu beantworten:

- Wissen Sie von Initiativen in Ihrer Firma zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln?
- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ja, gab es schon | <input type="checkbox"/> Ja, aktuell laufen Projekte | <input type="checkbox"/> Ja, es gibt Pläne dazu |
| <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Nie davon gehört | |

Wenn ja, wie werden bei Ihnen Projekte zum Thema Life-Cycle-Management benannt?

Welche Bereiche des Unternehmens umfassen solche Projekte bei Ihnen?

- | | | |
|---|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Gesamtes Unternehmen | <input type="checkbox"/> Forschung | <input type="checkbox"/> Entwicklung |
| <input type="checkbox"/> Klinik | <input type="checkbox"/> Produktion | <input type="checkbox"/> Zulassung |
| <input type="checkbox"/> Vermarktung | <input type="checkbox"/> Weitere Bereiche (Bitte im folgenden Feld eingeben) | |

F3998U0P3PL0V0

08.10.2013, Seite 3/6

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Umfrage zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln

Electric Paper

[Fortsetzung]

Weitere Bereiche die eingeschlossen werden:

Kennzahlen in Ihrem Betrieb / Ihrer Abteilung

Fast jeder Betrieb (meist sogar einzelne Abteilungen) hat verschiedene Kennzahlen um die eigene Leistung zu messen. Wir interessieren uns für die Zahlen, mit denen Sie Qualität oder Quantität Ihrer Aufgaben und deren Erfüllung festhalten.

(Beispiele: In der Qualitätskontrolle wird die Anzahl der durchgeführten Tests gemessen, im Marketing die Verkaufssteigerungen, in der Produktion die gefertigte Ware)

Welche Jahresziele / Monatsziele hat Ihr Betrieb / Ihre Abteilung?

Wie/Woran wird die Leistung Ihres Betriebes / Ihrer Abteilung gemessen?
Welche Kennzahlen werden in Ihrem Betrieb / Ihrer Abteilung erfasst?

Welche der Kennzahlen haben nach Ihrer Meinung die stärkste Aussagekraft?

Wie werden die Kennzahlen verwendet?

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Darstellung im Betrieb | <input type="checkbox"/> Weiterführende Berechnungen in der Planung (Forecast) | <input type="checkbox"/> Berechnungen im Einkauf |
| <input type="checkbox"/> Planung von Personal | <input type="checkbox"/> Begründung von Anschaffungen | <input type="checkbox"/> Andere Verwendungen (bitte im folgenden Feld eingeben): |

Wie werden die Zahlen außerdem verwendet? Bitte eingeben:

Wie werden diese Kennzahlen erhoben? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Eingabe in Excel | <input type="checkbox"/> SAP | <input type="checkbox"/> MES (Manufacturing Execution System oder Fertigungsmanagementsystem) |
|---|------------------------------|---|

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Andere Software (bitte im folgenden Feld angeben) | <input type="checkbox"/> Gar nicht |
|--|------------------------------------|

Andere Software:

MUSTER

EvaSys

Umfrage zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln

Electric Paper

Kennzahlen in Ihrem Betrieb / Ihrer Abteilung [Fortsetzung]

Gibt es Berechnungsgrundlagen oder Formeln; werden Kennzahlen abgeleitet/berechnet?
(Bitte nach Möglichkeit Formeln angeben)

Entscheidungen

In diesem Abschnitt geht es um den Prozess, wie in Pharmaunternehmen Entscheidungen getroffen werden. Wege zu Entscheidungen werden in Pharmaunternehmen auf verschiedene Arten gefunden. Wir möchten wissen wie Sie aktuell Entscheidungsprozesse, z. B. zu Investitionen oder Strategien, durchlaufen.

Wie gelangen sie zu Entscheidungen in Ihrem Bereich? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Berechnungen | <input type="checkbox"/> Diskussionen | <input type="checkbox"/> Simulationen |
| <input type="checkbox"/> Bauchentscheidungen | <input type="checkbox"/> Externe Berater | <input type="checkbox"/> Teamentcheidung |
| <input type="checkbox"/> andere (bitte im folgenden Feld angeben) | | |

Anderer Weg zur Entscheidung:

Welche Kennzahlen sind für Sie am wichtigsten wenn es darum geht, Entscheidungen zu treffen?

Welche Zahlen / Methoden werden verwendet um:

a.) Zukunftsszenarien zu berechnen?

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Zahlen vergangener Jahre | <input type="checkbox"/> Forecast Zahlen | <input type="checkbox"/> Zahlen von vergleichbaren Produkten |
| <input type="checkbox"/> Eigene aktuelle Zahlen | <input type="checkbox"/> Zahlen aus der Marktforschung | <input type="checkbox"/> andere (bitte im folgenden Feld angeben) |

Andere Daten zur Berechnung von Zukunftsszenarien:

b.) Kapazitätsplanungen zu berechnen?

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Manuelle berechnung | <input type="checkbox"/> Eine Software wird zur Berechnung verwendet (bitte Software im folgenden Feld angeben) | <input type="checkbox"/> Kapazität wird nicht berechnet |
|--|---|---|

andere Wege (bitte im folgenden Feld angeben)

Anderer Wege / Software um Kapazitätsplanungen zu berechnen:

F3998U0P5PL0V0

08.10.2013, Seite 5/8

MUSTER

MUSTER

Entscheidungen [Fortsetzung]

c.) Die Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen zu Organisieren?
(Mehrfachnennung möglich)

- Projektsoftware (z.B. MS Project) SAP Meetings
 andere Software (bitte im folgenden Feld angeben) andere Methoden (bitte im folgenden Feld angeben)

Andere Methode oder Software um die Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen zu organisieren:

Welche anderen Grundlagen gibt es bei Ihnen für Planungs- und Investitionsentscheidungen? Welche Mittel verwenden Sie auf dem Weg zur Entscheidung?

Wo liegen Schwächen in der aktuellen Praxis? Können Sie ein Beispiel nennen?

Zeitraum der Erfassung und Nutzung von Kennzahlen

Oft werden Kennzahlen erfasst aber nicht genutzt oder die Erfassung und Nutzung liegen in unterschiedlichen Zeiträumen. Wir möchten gerne von Ihnen wissen, wie die aktuelle Praxis aussieht.

Wann/ in welchen Zeiträumen werden die Kennzahlen **erfasst**?

	Jahr	Halbjahr	Quartal	Monat	Woche	Tag	Schicht	Stunde
OEE (Gesamtanlageneffektivität, Overall Equipment Effectiveness)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Auftragsvolumen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ressourcen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kapazität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effizienz der Produktion / Auftragserfüllung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weitere Kennzahlen (bitte im folgenden Feld angeben)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Weitere Kennzahlen:

Wann/ in welchen Zeiträumen werden die Kennzahlen zur Prozess-/Produktionssteuerung **verwendet**?

	Jahr	Halbjahr	Quartal	Monat	Woche	Tag	Schicht	Stunde
OEE (Gesamtanlageneffektivität, Overall Equipment Effectiveness)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Auftragsvolumen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MUSTER

Zeitraum der Erfassung und Nutzung von Kennzahlen [Fortsetzung]

- | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Ressourcen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kapazität | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Effizienz der Produktion / Auftragserfüllung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Weitere Kennzahlen (bitte im folgenden Feld angeben) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Weitere Kennzahlen:

Fortsetzung zum Thema Kennzahlen.

Welche der folgenden Zahlen erfassen und/oder nutzen Sie? Und in welchem Zeitraum?

Abteilungskennzahlen in Ihrem Betrieb

- | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Auftragserfüllung | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Jährlich |
| Wird erfasst | <input type="checkbox"/> Monatlich | <input type="checkbox"/> Wöchentlich | <input type="checkbox"/> Täglich |
| Auftragserfüllung | <input type="checkbox"/> Stündlich | <input type="checkbox"/> Permanent | |
| Wird <u>genutzt</u> | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Jährlich |
| | <input type="checkbox"/> Monatlich | <input type="checkbox"/> Wöchentlich | <input type="checkbox"/> Täglich |
| | <input type="checkbox"/> Stündlich | <input type="checkbox"/> Permanent | |

Andere Abteilungskennzahl

Andere Abteilungskennzahl die Sie besonders wichtig finden, bitte eingeben:

- | | | | |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Eingegebene Kennzahl | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Jährlich |
| Wird erfasst: | <input type="checkbox"/> Monatlich | <input type="checkbox"/> Wöchentlich | <input type="checkbox"/> Täglich |
| Eingegebene Kennzahl | <input type="checkbox"/> Stündlich | <input type="checkbox"/> Permanent | |
| Wird <u>genutzt</u> : | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Jährlich |
| | <input type="checkbox"/> Monatlich | <input type="checkbox"/> Wöchentlich | <input type="checkbox"/> Täglich |
| | <input type="checkbox"/> Stündlich | <input type="checkbox"/> Permanent | |

Integration

Wie gut verschiedene Teams im Lebenszyklus von Arzneimitteln Zusammenarbeiten und ob das Ihrer Meinung nach nötig ist, würden wir gerne in diesem kurzen, vorletzten Abschnitt von Ihnen wissen.

- | | |
|---|---|
| | <i>Nicht notwendig</i> <i>Sehr gut</i> <i>Gut</i> <i>Mittel</i> <i>Wenig</i> <i>Findet nicht statt</i> |
| Wie beurteilen Sie generell die Kommunikation verschiedener Abteilungen in Ihrem Unternehmen untereinander? | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| Wie schätzen Sie die Zusammenarbeit mit vor- oder nachgegliederten Abteilungen ein? | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| Wie ist Ihr Überblick zu allen Abteilungen und Tätigkeitsbereichen in Ihrer Firma? | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| Werden Mitarbeiter in Entscheidungsprozesse des Managements einbezogen? | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

MUSTER

MUSTER

EvaSys

Umfrage zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln

Electric Paper

Integration [Fortsetzung]

Sehen Sie Vorteile oder Nachteile für Ihre Firma wenn Sie und Ihre Abteilung früher in Prozesse oder Entwicklungen eingebunden werden? Wenn ja, welche?

Abschlussfragen

Wenn Sie Ihre Abteilung / Firma virtuell betrachten könnten, welche Fragen würden Sie mit einer Simulation beantworten wollen?

Welche Szenarien würden Sie mit einer Simulation vergleichen und über verschiedene Zeiträume gegeneinander testen?

Wären Sie bereit an einer Fallstudie in Ihrem Unternehmen zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln teilzunehmen?

Ja

Nein

Würden Sie ein kurzes Interview zum Thema Life-Cycle-Management von Arzneimitteln führen?

Ja

Nein

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Bitte unten rechts auf ABSENDEN klicken!

Wenn Sie die **Teilnehmerexklusive Auswertung als PDF erhalten möchten**, an der Fallstudie oder dem Interview teilnehmen möchten, **folgen Sie bitte vor dem Absenden diesem Link:**
http://evasysintern.zq.uni-mainz.de/evasys_01/online.php?p=Ergebnis

Diese aufwändige Trennung ist nötig um die anonymisierung der Daten zu gewährleisten. Vielen Dank für Ihr Verständnis.

Kontakt:

Sebastian Trebbien
Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Staudinger Weg 5
55099 Mainz
Tel.: 0177 - 852 86 89
E-mail: trebbien@uni-mainz.de

Danksagung

Schriftliche Erklärung

VERSICHERUNG

für das Gesuch um Zulassung zur Promotion in dem Fachbereich 09

Hiermit versichere ich gemäß § 10 Abs. 3d der Promotionsordnung vom 24.07.2007

a) Ich habe die jetzt als Dissertation vorgelegte Arbeit selbst angefertigt und alle benutzten Hilfsmittel (Literatur, Apparaturen, Material) in der Arbeit angegeben.

b) Ich habe oder hatte die jetzt als Dissertation vorgelegte Arbeit nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht.

c) Ich hatte weder die jetzt als Dissertation vorgelegte Arbeit noch Teile davon bei einer anderen Fakultät bzw. einem anderen Fachbereich als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, 24. April 2016



Sebastian Trebbien

Publikationen

In Teilen wurde Kapitel 3 in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Life-Cycle-Management von Arzneimitteln in der deutschen Pharmaindustrie (Teil 1)

von Trebbien, Sebastian ; Langguth, Peter ; Stieneker, Frank

Die Pharmazeutische Industrie (Pharmind). 2014, Vol. 76 Issue 11, p1708-1713.

Life-Cycle-Management von Arzneimitteln in der deutschen Pharmaindustrie (Teil 2)

von Trebbien, Sebastian ; Langguth, Peter ; Stieneker, Frank

Die Pharmazeutische Industrie (Pharmind). 2014, Vol. 76 Issue 12, p1868-1873.

Außerdem Teile von Kapitel 5 in der Publikation:

Life-Cycle-Management von Arzneimitteln. (German).

von Trebbien, Sebastian ; Langguth, Peter ; Neubert, Reinhard ; Stieneker, Frank

Die Pharmazeutische Industrie (Pharmind). 2012, Vol. 74 Issue 7, p1163-1170.

Inhalte aus Kapitel 5 waren zudem Teil eines wissenschaftlichen Vortrages:

Simulation of an overall lab scale tablet production

6th International Congress on Pharmaceutical Engineering (ICPE), June 2014, Graz, Austria