

Ablaufplanung für die Leitstrukturoptimierung in der Pharmaforschung

Kolisch, R.* Meyer, K.† Mohr, R.‡ Schwindt, C.§
Urmann, M.‡

11. April 2003

Überarbeitete Fassung eingereicht zur Veröffentlichung
in der Zeitschrift für Betriebswirtschaft

Zusammenfassung

Bei der Planung von Forschungsprojekten in Pharmaunternehmen besitzt die Phase der Leitstrukturoptimierung, in der im Rahmen eines iterativen und evolutiven Prozesses die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Substanzen optimiert wird, eine hohe Bedeutung. Im vorliegenden Beitrag wird für diese Phase auf der Grundlage der Konzepte der ressourcenbeschränkten Projektplanung ein modell- und methodengestützter Ansatz für die Ablaufplanung entwickelt, und es wird dessen Umsetzung in ein Softwaresystem dargestellt. Damit lassen sich Manager bei der operativen und strategisch-taktischen Planung sowie den damit verbundenen Entscheidungen unterstützen.

*Lehrstuhl für Technische Dienstleistungen, Technische Universität München

†Institut für Betriebswirtschaftslehre, Technische Universität Darmstadt

‡Drug Innovation and Approval, Aventis Deutschland GmbH

§Institut für Wirtschaftstheorie und Operations Research, Universität Karlsruhe (TH)

1 Einleitung

Unternehmen der Pharmabranche sind zur Wertgenerierung entscheidend auf die Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel angewiesen.¹ Die Erforschung und Entwicklung neuer Medikamente ist durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:²

- Projektorientierung,
- langer Zeitraum (bis zu zehn Jahre) zwischen Forschungsbeginn und Markteinführung,
- Unsicherheit hinsichtlich des Umfangs der zu leistenden Arbeit,
- hohe, im Projektverlauf abnehmende Abbruchwahrscheinlichkeit,³
- hohe Kosten der eingesetzten Ressourcen (Forschungs- und Entwicklungsteams).

Bedingt durch die genannten Eigenschaften ist es naheliegend, Projektmanagement zur Unterstützung der effektiven und effizienten Erforschung und Entwicklung neuer Medikamente einzusetzen.⁴ Dabei stehen jedoch üblicherweise Fragen des allgemeinen Projektmanagements mit den Aspekten Organisation, Führung, Planung und Kontrolle im Vordergrund. Die Ablaufplanung von Projekten (im folgenden als Projektplanung bezeichnet) wird aggregiert und über alle Phasen des Projekts vorgenommen; eine explizite Berücksichtigung der knappen Ressourcen findet nicht oder nur unzureichend statt.⁵ In Anbetracht der hohen Kosten und der damit einhergehenden knappen Verfügbarkeit der in der Pharmaforschung und -entwicklung benötigten Ressourcen ist ein solches Vorgehen jedoch nicht sinnvoll. Im vorliegenden Beitrag wird ein Verfahren zur Ablaufplanung von Forschungsprojekten in der Phase der Leitstrukturoptimierung vorgestellt. Modell und Methode bauen auf Konzepten der Projektplanung unter Berücksichtigung von Kapazitätsrestriktionen (ressourcenbeschränkte Projektplanung) auf.⁶

Der Beitrag ist wie folgt gegliedert. Zunächst wird in Abschnitt 2 das Phasenkonzept der Pharmaforschung und -entwicklung vorgestellt, und es wird auf die Phase der Leitstrukturoptimierung als Gegenstand des Planungsansatzes eingegangen. In den Abschnitten 3 und 4 werden das Entscheidungsmodell und das darauf abgestimmte Lösungsverfahren entwickelt. Abschnitt

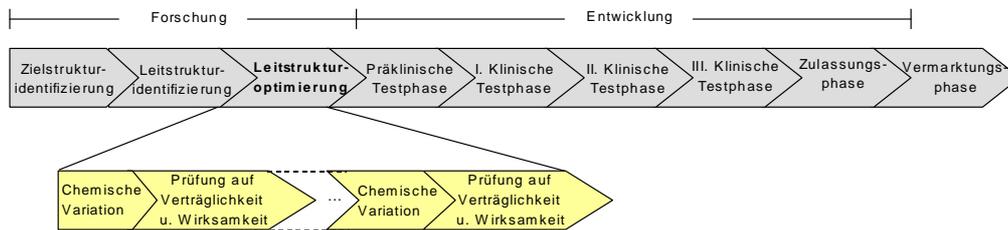


Abbildung 1: Phasenkonzept der Pharmaforschung und -entwicklung

5 behandelt die Umsetzung der Ergebnisse in eine Planungssoftware sowie deren Einsatz in der betrieblichen Praxis. Der Aufsatz schließt mit einer kurzen Zusammenfassung und einem Ausblick auf weitere Forschungsarbeiten.

2 Problemstellung

2.1 Phasenkonzept der Pharmaforschung und -entwicklung

Die Erforschung und Entwicklung eines Arzneimittels bis zur Marktreife folgt dem in Abb. 1 dargestellten Phasenschema.⁷

Die erste Phase umfaßt die **Zielstrukturidentifizierung**. Hier werden biologische Zielstrukturen (z. B. Zellen, Rezeptoren oder Enzyme), die ursächlich am Krankheitsgeschehen beteiligt sind, identifiziert.

In der folgenden Phase, der **Leitstrukturidentifizierung**, werden für eine Zielstruktur chemische Verbindungen auf ihre biologische Wirkung getestet. Um eine Vielzahl solcher synthetisierter Substanzen zu testen, werden Hochdurchsatz-Screening-Anlagen eingesetzt. Damit können in zwei Wochen rund 60.000 Wirkstoffe an einer Zielstruktur getestet werden. Das Ergebnis der Phase der Leitstrukturidentifizierung ist eine im Hinblick auf die Zielstruktur wirksame Substanz (Leitstruktur).

Eine Leitstruktur, die den gewünschten Einfluß auf eine Zielstruktur gezeigt hat, muß in der Regel verbessert werden. Dies ist Aufgabe der Phase der **Leitstrukturoptimierung**, in der es gilt, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Substanz zu erhöhen. Dies geschieht im Rahmen eines iterativen, evolutiven Prozesses, bei dem die Leitstruktur wiederholt chemisch

verändert und anschließend im Hinblick auf Verträglichkeit und Wirksamkeit getestet wird. Der Test erfolgt dabei unter Verwendung von Zellkulturen (in vitro) und virtuellen Testumgebungen wie z. B. Computersimulationen (in silico). Eine Substanz mit optimierter Leitstruktur wird als Kandidat bezeichnet. Mit der Kandidatenfindung enden die Forschungs-, und es beginnen die Entwicklungsphasen.

In der **präklinischen Phase** wird die Kandidatensubstanz am lebenden (Tier-)Organismus (in vivo) getestet. Es wird z. B. untersucht, wie der Körper die Substanz aufnimmt oder ob Organe durch die Substanz beeinflusst werden. Außerdem werden toxikologische Untersuchungen durchgeführt, d. h., es wird geprüft, ob und wann die Substanz giftig wirkt, ob Nachkommen geschädigt werden oder ob das Erbgut verändert wird. Anhand der Forschungsergebnisse werden die eventuelle Wirkung beim Menschen und das Risiko hinsichtlich der Erstanwendung beim Menschen eingeschätzt.

Die **Klinischen Phasen I bis III** umfassen zunehmend umfangreichere klinische Untersuchungen der Substanz an Versuchspersonen. In der **Klinischen Phase I** wird die Verträglichkeit an wenigen, in der Regel maximal hundert, gesunden Probanden getestet. In der **Klinischen Phase II** wird das neue Arzneimittel erstmals am kranken Menschen angewendet. Die teilnehmenden Patienten leiden unter der Krankheit, gegen die das neue Arzneimittel eingesetzt werden soll. Das Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit des Arzneimittels an einer kleinen Patientenzahl (einige hundert) zu untersuchen. Die **Klinische Phase III** dient dazu, die Wirksamkeit des Medikaments statistisch abzusichern und die Sicherheit zu überprüfen. Die Anzahl der Teilnehmer beträgt daher mehrere tausend.

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in der **Zulassungsphase** den Behörden (insbes. der EMEA sowie der FDA)⁸ zur Genehmigung eingereicht. Nach erfolgter Zulassung beginnt die Vermarktung des Medikaments (**Vermarktungsphase**).

Das Ende jeder Phase wird jeweils durch einen eindeutigen Leistungsstand gekennzeichnet. Dabei wird das Ergebnis einer vorangehenden Phase für den Beginn der nachfolgenden Phase benötigt. In Abhängigkeit von dem am Ende einer Phase erzielten Leistungsstand wird entschieden, ob mit dem Beginn der Folgephase das Projekt weitergeführt werden soll oder ob das Projekt aufgrund mangelnder Erfolgsaussichten abgebrochen und nicht weitergeführt werden soll. Beispielsweise erfolgt nach Abschluß der klinischen Phase I eine Nutzen-Risiko-Abwägung, auf deren Grundlage entschieden wird, ob

Phase	Abschlußzeitpunkt	Erfolgswahrscheinlichkeit	
	(Monate)	Je Phase	Gesamt
Zielstrukturidentifizierung	24	0,80	0,80
Leiststrukturidentifizierung	33	0,70	0,56
Leitstrukturoptimierung	48	0,70	0,392
Präklinische Phase	64	0,50	0,196
Klinische Phase I	88	0,25	0,049
Klinische Phase II	99	0,80	0,039
Klinische Phase III	121	0,90	0,035
Zulassung	131	1,00	0,035

Tabelle 1: Erfolgswahrscheinlichkeiten der Pharmaforschung und -entwicklung

ein Übergang in die Phase II sinnvoll ist. Tab. 1 gibt die Dauern und die Erfolgswahrscheinlichkeiten der Phasen an.⁹

2.2 Projektphase Leitstrukturoptimierung

2.2.1 Ziele

Innerhalb der Erforschungs- und Entwicklungsphasen bietet sich für die Anwendung einer ablaufplanerischen Optimierung insbesondere die Phase der Leitstrukturoptimierung an, da zum einen die Forschungsphasen der Ziel- und Leiststrukturidentifizierung durch große Unsicherheit und zum anderen die Entwicklungsphasen durch Mindestzeiten wie bspw. für die gesetzlich vorgeschriebenen klinischen Studien gekennzeichnet sind. Die Ziele der Planung können in operative und strategisch-taktische Ziele unterschieden werden:¹⁰

Auf der operativen Planungsebene ist die Ressourcenausstattung fixiert. Ziel ist es, bei gegebener Ressourcenausstattung die Zeit, die für die Optimierung aller Leitstrukturen benötigt wird (Zykluszeit), zu minimieren. Auf diese Weise wird erreicht, daß bei rollierender Planung die Anzahl der in einem gegebenen Planungszeitraum optimierten Leitstrukturen (näherungsweise) maximiert wird.

Auf der strategisch-taktischen Planungsebene ist über den Umfang der bereitzustellenden Kapazitäten zu entscheiden. Ziel ist es, bei gegebener Forschungsleistung, gemessen am Umfang der optimierten Leitstrukturen, die Kosten für die Bereitstellung der Kapazitäten zu minimieren.¹¹

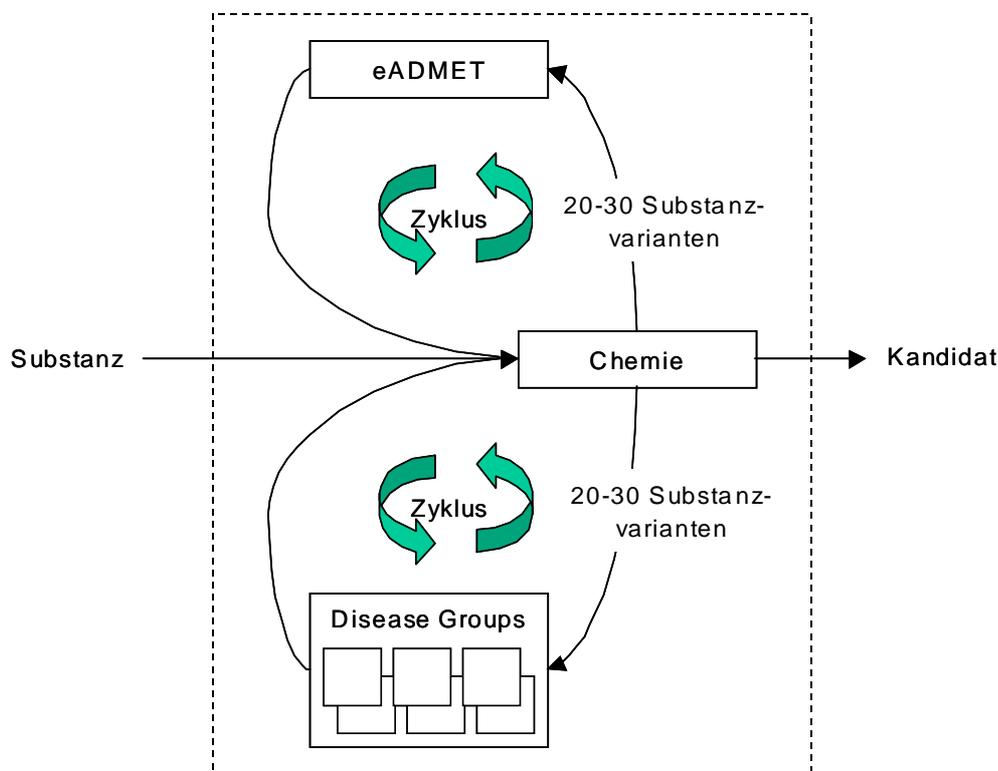


Abbildung 2: Prozeß der Leitstrukturoptimierung

Im folgenden wird ein Planungsansatz bestehend aus Modell, Methode und Softwaresystem vorgestellt, der das Management bei der operativen und strategisch-taktischen Planung für die Leitstrukturoptimierung unterstützt. Hierzu wird zunächst detailliert auf die in der Phase der Leitstrukturoptimierung durchzuführenden Projektaufgaben sowie die dafür zur Verfügung stehenden Ressourcen eingegangen.

2.2.2 Detaillierte Darstellung

Die Leitstrukturoptimierung wird, wie bereits in Abschnitt 2.1 ausgeführt, im Rahmen eines iterativen, evolutiven Prozesses durchgeführt, bei dem die Leitstruktur wiederholt chemisch verändert und anschließend im Hinblick auf Verträglichkeit und Wirksamkeit getestet wird. Der Prozeß kann als zyklische Struktur mit zwei parallelen Zyklen dargestellt werden (vgl. Abb. 2).

Ausgangspunkt des Prozesses ist eine Substanz(-klasse) als Ergebnis der Phase der Leitstrukturidentifizierung. Die Zyklen beginnen jeweils mit der Erstellung von 20 bis 30 Substanzvarianten durch den Bereich Chemie. Anschließend erfolgt der Test der Substanzvarianten auf Verträglichkeit im Bereich „early Administration, Distribution, Metabolism, Kinetics, Toxicology“ (eADMET) sowie auf Wirksamkeit im Bereich „Disease Groups“. In den folgenden Iterationen werden die Testergebnisse verwendet, um, ausgehend von der besten Variante, neue Substanzvarianten zu generieren und zu testen. In einem Projekt werden die beiden Zyklen ca. 15 mal durchlaufen.

Die Bereiche setzen sich aus Laboreinheiten zusammen. Eine Laboreinheit ist ein spezialisiertes und autarkes Forschungsteam, bestehend aus einem diplomierten Chemiker, zwei Chemielaboranten, einem Raum sowie diversen Forschungsgeräten. Während für die Bereiche Chemie und eADMET die Laboreinheiten weitestgehend identisch sind, besitzen die Disease Groups unterschiedlich spezialisierte Laboreinheiten. Die Spezialisierung des Bereichs Disease Groups besteht nach Therapiegebieten in die Abteilungen Cardiovascular (Herz-Kreislaufkrankungen), Metabolic Diseases (Stoffwechselerkrankungen) und Rheumatic Diseases (Rheumatologie- und Autoimmunerkrankungen). Jede dieser drei Abteilungen gliedert sich wiederum in die Unterabteilungen Biochemistry (Biochemie), Molecular Biology (Molekularbiologie) und Pharmacology (Pharmakologie), welche auf der untersten Hierarchieebene in jeweils drei Gruppen mit unterschiedlichen Arbeitsbereichen unterteilt sind. Im Bereichs Disease Groups bestehen somit $3 \cdot 3 \cdot 3 = 27$ Gruppen; für die Optimierung einer Leitstruktur werden drei bis vier verschiedene Gruppen benötigt. Im folgenden bilden wir jede Gruppe des Bereichs Disease Groups sowie die Bereiche Chemie und eADMET jeweils als eine Ressource ab.¹² Tab. 2 gibt alle 29 in der Phase der Leitstrukturoptimierung eingesetzten Ressourcen sowie die je Ressource verfügbare Anzahl der Laboreinheiten wieder.

Bereich	Hauptabteilung	Abteilung	Gruppe	Laboreinh.	Ressource
Chemie				50	1
eADMET				14	2
Desease Groups	Cardiovascular	Biochemistry	1	[4,7]	3
			2	[4,7]	4
			3	[4,7]	5
		Molecularbiology	1	[4,7]	6
			2	[4,7]	7
			3	[4,7]	8
		Pharm acology	1	[4,7]	9
			2	[4,7]	10
			3	[4,7]	11
	Metabolic	Biochemistry	1	[4,7]	12
			2	[4,7]	13
			3	[4,7]	14
		Molecularbiology	1	[4,7]	15
			2	[4,7]	16
			3	[4,7]	17
		Pharm acology	1	[4,7]	18
			2	[4,7]	19
			3	[4,7]	20
	Rheumatic	Biochemistry	1	[4,7]	21
			2	[4,7]	22
			3	[4,7]	23
Molecularbiology		1	[4,7]	24	
		2	[4,7]	25	
		3	[4,7]	26	
Pharm acology		1	[4,7]	27	
		2	[4,7]	28	
		3	[4,7]	29	

Tabelle 2: Ressourcen der Phase Leitstrukturoptimierung

3 Modellierung

3.1 Modellierung als spezielles Projektplanungsproblem

Das Problem der Ablaufplanung für die Leitstrukturoptimierung wird als ein spezielles (ressourcenbeschränktes Mehr-)Projektplanungsproblem modelliert.¹³ Jede der ca. 20 zu optimierenden Leitstrukturen mit den innerhalb der Zyklen durch die verschiedenen Ressourcen zu erbringenden Leistungen wird als ein Projekt, bestehend aus Vorgängen, beschrieben. Die Menge aller betrachteten Forschungsprojekte ist das (Forschungs-)Programm.

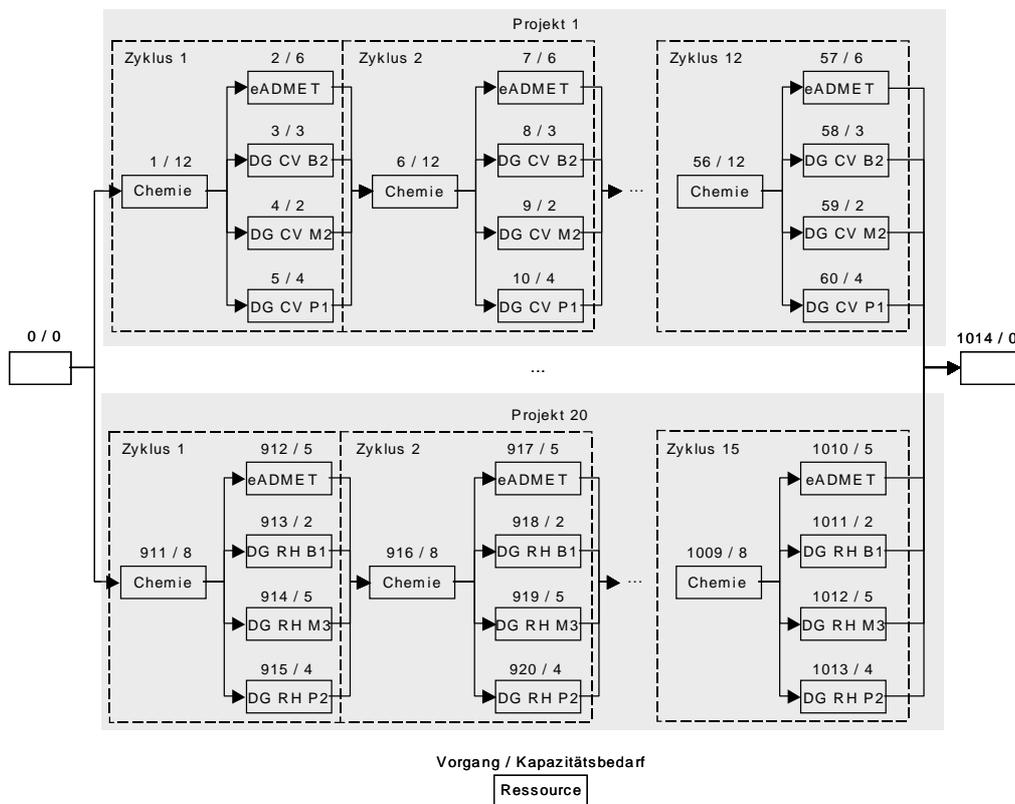


Abbildung 3: Netzplandarstellung des Forschungsprogramms

Zwischen den Vorgängen eines Projekts bestehen Anordnungsbeziehungen in der Form von Normalfolgen; d. h., ein Vorgang kann erst dann begonnen werden, wenn jeder seiner Vorgänger durchgeführt worden ist. Die Reihenfolgebeziehungen der Vorgänge eines Projekts ergeben sich aus der in Abschnitt 2.2 dargestellten zyklischen Struktur. Alle Projekte werden unter Verwendung eines Programmstart- und eines Programmendvorgangs als ein Vorgangs-Knoten-Netzplan dargestellt. Abb. 3 stellt schematisch den Netzplan für das gesamte Forschungsprogramm dar. Jeder Vorgang wird hierbei durch ein Rechteck dargestellt (Knoten des Netzplans). \mathcal{P} bezeichnet die Menge der Pfeile des Netzplans und damit die Menge der Anordnungsbeziehungen zwischen den Vorgängen.

Zwischen den Projekten bestehen Interdependenzen durch den Bedarf an gleichen (Forschungs-)Ressourcen. Jeder Vorgang benötigt zu seiner

Durchführung genau eine der in Tab. 2 angegebenen Ressourcen,¹⁴ und jede der insgesamt 29 unterschiedlichen Ressourcen besitzt eine Kapazität, die der Anzahl der verfügbaren Laboreinheiten entspricht (vgl. Abb. 2). In der Netzplandarstellung der Abb. 3 wird die von Vorgang j benötigte Ressource $r(j)$ innerhalb des Rechtecks angegeben; die von Vorgang j zu seiner Durchführung benötigte Kapazität (der Kapazitätsbedarf) k_j der Ressource $r(j)$ ist in der Notation j / k_j oberhalb des Rechtecks eingetragen. Im Unterschied zum Grundmodell der Projektplanung ist die Verteilung des Kapazitätsbedarfs k_j auf die Bearbeitungsperioden (d.h. die Periodenkapazitätsbedarfe) und damit auch die Dauer des Vorgangs j nicht a priori spezifiziert, sondern Entscheidungsgegenstand.¹⁵ Aufgrund technischer und organisatorischer Bedingungen sind die Periodenkapazitätsbedarfe der Vorgänge jedoch nicht beliebig, sondern unterliegen den folgenden Restriktionen:¹⁶

- a) Der Vorgang darf, nachdem mit seiner Bearbeitung begonnen wurde, nicht unterbrochen werden.
- b) Die Periodenkapazitätsbedarfe von Vorgang j müssen sich während der Bearbeitung zwischen Grenzen $\underline{k}_{r(j)}$ und $\bar{k}_{r(j)}$ bewegen, die von der Ressource $r(j)$ abhängen, auf der Vorgang j bearbeitet wird.
- c) Die Periodenkapazitätsbedarfe dürfen während der Bearbeitung des Vorgang nicht beliebig variieren, sondern müssen während jeweils mindestens $\underline{t}_{r(j)}$ Perioden konstant sein. Eine Ausnahme gilt für das Vorgangsende, das bereits eine Periode nach der letzten Änderung des Periodenkapazitätsbedarfs eintreten kann.¹⁷

Die Bestimmung der Periodenkapazitätsbedarfe für einen Vorgang j unter Berücksichtigung der drei Forderungen a) bis c) soll an einem Beispiel gezeigt werden. Gegeben sei der Vorgang 1 aus Abb. 3 mit einem Kapazitätsbedarf von $k_1 = 12$ Laboreinheitswochen an der Ressource $r(1) = 1$ (Chemie). Für die Ressource seien eine Minstdauer mit konstantem Periodenkapazitätsbedarf von $\underline{t}_1 = 2$ Wochen und Grenzen für die Periodenkapazitätsbedarfe von $\underline{k}_1 = 1$ und $\bar{k}_1 = 3$ gegeben. Abb. 4 zeigt fünf mögliche Bedarfsprofile für den Vorgang.¹⁸ Dabei wird jeweils davon ausgegangen, daß Vorgang j in Periode 1 zum ersten Mal bearbeitet wird.

Der Planungszeitraum beträgt T Perioden, wobei eine Periode einer Woche entspricht. T ist so bemessen, daß das gesamte Forschungsprogramm in jedem Fall in dem so definierten Zeitraum durchgeführt werden kann.¹⁹

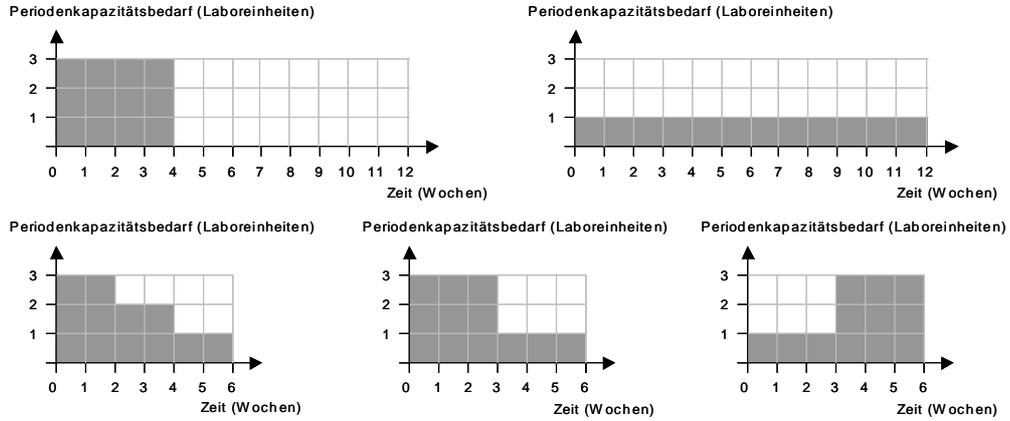


Abbildung 4: Fünf zulässige Bedarfsprofile für den Vorgang 1

3.2 Entscheidungsmodell

Das im Abschnitt 3.1 beschriebene Projektplanungsproblem wird im folgenden in der Form eines gemischt-ganzzahligen Modells präzisiert²⁰ (vgl. dazu auch die in Tabelle 3 zusammengefaßte Notation):²¹

$$\text{Min } Z \tag{1}$$

unter den Randbedingungen

$$Z - (t - 1) \cdot y_{j,t} \geq 0 \quad \begin{array}{l} j = 1, \dots, n \\ t = 1, \dots, T + 1 \end{array} \tag{2}$$

$$\sum_{t=1}^T x_{j,t} = k_j \quad j = 1, \dots, n \tag{3}$$

$$k_i \cdot y_{j,t} - \sum_{\tau=1}^{t-1} x_{i,\tau} \leq 0 \quad \begin{array}{l} (i, j) \in \mathcal{P} \\ t = 1, \dots, T \end{array} \tag{4}$$

$$\sum_{j=1}^n x_{j,t} \leq K_{r,t} \quad \begin{array}{l} r = 1, \dots, R \\ t = 1, \dots, T \end{array} \tag{5}$$

$$k_j \cdot y_{j,t} - \sum_{\tau=1}^{t-1} x_{j,\tau} - k_j \cdot x_{j,t} \leq 0 \quad \begin{array}{l} j = 1, \dots, n \\ t = 1, \dots, T \end{array} \tag{6}$$

$$\sum_{\tau=0}^{\underline{t}_r(j)} y_{j,t-\tau} - \frac{1}{k_j} \cdot \sum_{\tau=1}^t x_{j,\tau} \leq 1 \quad \begin{array}{l} j = 1, \dots, n \\ t = \underline{t}_r(j) + 1, \dots, T \end{array} \quad (7)$$

$$k_j \cdot y_{j,t} - x_{j,t-1} + x_{j,t} \geq 0 \quad \begin{array}{l} j = 1, \dots, n \\ t = 1, \dots, T + 1 \end{array} \quad (8)$$

$$k_j \cdot y_{j,t} + x_{j,t-1} - x_{j,t} \geq 0 \quad \begin{array}{l} j = 1, \dots, n \\ t = 1, \dots, T + 1 \end{array} \quad (9)$$

$$x_{j,0} = x_{j,T+1} = 0 \quad j = 1, \dots, n \quad (10)$$

$$x_{j,t} \in \{0\} \cup [\underline{k}_r(j), \bar{k}_r(j)] \quad \begin{array}{l} j = 1, \dots, n \\ t = 1, \dots, T \end{array} \quad (11)$$

$$y_{j,t} \in \{0, 1\} \quad \begin{array}{l} j = 1, \dots, n \\ t = 1, \dots, T + 1 \end{array} \quad (12)$$

$$Z \geq 0 \quad (13)$$

Parameter

$K_{r,t}$	Kapazität der Ressource r in Periode t
k_j	Kapazitätsbedarf von Vorgang j an der Ressource $r(j)$
$[\underline{k}_r, \bar{k}_r]$	Grenzen für die zulässigen Periodenkapazitätsbedarfe
n	Anzahl der Vorgänge (ohne Programmstart und -endvorgang)
\mathcal{P}	Menge der Anordnungsbeziehungen (Pfeile im Netzwerk)
R	Anzahl der Ressourcen
$r(j)$	Zur Bearbeitung von Vorgang j benötigte Ressource
T	Planungszeitraum
\underline{t}_r	Minstdauer mit konstanten Periodenkapazitätsbedarfen bei der Bearbeitung eines Vorgangs durch Ressource r

Entscheidungsvariablen

$x_{j,t}$	Periodenkapazitätsbedarf von Vorgang j in Periode t
$y_{j,t}$	= 1, falls sich der Periodenkapazitätsbedarf von Vorgang j von Periode $t - 1$ auf Periode t ändert, = 0, sonst
Z	Zeitpunkt, zu dem das Programm fertiggestellt wird

Tabelle 3: Parameter und Variablen des Entscheidungsmodells

Die Zielfunktion (1) entspricht dem Zeitpunkt, zu dem alle Projekte fer-

tiggestellt sind und damit der Zykluszeit für die Leitstrukturoptimierung.

Nebenbedingung (2) gewährleistet, daß sich nach Ablauf der Zykluszeit kein Vorgang mehr in Ausführung befindet. Zur Einhaltung der Nebenbedingung muß Z jedesmal, wenn sich der Periodenkapazitätsbedarf eines Vorgangs von Periode $t - 1$ zu Periode t ändert, mindestens dem Wert $t - 1$ entsprechen. Da die Zykluszeit zu minimieren ist, ist Z in jeder optimalen Lösung gleich der spätesten Bedarfsperiode aller Vorgänge.

Die Nebenbedingungen (3) bis (5) entsprechen denen des Grundmodells der Projektplanung:

Die Nebenbedingung (3) stellt für jeden Vorgang j sicher, daß er durchgeführt wird. Für die vorliegende Problemstellung bedeutet dies, daß die Summe der im Planungszeitraum anfallenden Periodenkapazitätsbedarfe dem Kapazitätsbedarf des Vorgangs entspricht.

Die Anordnungsbeziehungen zwischen den Vorgängen werden durch die Nebenbedingung (4) abgebildet. Für zwei Vorgänge i und j mit Anordnungsbeziehung $(i, j) \in \mathcal{P}$ gilt, daß der erste Bedarfssprung von Vorgang j erst in der Periode t erfolgen darf, die auf die Periode $t-1$ folgt, in der die Summe der Periodenkapazitätsbedarfe des Vorgangs i dessen Gesamtbedarf entsprechen, d. h., $\sum_{\tau=1}^{t-1} x_{i,\tau} = k_i$ gilt.

Nebenbedingung (5) beschränkt für jede Ressource r die Summe der in den einzelnen Perioden anfallenden Periodenkapazitätsbedarfe auf die verfügbare Kapazität.

Die Nebenbedingungen (6) und (7) formulieren die erste und dritte der oben aufgestellten drei Forderungen a) bis c) im Hinblick auf die Bestimmung der Bedarfsprofile von Vorgängen:

Nebenbedingung (6) stellt sicher, daß die Bearbeitung von Vorgang j nicht durch Perioden ohne Bedarf unterbrochen wird: Wenn für Vorgang j in Periode t ein Kapazitätssprung (von Periode $t - 1$ auf Periode t) erfolgt und damit $y_{j,t} = 1$ gilt und der bis zur Periode $t - 1$ kumulierte Bedarf von Vorgang j noch nicht dessen Kapazitätsbedarf entspricht, also $\sum_{\tau=1}^{t-1} x_{j,\tau} < k_j$ gilt, dann muß, damit Randbedingung (4) erfüllt ist, in der Periode t ebenfalls ein Bedarf anfallen, also $x_{j,t} > 0$ sein.

Die Einhaltung der Restriktion von mindestens $\underline{t}_{r(j)}$ Perioden mit konstantem Bedarf für Vorgang j wird durch Nebenbedingung (7) gewährleistet: Der erste Term auf der linken Seite entspricht für jedes Zeitfenster $[t - \underline{t}_{r(j)}, t]$ mit $t = \underline{t}_{r(j)} + 1, \dots, T$ der Anzahl der Bedarfssprünge für Vorgang j . Die

Ungleichung besagt, daß jeweils maximal ein Bedarfssprung erfolgen darf. Eine Ausnahme gilt für den Fall, daß Vorgang j bis t fertiggestellt worden ist. In diesem Fall werden durch den zweiten Term auf der linken Seite zwei Kapazitätssprünge zugelassen.

Die Nebenbedingungen (8) und (9) koppeln für jeden Vorgang j und jede Periode t die Sprungvariable $y_{j,t}$ mit der Bedarfsvariable $x_{j,t}$: Falls der Bedarf in der Vorperiode $t-1$ höher ist als in der aktuellen Periode t , muß die binäre Sprungvariable $y_{j,t}$ den Wert 1 erhalten, damit die Nebenbedingung (8) erfüllt ist. Für den Fall eines Anstiegs des Periodenkapazitätsbedarfs, d. h., $x_{j,t} > x_{j,t-1}$, wird die Binärvariable $y_{j,t}$ durch Nebenbedingung (9) auf den Wert 1 gesetzt.

In den Nebenbedingungen (10) bis (13) werden die Wertebereiche der Variablen definiert. Bei der Variablen $x_{j,t}$ handelt es sich um eine semikontinuierliche Variable, die entweder den Wert 0 annimmt oder zwischen den Grenzen $\underline{k}_{r(j)}$ und $\bar{k}_{r(j)}$ liegt.

(1) bis (13) ist ein gemischt-ganzzahliges Modell, das mit Standardsoftware wie z. B. CPLEX oder XPRESS-MP für kleine Probleme optimal gelöst werden kann. Allerdings gehört die Problemstellung als Erweiterung des Grundmodells der Projektplanung zur Klasse der \mathcal{NP} -schweren Optimierungsprobleme, für die der Lösungsaufwand exponentiell mit der Problemgröße ansteigt.²² Für Probleme mit einer Größenordnung von ca. 1.000 Vorgängen und 70 Perioden ist daher weder eine optimale Lösung mit Standardsoftware noch mit speziellen Branch-and-Bound-Verfahren möglich.²³ Im folgenden soll deshalb ein heuristisches Lösungsverfahren vorgestellt werden.

4 Heuristisches Lösungsverfahren

4.1 Auswahl eines Lösungsverfahrens

Die Heuristiken für das Grundmodell der Projektplanung können in Prioritätsregelverfahren, Metaheuristiken und Sonstige Verfahren unterschieden werden.²⁴ Abb. 5 gibt eine Übersicht der verfügbaren Heuristiken. Bei der Auswahl eines Verfahrenstyps für die vorliegende Problemstellung waren die Kriterien Robustheit, Lösungsgüte, Laufzeit und Einfachheit der Codierung relevant. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wurde ein Prioritätsregel-

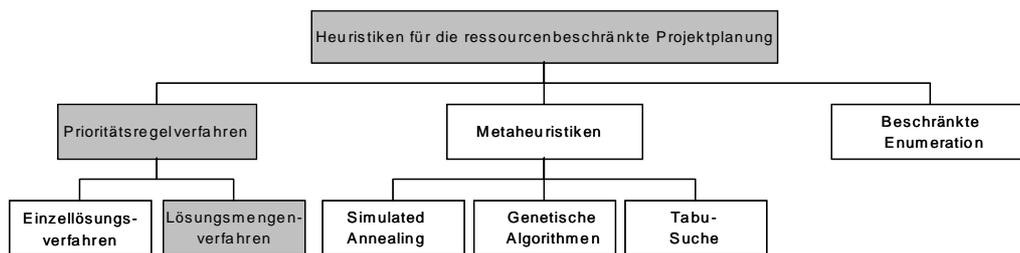


Abbildung 5: Für das Grundmodell der Projektplanung verfügbare Heuristiken

verfahren zur Generierung von Lösungsmengen (vgl. den in Abb. 5 unterlegten Bereich) ausgewählt.

4.2 Darstellung des Lösungsverfahrens

Das Grundprinzip des Prioritätsregelverfahrens ist die iterative Bildung von Auswahlmengen einplanbarer Vorgänge und die Auswahl und Einplanung eines Vorgangs unter Berücksichtigung der definierten Randbedingungen. Der Unterschied zwischen Einzellösungs- und Lösungsmengenverfahren besteht darin, daß ein Einzellösungsverfahren abbricht, sobald *ein* zulässiger Plan generiert wurde. Dagegen erzeugen Lösungsmengenverfahren eine a priori explizit oder (über die Rechenzeit) implizit definierte Anzahl zulässiger Pläne, aus denen der Plan mit dem besten Zielfunktionswert ausgewählt wird.

Beide Verfahren benötigen zwei Komponenten:²⁵ Die erste Komponente, das Einplanungsschema, ist eine Vorschrift, die die Menge der einplanbaren Vorgänge bestimmt. Die zweite Komponente, die Prioritätsregel, ist eine Vorschrift, die die Auswahl eines Vorgangs aus der einplanbaren Menge spezifiziert. Durch wiederholtes Bilden der Menge der einplanbaren Vorgänge sowie Auswahl und Einplanung jeweils eines Vorgangs wird schrittweise ein zulässiger Ablaufplan erzeugt. Im folgenden sollen beide Komponenten beschrieben werden.²⁶

4.2.1 Einplanungsschema

Es gibt zwei unterschiedliche Einplanungsschemata: Das serielle oder vorgangsbezogene sowie das parallele oder zeitpunktbezogene Einplanungsschema. Im seriellen Schema ist ein Vorgang j dann einplanbar, wenn jeder

Vorgänger i von j (d.h., $(i, j) \in \mathcal{P}$) bereits eingeplant worden ist. Dagegen ist im parallelen Schema ein Vorgang j (erst dann) einplanbar, wenn jeder Vorgänger i von j bereits eingeplant worden ist *und* Vorgang j unter Berücksichtigung der Randbedingungen (3) und (5) bis (9) in der aktuellen Einplanungsperiode t begonnen werden kann.

Unabhängig von der verwendeten Prioritätsregel erwies sich für das betrachtete Problem keines der beiden Generierungsschemata als dominant. Zwar konnte in der Mehrzahl der Fälle mit dem parallelen Schema in signifikant kürzerer Rechenzeit eine nicht weiter verbesserbare Lösung erzielt werden, jedoch war das serielle Schema bei einigen Probleminstanzen in der Lage, eine bessere Lösung als das parallele Schema zu erreichen.²⁷ Deshalb wurden beide Schemata berücksichtigt, und es wurde die Auswahl des Generierungsschemas dem Planer überlassen.

4.2.2 Prioritätsregeln

In der Literatur ist eine Vielzahl von Prioritätsregeln für das Grundmodell der Projektplanung experimentell getestet worden.²⁸ Für zeitorientierte reguläre Ziele wie die in der Zielfunktion (1) berücksichtigte Minimierung der Zykluszeit wurden die besten Ergebnisse mit zeitbasierten Prioritätsregeln wie bspw. der minimalen Pufferzeit (MSLK) oder der minimalen spätesten Fertigstellungszeit (LFT) erzielt.²⁹ Die Mehrzahl der zeitbasierten Prioritätsregeln können jedoch zur Lösung des Entscheidungsmodells (1) bis (13) nicht angewendet werden, da die zur Berechnung der Prioritätswerte benötigten Vorgangsdauern nicht a priori bekannt sind.

Aufgrund der Tatsache, daß es sich bei der betrachteten Problemstellung um ein Problem der Multiprojektplanung handelt, kommen neben den (verbleibenden) zeitbasierten Prioritätsregeln solche Regeln, die in der Literatur explizit zur Lösung von Multiprojektplanungsproblemen vorgeschlagen wurden, in Betracht.³⁰

Als Ergebnis einer experimentellen Untersuchung von den oben genannten Klassen von Prioritätsregeln sowie von neu entwickelten Prioritätsregeln ergab sich für das serielle Einplanungsschema als Auswahlregel eine Linearkombination der Prioritätsregeln MINS (most iterations not selected) und der Prioritätsregel MTC (maximum times critical). Der Prioritätswert v_j von Vorgang j wird folgendermaßen berechnet:

$$v_j = 0,5 \cdot \text{MINS}_j + 0,5 \cdot \text{MTC}_j \quad (14)$$

MINS_j entspricht der Anzahl der Iterationen, in denen Vorgang j einplanbar gewesen ist, aber nicht ausgewählt und eingeplant wurde. MTC_j ist die Anzahl der bisher generierten Lösungen, in denen der Fertigstellungszeitpunkt des Projekts, zu dem Vorgang j gehört, der Zykluszeit entsprochen hat.

Für das parallele Einplanungsschema wurden die besten Ergebnisse mit der Regel MTC erzielt:

$$v_j = \text{MTC}_j \quad (15)$$

Um für ein Lösungsmengenverfahren bei mehreren Planungsläufen verschiedene Lösungen erzeugen zu können, ist es notwendig, den für die Vorgangsauswahl verwendeten Prioritätswert v_j nicht deterministisch, sondern stochastisch anzuwenden. Daher wird ein Vorgang anhand des stochastisch modifizierten Werts

$$\tilde{v}_j = (1 + \epsilon) \cdot v_j \quad (16)$$

statt auf der Basis von v_j ausgewählt. ϵ ist eine gleichverteilte Zufallsgröße, die in jeder Iteration aus dem Intervall $[\underline{\epsilon}, \bar{\epsilon}]$ gezogen wird. Durch die Bestimmung der Breite $\bar{\epsilon} - \underline{\epsilon}$ des Intervalls wird das Ausmaß der Zufälligkeit bei der Vorgangsauswahl bestimmt. Je größer die Intervallbreite in Relation zum Prioritätswert v_j ist, umso stärker ist die Zufallskomponente der Vorgangsauswahl. Im Extremfall findet die Prioritätsregel keine Berücksichtigung, und die Vorgangsauswahl erfolgt rein zufällig.³¹

4.2.3 Vorgangseinplanung

Ein ausgewählter Vorgang j^* wird zum frühesten Zeitpunkt, der in Bezug auf die Reihenfolge- und die Kapazitätsrestriktionen zulässig ist, eingeplant.³² Die Bestimmung des Bedarfsprofils \vec{x}_{j^*} geschieht anschließend unter Beachtung der Randbedingungen (3), (6), (7) und (11) so, daß der Fertigstellungszeitpunkt von Vorgang j^* minimiert wird. Abb. 6 zeigt beispielhaft, wie ein Vorgang j^* mit einem Kapazitätsbedarf von $k_{j^*} = 6$ in Periode 2 begonnen und mit einem Bedarfsprofil von $\vec{x}_{j^*} = (1, 1, 2, 2)$ eingeplant wird, so daß er in Periode 5 beendet wird.

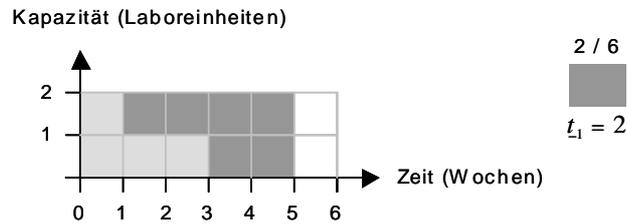


Abbildung 6: Beispiel zur Bestimmung des Bedarfsprofils für einen Vorgang

5 Implementierung

Das dargestellte Planungsverfahren wurde in ein Softwaresystem umgesetzt, das mittlerweile für die Planung der Forschungsprojekte in der Phase der Leitstrukturoptimierung verwendet wird. Das System unterstützt das Management bei der Erreichung der in Abschnitt 2.2.1 aufgeführten Ziele. Im folgenden sollen Details der Implementierung und hier insbesondere die graphische Oberfläche als Schnittstelle zwischen Software und Planer vorgestellt werden.

5.1 Dateneingabe

Eine wesentliche Anforderung bei der Entwicklung der Software war, unter der Vorgabe einer manuellen Dateneingabe den Aufwand für die Datenpflege gering zu halten. Für die Definition eines Projektes werden bei Annahme von 15 Iterationen von jeweils zwei Zyklen pro Projekt, fünf Vorgängen je Iteration und zwei Daten je Vorgang (benötigte Ressource $r(j)$, Kapazitätsbedarf k_j) 150 Daten benötigt. Bei 20 Projekten müßten somit 3.000 Daten für die Projekte zuzüglich 145 Daten für die 29 unterschiedlichen Ressourcen (jeweils Ressourcennummer r , Kapazität K_r ,³³ Mindestbearbeitungsdauer mit konstantem Periodenkapazitätsbedarf t_r , minimaler und maximaler Periodenkapazitätsbedarf \underline{k}_r und \bar{k}_r) eingegeben werden. Aufgrund der zyklischen Struktur der Projekte konnte der Umfang der Daten jedoch drastisch reduziert werden. Bspw. läßt sich das Projekt 1 in Abb. 3 durch die folgenden 6 Daten vollständig beschreiben: 12 Iterationen, Kapazitätsbedarf Chemie = 12 Laboreinheitswochen, Kapazitätsbedarf eADMET = 6 Laboreinheitswochen, Kapazitätsbedarf Disease Groups Cardiovascular Biochemistry Gruppe 2 = 3 Laboreinheitswochen, Kapazitätsbedarf Disease Groups Cardiovascular

Molecularbiology Gruppe 2 = 4 Laboreinheitswochen und Kapazitätsbedarf Cardiovascular Pharmacology Gruppe 1 = 4 Laboreinheitswochen. Abb. 7 gibt die Oberfläche für die Dateneingabe für ein Projekt wieder. In der Abbildung ist auch der Reiter „Laboreinheiten insgesamt“ sichtbar, dessen Auswahl die Eingabemaske für die Daten der Ressourcen aktiviert.

The screenshot shows a software interface for project data entry. The main window is titled "Projekte" and "Laboreinheiten insgesamt". On the left, there is a list of projects, with "00123 Bile Acid Reabsorbti" selected. Below the list are checkboxes for "Projekt besonders wichtig" and "Startverzögerung 0 Wochen". At the bottom left are buttons for "Einfügen", "Umbenennen", and "Löschen". The main area contains several input fields and a table. The "eADMET" section has "Labor-einheiten" set to 10 and "Blocklänge" set to 1. The "Chemie" section has "Labor-einheiten" set to 8 and "Blocklänge" set to 1. The "DG CV" section is a table with columns "AB 1", "AB 2", and "AB 3" and rows "Bio. Chemistry", "Molecular Biology", and "Pharma cology". The values in the table are: Bio. Chemistry (4, 0, 0), Molecular Biology (0, 0, 0), and Pharma cology (4, 0, 0). At the bottom are buttons for "Abbrechen", "Speichern unter ...", and "Speichern".

Abbildung 7: Oberfläche zur Dateneingabe

Sind die Daten einmal eingegeben, so ist deren Aktualisierung nur dann durchzuführen, wenn ein neues Forschungsprojekt in die Liste der einplanbaren Projekte aufgenommen wird. Dies ist alle zwei Wochen der Fall.³⁴

5.2 Durchführung eines Planungslaufs

Nach erfolgter Dateneingabe sind vom Planer in der in Abb. 8 dargestellten Maske die Parameter für die Durchführung eines Planungslaufs zu bestimmen. Dabei kann das Generierungsschema, die Stärke der Zufallkomponente

sowie die Anzahl der Planungsläufe und damit die Anzahl der erzeugten Lösungen, aus denen anschließend die beste Lösung ausgewählt wird, festgelegt werden. Die Dauer eines Planungslaufs beträgt für Probleme der dargestellten Größenordnung von ca. 1.000 Vorgängen weniger als eine Sekunde.

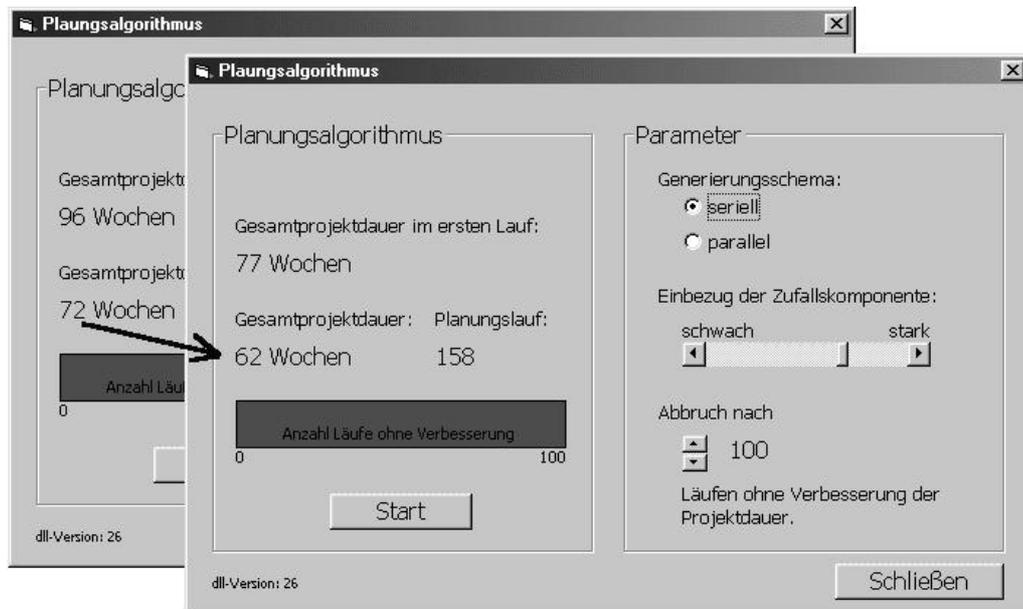


Abbildung 8: Maske zur Eingabe der Parameter des Planungslaufs

5.3 Darstellung der Planungsergebnisse

Im folgenden soll zunächst auf die Darstellung der für die Erreichung operativer Ziele relevanten Planungsergebnisse und anschließend auf die Darstellung der für die Erreichung strategisch-taktischer Ziele relevanten Planungsergebnisse eingegangen werden.

5.3.1 Darstellung der zur Erreichung operativer Ziele relevanten Planungsergebnisse

In Abb. 9 ist der Ablaufplan für das Forschungsprogramm in Form eines Gantt-Diagramms dargestellt. In den Spalten sind die Wochenperioden abgetragen. Die Zeilen entsprechen allen in der Planung berücksichtigten Pro-

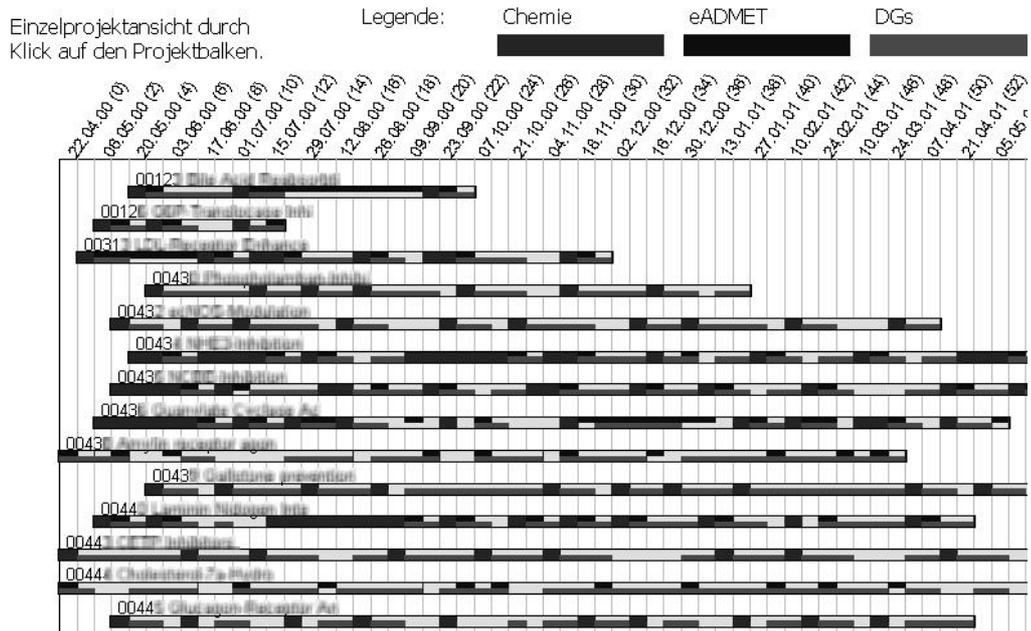


Abbildung 9: Ablaufplan für das Forschungsprogramm

jekten, in diesem Falle 21 Projekten. Für jedes Projekt werden der Projektstart, das Projektende und die in den einzelnen Kalenderwochen zugewiesenen Ressourcen auf der Bereichsebene (Chemie, eADMET und Disease Groups) dargestellt. Im Beispiel bestimmen das (von oben gezählte) 9., 11. und 16. Projekt die Zykluszeit von insgesamt 30 Wochen.

Um den Ablaufplan eines Projekts im Detail anzuzeigen, kann eine projektbezogene Darstellung gewählt werden. Abb. 10 gibt die entsprechende Darstellung wieder. In der Detaildarstellung ist die belegte Ressource sowie das Bedarfsprofil \vec{x}_j dargestellt.

5.3.2 Darstellung der zur Erreichung strategisch-taktischer Ziele relevanten Planungsergebnisse

Für die strategisch-taktische Betrachtung besteht die Möglichkeit, für jede Ressource r die sich aufgrund des aktuellen Plans ergebende Auslastung zu berechnen und anzuzeigen. Die Auslastung A_r der Ressource r ergibt sich zu

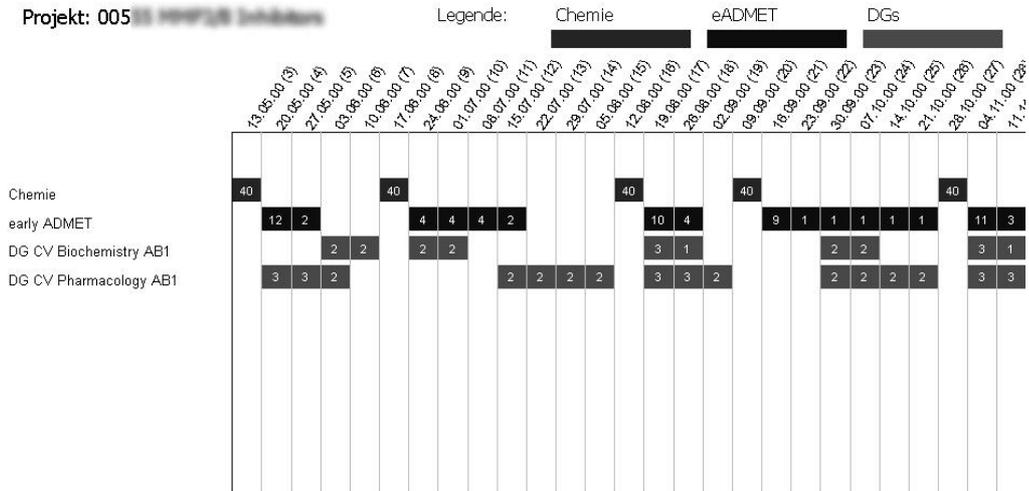


Abbildung 10: Ablaufplan für ein Projekt

$$A_r = \frac{\sum_{\substack{j=1, \dots, n: \\ r(j)=r}} k_j}{\sum_{t=1}^Z K_{r,t}} \quad (17)$$

Abb. 11 gibt die Darstellung der Ressourcenauslastung wieder. Aus strategisch-taktischer Sicht stellt sich die Frage, wie die Kapazität der Ressourcen dimensioniert werden soll. Die Kosten einer Laboreinheit pro Jahr betragen ca. ein halbe Million Euro. Zur Minimierung der Forschungsaufwendungen sind deshalb die Kapazitäten so zu dimensionieren, daß bei gegebener Leistungserbringung die (Kosten der) dafür eingesetzten Kapazitäten minimiert werden. Dies ist gleichbedeutend mit dem Abbau von Kapazitäten von langfristig unterausgelasteten Ressourcen.

Aus operativer Sicht kann die kurzfristige Erhöhung von Kapazitäten hoch ausgelasteter Ressourcen oder – falls dies aufgrund der Qualifikation möglich ist – die Umschichtung von Kapazitäten von unterausgelasteten hin zu hoch ausgelasteten Ressourcen erwogen werden, um dadurch die Zykluszeit zu reduzieren.

Zur Beurteilung aller Maßnahmen kann die vorgestellte Software eingesetzt werden, um eine Was-Wenn-Analyse durchzuführen, indem eine Ablaufplanung des Forschungsprogramms mit geänderten Kapazitäten durchgeführt und die Veränderung des Zielfunktionswerts evaluiert wird.

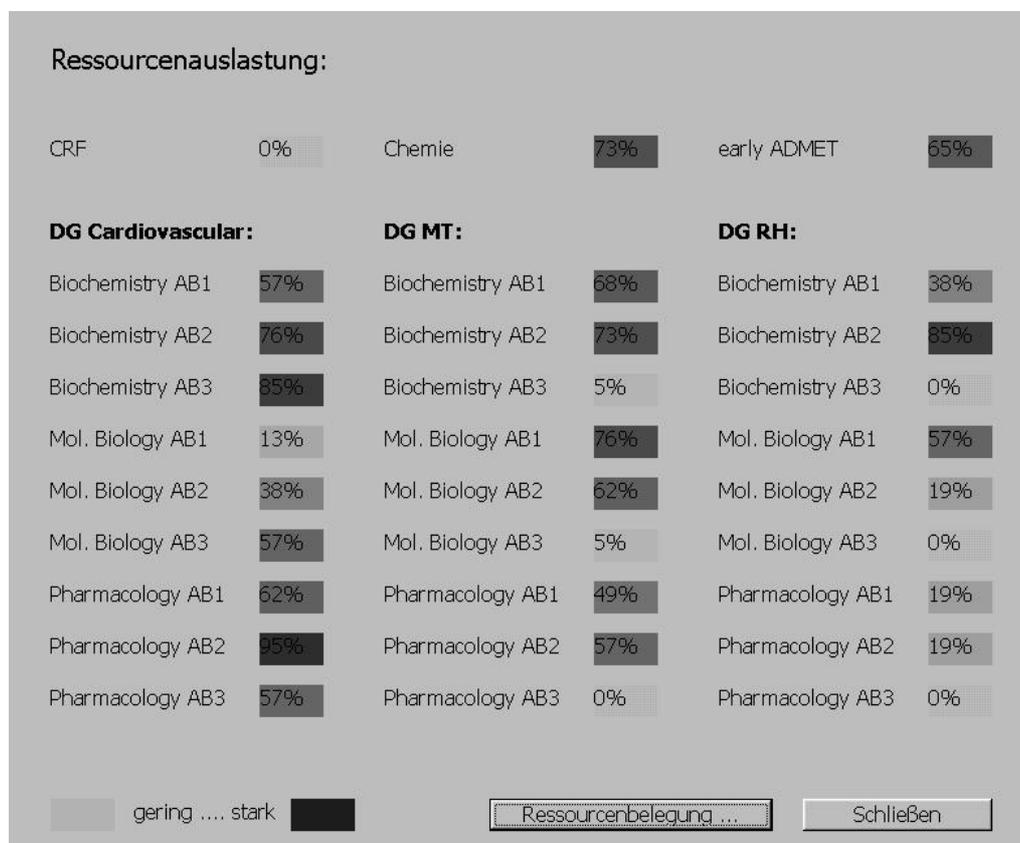


Abbildung 11: Ansicht der Ressourcenauslastung

5.4 Unterstützung von Projektabbruchentscheidungen

Obwohl Projektabbruchentscheidungen in der Regel nur nach Beendigung der in Abschnitt 2.1 dargestellten Phasen getroffen werden, besteht auch die Möglichkeit, vor Abschluß der Phase der Leitstrukturoptimierung über den Abbruch eines Forschungsprojekts zu entscheiden.³⁵ Eine solche Entscheidung muß die Erfolgsaussichten bei Weiterführung des Projekts gegen die Opportunitätskosten, die eine Fortführung des Projekts verursacht, abwägen. Die Opportunitätskosten ergeben sich daraus, daß die Weiterführung des betrachteten Forschungsprojekts durch dessen Kapazitätsinanspruchnahme andere Projekte verzögert. Die Opportunitätskosten können anhand der

Veränderung der Zykluszeit abgeschätzt werden. Abb. 8 zeigt, wie durch die Entscheidung des Abbruchs von Projekt 457 die Zykluszeit von 72 auf 62 Wochen reduziert werden kann, während die Aufgabe des Projekts 454 zu keiner Verringerung der Zykluszeit führt.

5.5 Berücksichtigung von Unsicherheit

Projekte im allgemeinen und Forschungsprojekte im besonderen sind stark risikobehaftet. Bei den Forschungsprojekten in der Phase der Leitstruktur-optimierung ist vor allem die Anzahl der Zyklen eine unsichere Größe. Um die Auswirkung von Iterationszahländerungen auf die Zykluszeit bestimmen zu können, kann eine Sensitivitätsanalyse für unterschiedliche Iterationszahlen der einzelnen Projekte erfolgen. Dadurch ist es möglich, die Sensitivität der Zykluszeit in Abhängigkeit der Iterationszahl einzelner Projekte zu messen. So zeigt sich für das angeführte Beispiel, daß die Verlängerung des Projekts 555 um eine Iteration zu keiner Änderung der Zykluszeit führt.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im vorliegenden Beitrag wurde das Ablaufplanungsproblem von Pharmaforschungsprojekten für die Phase der Leitstrukturoptimierung dargestellt. Auf der Grundlage der Konzepte der ressourcenbeschränkten Projektplanung konnte ein Planungsansatz bestehend aus Modell, Methode und Software entwickelt werden, der in einem großen Pharmaunternehmen eingesetzt wird. Hervorzuheben ist, daß der Ansatz auf Modellen und Methoden der (operativen) Projektplanung fußt, darüber hinaus jedoch für strategisch-taktische Planungen verwendet werden kann, indem Kapazitätsauslastungen ermittelt und Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Gerade für die Unterstützung der strategisch-taktischen Planung wird das Verfahren mit Erfolg eingesetzt. Bisher nicht berücksichtigte Aspekte wie z. B. eine rollierende Planung, die Integration unterschiedlicher Projektwerte, der Einsatz weiterer heuristischer Lösungsverfahren sowie eine explizite aggregierte Planung sind Gegenstand weiterführender Forschungsarbeiten.

Anmerkungen

1. In dem in dieser Studie betrachteten Unternehmen besteht die Vorgabe, je Jahr zwei neue Medikamente auf den Markt zu bringen. Angaben in der Literatur über die je Jahr am Markt zu plazierenden Medikamente finden sich u.a. in Andersen Consulting [2] sowie Roth [26].
2. Vgl. Völker [31].
3. Vgl. hierzu auch Anmerkung 50 in Heidenberger et al. [11].
4. Vgl. allgemein zur Projektplanung im Bereich der Forschung und Entwicklung Brockhoff [4] S. 373 ff. und Specht und Beckmann [27] S. 469 ff. sowie speziell zum Projektmanagement für die Forschung und Entwicklung in Pharmaunternehmen Mak et al. [21, 22] und Völker [31].
5. Vgl. Mak et al. [21, 22] und Völker [31].
6. Zur ressourcenbeschränkten Projektplanung vgl. bspw. Brucker et al. [5] und Drexl et al. [9] sowie die dort angegebene Literatur.
7. Vgl. bspw. Jenny [12], Viswanadham und Narahari [30] sowie Völker [31].
8. EMEA ist die Abkürzung der europäischen Zulassungsbehörde „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“, und FDA ist die Abkürzung der US-amerikanischen Zulassungsbehörde „Food and Drug Administration“.
9. Die Daten stammen von einem Referenzunternehmen der Pharmabranche. Weitere, teilweise differierende Daten finden sich in Koch [14], Stemmann et al. [29] und Völker [31].
10. Völker nennt die folgenden Aufgaben und Ziele bei der (phasenübergreifenden) Planung von Pharmaforschungs- und -entwicklungsprojekten: Auf der strategischen Ebene sind die Geschäftsfelder mit dem Ziel der (größtmöglichen) Wertsteigerung des Unternehmens zu bestimmen. Auf der taktischen Ebene ist über die Budgetierung der F&E-Bereiche sowie die Auswahl der Projekte zu entscheiden. Auf der operativen Ebene ist die Ablaufplanung der Projekte durchzuführen.
11. Das Planungsproblem auf der strategisch-taktischen Ebene kann mithin als das zur operativen Planung duale Problem angesehen werden (vgl. Möhring [23]).

12. Dabei handelt es sich in der Klassifikation der ressourcenbeschränkten Projektplanung (siehe hierzu bspw. Brucker et al. [5] sowie Drexl et al. [9]) um eine „erneuerbare“ Ressource, deren Kapazität je Periode erneut verfügbar ist.
13. Zur Modellierung allgemeiner Projektplanungsprobleme vgl. Domschke und Drexl [8] S. 87 ff.
14. In Abb. 3 benötigt bspw. der Vorgang 1 des ersten Projekts die Ressource Chemie, während der Vorgang 3 des ersten Projekts die Ressource DG CV B2 benötigt. Die Bezeichnung steht für den Bereich Disease Groups, Abteilung Cardiovascular, Unterabteilung Biochemistry Gruppe 2. Dies entspricht der Ressourcennummer 4 in Tab. 2.
15. Im Grundmodell der Projektplanung werden für jeden Vorgang eine fixe Dauer sowie ein konstanter Periodenkapazitätsbedarf vorgegeben. Vgl. hierzu bspw. Brucker et al. [5] sowie Domschke und Drexl [8] S. 107 ff. Das Projektplanungsproblem mit a priori bekannten variierenden Periodenkapazitätsbedarfen behandelt bspw. Klein [13].
16. Unter anderem sollen durch diese Vorgaben Lerneffekte erzielt werden können und zu viele Rüstzeiten vermieden werden.
17. Diese Bedingung gewährleistet die Existenz zulässiger Periodenkapazitätsbedarfe.
18. Insgesamt existieren 66 zulässige Bedarfsprofile.
19. T läßt sich bspw. wie folgt bestimmen: $T = \sum_{j=1}^n k_j$. Hierbei wird angenommen, daß jeder Vorgang Periodenkapazitätsbedarfe von jeweils 1 besitzt und keine Vorgänge parallel durchgeführt werden.
20. Die Verwendung der (Standard-)Form eines gemischt-ganzzahligen Modells ermöglicht die präzise Beschreibung des Entscheidungsproblems. Die verwendete Darstellungsweise ist im Bereich der kombinatorischen Optimierung üblich. Wie sich in jüngster Zeit herausgestellt hat, können solche Problemformulierungen zudem Ausgangspunkt für effiziente Lösungsverfahren sein (siehe z.B. Möhring et al. [24]).
21. Abweichend von der Netzplandarstellung des Forschungsprogramms benötigen wir in dem gemischt-ganzzahligen Modell den Programmstartvorgang und den Programmendvorgang nicht.
22. Vgl. Błażewicz et al. [3].

23. Zu einer Übersicht über exakte Lösungsverfahren für das Grundmodell der Projektplanung sowie Erweiterungen vgl. Brucker et al. [5].
24. Prioritätsregelverfahren sind die ältesten Heuristiken. Eine Übersicht über frühe Arbeiten findet sich in Davis [6] sowie in Laue [20]. Zu einer aktuellen Darstellung von Heuristiken für das Grundmodell der Projektplanung vgl. Brucker et al. [5], Drexel et al. [9], Hartmann und Kolisch [10] sowie Neumann et al. [25].
25. Vgl. Hartmann und Kolisch [10].
26. Für eine ausführliche Darstellung sei der Leser erneut auf Hartmann und Kolisch [10] verwiesen.
27. Vgl. zu theoretischen und experimentellen Vergleichen der beiden Einplanungsschemata für das Grundmodell der Projektplanung Kolisch [15].
28. Vgl. bspw. die Untersuchungen von Alvarez und Tamarit [1] sowie Hartmann und Kolisch [10] mit den dort gegebenen Literaturverweisen.
29. Eine reguläre Zielfunktion ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Ablaufplan nie durch einen anderen Ablaufplan dominiert wird, der c. p. für einen Vorgang einen späteren Startzeitpunkt besitzt (vgl. Sprecher et al. [28]). Untersuchungen, in denen die Vorteilhaftigkeit zeitbasierter Prioritätsregeln nachgewiesen wird, sind u.a. von Alvarez–Valdés und Tamarit [1], Davis und Patterson [7] sowie Kolisch [15] durchgeführt worden.
30. Eine Darstellung und eine experimentelle Evaluation von Regeln für Multi-projektplanungsprobleme finden sich in Kurtulus und Davis [17] sowie Kurtulus und Narula [18]. Eine Übersicht über die neuere Literatur zur Multi-projektplanung wird in Kolisch [16] S. 42 ff. gegeben.
31. Dies wird im Schrifttum zur Projektplanung als „random sampling“ bezeichnet (vgl. bspw. Hartmann und Kolisch [10]).
32. Dieser Zeitpunkt entspricht im Falle der Verwendung des parallelen Einplanungsschemas für alle einplanbaren Vorgänge dem Beginn der Periode t .
33. In der Anwendung wurde vom Fall zeitlich variierender Kapazitäten abstrahiert, so daß $K_{r,t} = K_r$ für alle t gilt.
34. Die Aufnahme eines neuen Forschungsprojekts alle zwei Wochen ergibt sich aus der Tatsache, daß in der Phase der Leitstrukturidentifizierung, die

der Phase der Leitstrukturoptimierung vorgelagert ist, eine Hochdurchsatz-Screening-Anlage verwendet wird, wobei die Identifizierung einer neuen Leitstruktur zwei Wochen benötigt.

35. Zu Projektabbruchentscheidung bei F&E-Projekten im allgemeinen vgl. Brockhoff [4] S. 407 ff. Eine empirische Untersuchung zum Projektabbruch bei F&E-Projekten findet sich u.a. bei Lange [19].

Literatur

- [1] ALVAREZ-VALDÉS, R. und J.M. TAMARIT: *Heuristic algorithms for resource-constrained project scheduling: A review and an empirical analysis*. In: SŁOWIŃSKI, R. und J. WĘGLARZ (Herausgeber): *Advances in project scheduling*, Seiten 113–134. Elsevier, Amsterdam, 1989.
- [2] ANDERSEN CONSULTING: *Reinventing drug discovery—The quest for innovation and productivity*, 1997.
- [3] BŁAŻEWICZ, J., J.K. LENSTRA und A.H.G. RINNOOY KAN: *Scheduling subject to resource constraints: Classification and complexity*. *Discrete Applied Mathematics*, 5:11–24, 1983.
- [4] BROCKHOFF, K.: *Forschung und Entwicklung – Planung und Kontrolle*. Oldenbourg, München, 5. Auflage, 1999.
- [5] BRUCKER, P., A. DREXL, R. MÖHRING, K. NEUMANN und E. PESCH: *Resource-constrained project scheduling: Notation, classification, models, and methods*. *European Journal of Operational Research*, 112(1):3–41, 1999.
- [6] DAVIS, E.W.: *Resource allocation in project network models—A survey*. *The Journal of Industrial Engineering*, 17:177–188, 1966.
- [7] DAVIS, E.W. und J.H. PATTERSON: *A comparison of heuristic and optimum solutions in resource-constrained project scheduling*. *Management Science*, 21:944–955, 1975.
- [8] DOMSCHKE, W. und A. DREXL: *Einführung in Operations Research*. Springer, Berlin, 5. Auflage, 2002.
- [9] DREXL, A., R. KOLISCH und A. SPRECHER: *Neuere Entwicklungen in der Projektplanung*. *Zeitschrift für betriebswirtschaftliche Forschung*, 49(2):95–120, 1997.

- [10] HARTMANN, S. und R. KOLISCH: *Experimental evaluation of state-of-the-art heuristics for the resource-constrained project scheduling problem*. European Journal of Operational Research, 127:394–407, 2000.
- [11] HEIDENBERGER, K., H.L. MUTHSAM und C. STUMMER: *Budgetierungsansätze für Forschung und Entwicklung im Überblick*. Zeitschrift für Betriebswirtschaft, 70(9):1005–1029, 2000.
- [12] JENNY, E.F.: *Forschung aus der Sicht des Forschers*. In: HERZOG, R. (Herausgeber): *F&E-Management in der Pharma-Industrie*, Seiten 99–108. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1995.
- [13] KLEIN, R.: *Scheduling of Resource-Constrained Projects*. Kluwer, Dordrecht, 2000.
- [14] KOCH, U.: *Finanzielle Bewertung von Lizenzprojekten in der Pharmaindustrie: NPV-Modelle oder Realloptionsansatz?* In: HOMMEL, U., M. SCHOLICH und R. VOLLRATH (Herausgeber): *Realloptionen in der Unternehmenspraxis*, Seiten 79–94. Springer, Berlin, 2001.
- [15] KOLISCH, R.: *Serial and parallel resource-constrained project scheduling methods revisited: Theory and computation*. European Journal of Operational Research, 90:320–333, 1996.
- [16] KOLISCH, R.: *Make-to-Order Assembly Management*. Springer, Berlin, 2001.
- [17] KURTULUS, I.S. und E.W. DAVIS: *Multi-project scheduling: Categorization of heuristic rule performance*. Management Science, 28(2):161–172, 1982.
- [18] KURTULUS, I.S. und S.C. NARULA: *Multi-project scheduling: Analysis of project performance*. IIE Transactions, 17:58–66, 1985.
- [19] LANGE, E.: *Abbruchentscheidung bei F&E-Projekten*. Deutscher Universitäts-Verlag, Wiesbaden, 1993.
- [20] LAUE, H.J.: *Efficient methods for the allocation of resources in project networks*. Unternehmensforschung, 12:133–143, 1968.
- [21] MAK, O., G. HÖRRMANN und C. TIBY: *Entwicklung / Projektmanagement*. In: HERZOG, R. (Herausgeber): *F&E-Management in der Pharma-Industrie*, Seiten 120–131. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1995.
- [22] MAK, O., G. HÖRRMANN und C. TIBY: *Projektmanagement in der Arzneimittelforschung – Ein langer Weg zum Weltniveau*. In: HERZOG, R.

- (Herausgeber): *F&E-Management in der Pharma-Industrie*, Seiten 132–137. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1995.
- [23] MÖHRING, R.H.: *Minimizing costs of resource requirements in project networks subject to a fixed completion time*. *Operations Research*, 32:89–120, 1984.
 - [24] MÖHRING, R.H., A.S. SCHULZ, F. STORK und M. UETZ: *Solving project scheduling problems by minimum cut computations*. *Management Science*, 49(3):330 – 350, 2003.
 - [25] NEUMANN, K., C. SCHWINDT und J. ZIMMERMANN: *Project Scheduling with Time Windows and Scarce Resources*, Band 508 der Reihe *Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems*. Springer, 2. Auflage, 2003.
 - [26] ROTH, MICHAEL: *Aventis soll produktiver forschen*. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, Seite 13, 2002. Ausgabe vom 15.5.2002.
 - [27] SPECHT, G., C. BECKMANN und J. AMELINGMEYER: *F&E-Management*. Schäffer-Poeschel, Stuttgart, 2. Auflage, 2002.
 - [28] SPRECHER, A., R. KOLISCH und A. DREXL: *Semi-active, active, and non-delay schedules for the resource-constrained project scheduling problem*. *European Journal of Operational Research*, 80:94–102, 1995.
 - [29] STEMMANN, M., G. TREPTOW und M. NELLES: *Wie man Wachstumspotenzial bewertet – Der Nutzen des Realloptionsansatzes für forschungsintensive Unternehmen*. *New Management*, 70(12):34–42, 2001.
 - [30] VISWANADHAM, N. und Y. NARAHARI: *Queueing network modelling and lead time compression of pharmaceutical drug development*. *International Journal of Production Research*, 39(2):395–412, 2001.
 - [31] VÖLKER, R.: *Planung und Steuerung von Entwicklungsprojekten in der Pharmabranche*. In: GASSMANN, O., C. KOBE und E. VOIT (Herausgeber): *High-Risk-Projekte*, Seiten 231–247. Springer, Berlin, 2001.