

CATS – Computer Aided Trial Supply

Innovatives Konzept zur computerunterstützten Bereitstellung klinischer Prüfpräparate

Teil 2: Funktionalitäten – bisherige Erfahrungen – Literatur*)

Dr. Rango Dietrich

Altana Pharma AG, Konstanz

6. Funktionalitäten

Unter der obigen Maßgabe der weitestgehend externen redaktionellen Bearbeitung der Dokumentation wurde mit dem finalen Provider anschließend ein Lastenheft für den funktionalen Kern des Mescalinsystems (Phase 3 genannt) erstellt und auf Aufwandbasis abgerechnet. Auf der Grundlage dieses Lastenheftes wurde für jede einzelne Anforderung geprüft, inwieweit sie mit dem Standard-Funktionsumfang eines üblichen MES zu erfüllen sei. Als Ergebnis ergab sich ein Funktionsüberhang, der nicht im Standard enthalten und damit über Neuprogrammierung oder Customizing zu erledigen war (Abb. 3).

Auf diese Weise konnte gewährleistet werden, daß nur der spezifizierte Funktionsumfang in der endgültigen Anwendung enthalten ist und nicht ein aus einer Konsortialentwicklung stammendes Funktionsportfolio zur Verfügung gestellt wird, das möglicherweise nicht in allen Funktionen für Altana Pharma relevant ist und somit „Ballast“ darstellt, der wiederum die geforderte Bedienerfreundlichkeit beeinträchtigen könnte.

*) Teil 1 unter dem Titel „Hintergrund – Planungsgrundlagen – Provider-Auswahl“ siehe Pharm. Ind. 68, Nr. 5, S. 560–566 (2006).

Die nachfolgend beschriebenen Funktionsblöcke wurden von dem neuen System erwartet und in einem RFP (Request for Proposal)-Dokument dargestellt.

6. 1. Allgemeine Funktionen

Auf der Grundlage der untersuchten Geschäftsprozesse sollten die Abläufe (Workflows) zur Anforderung und Beschaffung der Ausgangsstoffe, Bulkware und Vergleichspräparate, die Materialplanung und der mehrstufige Prozeß der logistischen Planung der Prüfmedikation von der elektronischen Prüfmusteranforderung bis hin zur Distribution durch das System unterstützt werden.

6. 2. Planung und Abwicklung des Prüfmusteranforderungsprozesses

Die Planung der Prüfmusterbereitstellung ist eine der großen kommunikativen Herausforderungen an der Schnittstelle zwischen GCP [6, 8] (Good Clinical Practice) und GMP [5, 7, 12] (Good Manufacturing Practice). Frühe Gedanken der klinischen Studienplanung in umsetzbare Konzepte zur Prüfmusterbereitstellung zu transformieren stellt nicht nur hohe Anforderungen an die Kommunikationsfähigkeit und Qualifikation aller Beteiligten, sondern erfordert auch Unterstützung durch entsprechende Werkzeuge. Aus diesem Grund sollte auf der Grundlage des oben beschriebenen

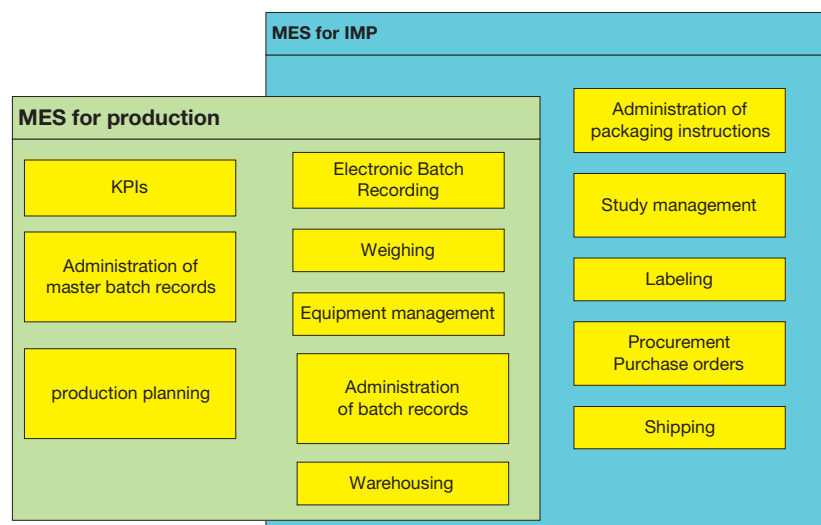


Abb. 3: Funktionale Überlappung zwischen den Anforderungen für ein MES für Pharmaproduktion und einem MES für Prüfpräparate.

„fuzzy planning“-Prinzips in der Anwendung ein mehrstufiges Planungskonzept enthalten sein.

Demnach ist zunächst die notwendige Bulk-Medikation zu spezifizieren, anschließend das Verpackungs-Design festzulegen und schließlich die Kennzeichnung zu fixieren. Diese Schritte sollten zwar zeitlich unabhängig voneinander abzuwickeln (weil die Planungsgrundlagen zu unterschiedlichen Zeitpunkten bekannt sind), die Inhalte jedoch untereinander vernetzt sein.

Auf der Grundlage der dort erhobenen Daten sind die studienspezifischen Beschaffungskonzepte abzuleiten, die Verpackungs-Designs und -anweisungen zu generieren sowie Ausgangsstoffe und Packmittel zu disponieren.

Studienspezifische Stammdaten (wie z. B. study protocol number) sind aus den entsprechenden Klinik-seitigen IT-Anwendungen über definierte Schnittstellen in die neue Anwendung überzuleiten.

Die elektronische Abwicklung der Prüfmusteranforderung durch die klinische Forschung erhöht die Qualität der Anforderungsdaten erheblich und trägt dazu bei, Implausibilitäten bereits im Vorfeld zu vermeiden. Die vom klinischen Study Manager spezifizierte Anforderung wird in einem zweiten Schritt vom Clinical Supply Manager auf inhaltliche Umsetzbarkeit geprüft und von beiden Seiten so lange in den Details modifiziert, bis eine von beiden Seiten akzeptierte Lösung gefunden und über elektronische Unterschriften besiegelt worden ist. Dieser Prozeß ist über den im System installierten recherchierbaren Audit-Trail nachvollziehbar.

6. 3. Bulk-Herstellung

In der Supply Chain-Abwicklung ist anschließend die Bulk-Herstellung mit den assoziierten Prozessen Ausgangsstofflager, Verwiegung, Bereitstellung, Zwischenproduktherstellung (z. B. Granulierung, Tablettierung, Coating, Lösungsansatz, Lyophilisation etc.) in Form von EBR (electronic batch records) abzubilden. Die EBR-Dokumente sind vor, während und nach der Ausführung elektronisch zu signieren.

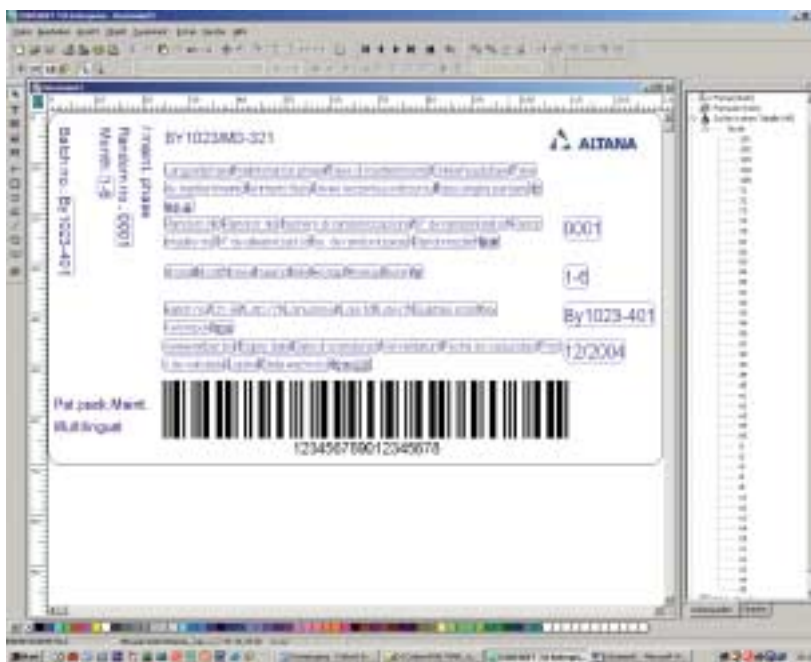


Abb. 4: Online-Darstellung des Etiketten-Layouts.

6. 4. Verpackung, Konfektionierung und Kennzeichnung

Während die nachfolgende Primärverpackung von der Abwicklung und Dokumentation vergleichsweise einfach darzustellen ist, wird es bei der Sekundärverpackung einschließlich Randomisierung, Verblindung und Kennzeichnung wesentlich komplexer. Dabei soll die Anwendung so organisiert sein, daß die Datenstrukturen für künftige Technologie-Anwendungen wie RFID [28] oder automatisches Label proofing quasi „vorgerüstet“ sind.

Sowohl die Kennzeichnung mit Etikettendruck und Etikettierung als auch die Randomisierung stellen besondere Herausforderungen dar.

Bevor mit dem Druck der Etiketten begonnen werden kann, sind die Etikettentexte und -layouts festzulegen (Abb. 4). Dies geschieht üblicherweise in einem Master-Label-Approval-Prozeß, der aufgrund der Internationalität und der sich daraus ergebenden Komplexität im Hinblick auf die national verschiedenen regulatorischen Anforderungen vielerorts mittlerweile in zeitlicher Hinsicht den größten „bottleneck“ darstellt. Es soll daher auf eine in der Datenbank enthaltene „Bibliothek“ authentischer Standard-

begriffe in allen gebräuchlichen Sprachen zurückgegriffen werden können, aus denen sich die Kennzeichnungstexte zusammensetzen lassen. In diese Texte sind variable Daten wie Patientennummer/IVRS (interactive voice response system)-Kit-Nummer, Bezeichnung der Behandlungsperiode etc. aus der entsprechenden Datenbankanwendung der Biometrie entweder zu generieren oder direkt individuell einzufügen. Dieser Prozeß des Label-Approval und der Kompilierung der Etikettentexte aus einzelnen Standardbegriffen ist durch die Anwendung weitgehend zu unterstützen.

Dabei sind für die endgültige Festlegung der Etikettentexte aufgrund der internationalen Schriften Unicode-Zeichensätze nicht nur für den Druck der Etiketten, sondern auch für die Ablage in der Bibliothek der Standardbegriffe vorzusehen. Das führt nicht zuletzt auch wegen der Forderung nach einer multilingualen Bedieneroberfläche dazu, daß die gesamte Anwendung auf einem Unicode-Zeichensatz basiert.

Die genehmigten Etiketten-Layouts mit den genehmigten Texten sind in der Datenbank in Gestalt von BLOBs (binary large objects) als

electronic records im Sinne von Part 11 [15] abzulegen. Der Druck jedes einzelnen Etiketts ist im Audit-Trail nachvollziehbar zu dokumentieren und ggf. sind entsprechende Funktionalitäten zum dokumentierten Nachdruck einzelner Etiketten vorzusehen.

Gerade im Bereich der Etikettierung und Konfektionierung wurde mit einem konsequenten EBR-Konzept Neuland beschritten, das bisher vor dem Hintergrund der hohen Komplexität und Anforderungen der Prozesse und der Dokumentation nur von wenigen Anwendungen erschlossen wurde.

Dazu wurde es nötig, die Verpackungsanweisungen in der Ablauforganisation so zu strukturieren, daß ein top-down-Entwurf der Verpackungsdokumentation möglich wird, d. h. die Anweisungen werden ausgehend von der versandfertigen Packung in der Verpackungshierarchie bis auf die unterste Ebene herunterstrukturiert. Die Anweisungen sollen für alle Hierarchiestufen der Verpackung auf der Grundlage einer zahlenmäßig codierten Leitstruktur dann automatisch generiert werden können. Dieser innovative Code (Label-Line) soll so strukturiert sein, daß er einerseits die Abbildung des vollständigen Chargenbaumes ermöglicht und andererseits eine Rückverfolgung der Distribution bis zum Patienten bzw. ein späteres „pill-counting“ rationalisieren helfen kann. Auf der Grundlage dieses Codes wird zunächst mit Barcodes, später auf der Basis von RFID, der Verpackungsvorgang auf jeder Ebene vollständig erfaßt und damit die Grundlage für eine spätere parametrische Freigabe gelegt. Dazu soll später auch die RFID-Technologie [28] herangezogen werden können (Abb. 5).

Sowohl die Freigabe der Anweisungen vor Ausführung als auch der batch record review sollen mit elektronischen Unterschriften abgewickelt werden können. Elektronische Dokumente aus einem etwaigen Verpackungsprozeß bei Lohnherstellern sollen eingebunden werden können.



Abb. 5: RFID tag mit integrierter Antenne.

6. 5. Lagerhaltung, Distribution und Versand

In diesem Bereich sind alle Lagerfunktionalitäten (Wareneingang, Lagerhaltung, Bereitstellung zur Konfektionierung im Rahmen der Arbeitsvorbereitung, Statusüberwachung, Versand) auf Chargen-, Gebinde- und Patientenpackungsebene bzw. Kit-Ebene (für IVRS-Studien) abzubilden. Dabei sind die Lager für Ausgangsstoffe zur Bulk-Herstellung und Packmittel, Vergleichspräparate, Zwischenprodukte etc., die zur Konfektionierung und späteren Auslieferung vorgesehen sind, in der Anwendung und in der Realität organisatorisch getrennt.

Die Tiefe in der Darstellung der Lagerhierarchie ist somit mindestens zwei Ebenen detaillierter als in der Pharmaproduktion üblich (dort: Paletten sortenrein; hier: unterschiedliche Zentrumspackungen mit unterschiedlichen Patientenpackungen auf einer Palette). Auf dieser Detailebene muß auch der Freigabestatus (Frei, Gesperrt, Quarantäne) verwaltet werden können.

Die Lagerhaltungsmethode ist „chaotisch“, d. h. es erfolgt eine Zuteilung der Lagerplätze nach dem Zufallsprinzip und nach freien Plätzen. Die Ein- und Auslagerungsaufträge werden aus der Anwendung heraus generiert. Das Lagerpersonal soll die Aufträge über ein Staplerterminal oder kabellose Handhelds abwickeln, die über W-LAN mit dem System verbunden sind (Abb. 6)

Aus der Lagerfunktion heraus wird auch die Versandabwicklung



Abb. 6: Funkterminal zur kabellosen Abwicklung von Lageraufgaben.

gesteuert, deren Daten wiederum die Grundlage für das „shipment tracking“ liefern. In Kombination mit dem aus der Verpackung generierten Chargenbaum bis hinunter auf unterste Ebene der Verpackungshierarchie wird damit ein vollständiges „track and trace“ auf der Patientenebene bis zum Versandadressaten möglich. Die Erstellung der Versandunterlagen (z. B. Lieferscheine, Versand-Checklisten) soll vom System auf der Grundlage der bereits erfaßten Daten unterstützt werden.

Angesichts des relativ hohen Outsourcing-Anteiles bei der Prüfmusterbereitstellung erscheint es wichtig, an dieser Stelle auch die Materialbewegungsvorgänge bei Lohnherstellern einbinden zu können, damit ein track and trace unabhängig vom Ort des Herstellungs-/Verpackungsprozesses gewährleistet werden kann.

6. 6. Ergonomie / Usability

Die ergonomischen Anforderungen als wesentliche Grundlage für die Sicherstellung der geforderten Datenqualität wurden mit entsprechender Priorität auf der Grundlage einschlägiger Standards [20 bis 25] definiert, in Lastenheft und Pflichtenheft verankert und damit zu Abnahmekriterien [29] gemacht (Abb. 7).

Dies folgt der Erkenntnis, daß die Qualität der erhobenen Daten ganz wesentlich von der Akzeptanz des Systems durch den Benutzer abhängt. Eine Applikation, die dem Benutzer das Gefühl vermittelt, sie würde ihn bei seiner Arbeit eher be-



Abb. 7: Bedieneroberfläche des Systems Mescalim im täglichen Gebrauch.

hindern und bremsen als tatsächlich unterstützen, wird den erwarteten Effizienzgewinn kaum zeigen können.

In dieser Hinsicht waren die Erwartungen vergleichsweise hoch gesteckt, weil dieser Aspekt bereits bei der Entwicklung des Vorgängersystems ANSY eine bedeutende Rolle gespielt hat und daher die Nutzer gewisse ergonomische Funktionen bereits als selbstverständlich voraussetzten.

So wird es beispielsweise als frustrierend empfunden, wenn einzelne Eingabefelder mit Daten gefüllt werden und erst am Ende der Bildschirmseite eine gesammelte Meldung mit allen Fehleingaben erscheint und den Benutzer zwingt, nochmals durch alle Eingabefelder durchzugehen. Es wird erwartet, daß die Plausibilisierung von Eingaben stattdessen unmittelbar bei Verlassen des jeweiligen Feldes erfolgt, um sofort eine Korrekturmöglichkeit zu haben. Außerdem sollen die Eingabefelder so angeordnet sein, wie es der Logik der Arbeitsabläufe entspricht, so daß die Anzahl Mausbewegungen (und Augenbewegungen) auf der Bildschirmseite minimiert werden. Folgt die Eingabesequenz dem üblichen Arbeitsablauf, wird damit ein Beitrag zu der Forderung nach einer weitgehend intuitiven ohne Handbuch möglichen Bedienung geleistet.

Dazu gehört auch eine Struktur der Bedieneroberfläche, die eine eindeutige „Navigation“ durch das System gewährleistet, so daß jederzeit erkennbar ist, an welcher Stelle

im Programm sich der Benutzer befindet, um den sog. „lost-in-hyper-space“-Effekt zu vermeiden. Diese Forderung soll durch ein „user role concept“ im Datenbankzugriff und der Bildschirmdarstellung unterstützt werden: Der Benutzer sieht nur das, was er für seine funktionale Rolle benötigt, die Anwendung wird damit für jede Benutzerrolle so „ballastarm“ wie möglich. Soweit wie möglich sollen Fehleingaben durch automatisierte Erfassung (z. B. per Barcode) vermieden werden.

6.7. Systemarchitektur

Es waren zwei redundante „dedicated“ Oracle-Datenbankserver vorzusehen, die aus Sicherheitsgründen geografisch getrennt installiert sein sollten. Auf diesen Servern werden je eine Datenbankanstanz für Produktivdatenbank, Testdatenbank, Entwicklungsdatenbank und Schulungsdatenbank eingerichtet. Die Netzwerktopologie richtet sich nach den etablierten Firmenstandards.

Für die System-Software sind entsprechende Applikations-Server (z. B. J2EE) vorzusehen. Für Standardanwendungen ist weitgehend auf bestehende Lösungen zurückzugreifen, die als Applikationsbe-

standteil in der Datenbankanwendung zu verankern sind (z. B. Labeling-Software oder Report-Generatoren). Als Clients sind die vorhandenen Standard-PCs nach Firmenspezifikation zu verwenden. Eine Beispiel-Lösung für die Systemarchitektur zeigt Abb. 8

6. 8. Sonstiges

Zur Überwachung der Effizienz der vorher dargestellten und in der Anwendung abgebildeten Geschäftsprozesse sollen KPIs (Key Performance Indicators) erhoben werden können, die auch als Planungsgrundlage für zeitliche Abläufe, für Kapazitätsplanungen u. ä. verwendet werden können.

Bestimmte Applikationsteile, die auch von Dritten (z. B. klinische Forschung, Lohnhersteller) schreibend oder lesend genutzt werden können, sollen Web-basiert realisiert werden, um den Installationsaufwand auf den remote-clients zu minimieren und Dritten die Bedienung zu erleichtern.

Die Bedieneroberfläche muß für verschiedene Sprachen umschaltbar (auf der Grundlage von im Hintergrund referenzierten Sprachtabellen) realisiert werden.

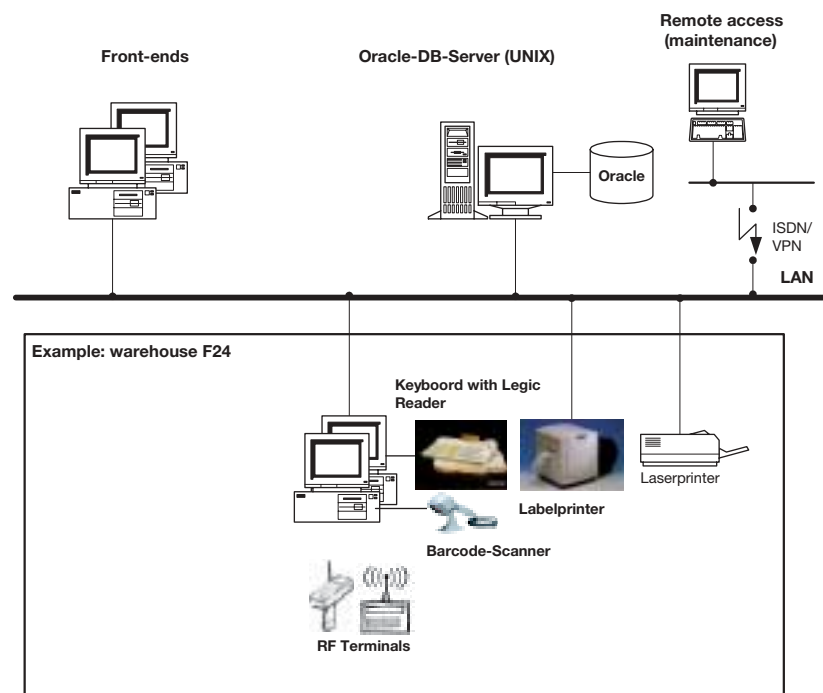


Abb. 8: Systemarchitektur (Beispiel).

7. Systementwicklung

Abb. 9 zeigt eine Zusammenfassung der Funktionalitäten auf der Grundlage der o. g. Anforderungen.

Diese wurden wie üblich [30] in Lasten- und Pflichtenheft näher spezifiziert. Daraus ergab sich ein Mengengerüst von ca. 1000 Anforderungen im Lastenheft, die durch ca. 600 Anforderungen im Pflichtenheft noch weiter im Detail spezifiziert werden mußten. Ein Teil der Subprozesse wurde auf der Grundlage von UML (Unified Modeling Language)-Strukturen [31] weiter im Detail ausgeführt, um die Anforderungen an das System in den Dokumenten präzise spezifizieren zu können.

Entsprechend den Anforderungen aus den einschlägigen Regelwerken (z. B. GAMP [23]) wurden die URS (User Requirement Specifications), FS (Functional Specifications), FAT (Factory Acceptance Test) und SAT (Site Acceptance Test)-Dokumente strukturiert, erstellt und abgearbeitet, so daß auf dieser Grundlage ein vollständige IT-Validierung des Systems gewährleistet werden kann.

8. Inbetriebnahme

Nach Abarbeitung der entsprechenden Risikoanalysen, Testläufe und Schulungen wurde das System im Herbst 2005 in den Produktivbetrieb überführt.

Die Dokumentation ergab bis zu diesem Stadium etwa 100 Ordner (Abb. 10). Der Quellcode der Applikation wurde wie vertraglich vereinbart treuhänderisch bei einer neutralen Stelle hinterlegt.

Zur Inbetriebnahme wurden zunächst die zahlreichen Benutzerrollen im System angelegt, die Client-Installationen vorgenommen und anschließend die Stammdaten angelegt bzw. aus Vorgänger- und Schnittstellensystemen migriert, bevor mit der Anlage der ersten klinischen Studie begonnen werden konnte. Parallel wurde dieser Abschnitt durch eine vertraglich vereinbarte „Produktionsbegleitung“ durch den Provider unterstützt. Dabei konnten die meisten auftau-

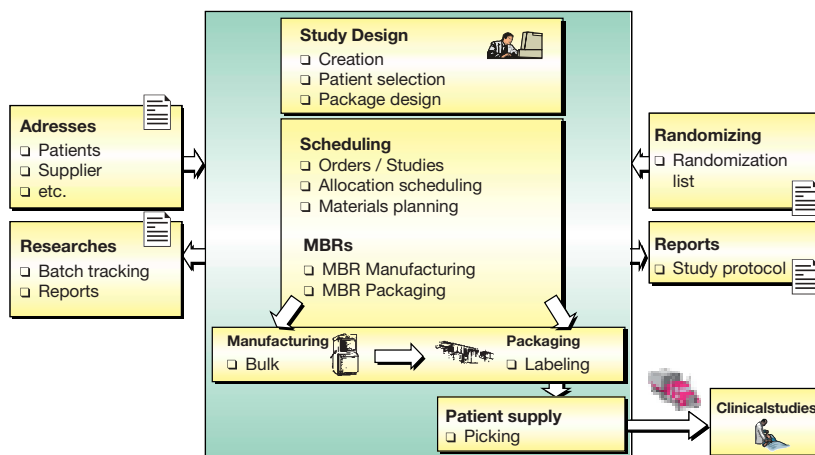


Abb. 9: Zusammenfassende Darstellung der Funktionalitäten.

chenden Fragen gleich vor Ort gelöst werden.

Durch die Entwicklung und Einführung nach dem Phasenkonzept waren einige Applikationsbestandteile bereits bekannt, so daß gemessen an der Komplexität der Abläufe und der Inhalte des funktionalen Kernes die Einführung als Erfolg zu werten ist. Dies ist mit Sicherheit auf die sehr gründliche Vorbereitung im Rahmen der Planungsphase (Lastenheft und Pflichtenheft) zurückzuführen.

9. Bisherige Erfahrungen

Rückblickend kann bestätigt werden, daß die gründliche Voruntersuchung auf der Grundlage der detailliert untersuchten Prozesse lohnend war. Das System konnte ei-



Abb. 10: Entstandene Validierungsdokumentation.

nerseits so schlank wie möglich gehalten worden, ist andererseits aber durch entsprechende Vorkehrungen für künftige Entwicklungen vorbereitet und damit zukunftsicher gestaltet worden. Der geplante Budgetrahmen konnte durch konsequentes Management der Kosten über die stufenweisen Angebotsphasen nicht nur eingehalten, sondern auf einem Niveau gehalten werden, das deutlich unter demjenigen vergleichbarer Projekte in anderen Firmen liegt. Auch in wirtschaftlicher Hinsicht hat sich somit hier das Prinzip des „high investment early“ gelohnt.

An einigen Funktionalitäten wurden die Unterschiede zwischen Prüfmusterbereitstellung und Pharmaproduktion transparent. So wurde die Komplexität des vordergründig einfach erscheinenden Prozesses „Etikettendruck“ dadurch deutlich, daß dieser Schritt zu einem seitens des Providers deutlich unterschätzten Aufwand führte, und damit die einzige Funktion wurde, die eine Verzögerung im Projektablauf nach sich zog.

Der Projektablauf hat gezeigt, daß die Bedeutung der „Chemie“ zwischen allen Beteiligten und damit die „soft factors“ nicht zu unterschätzen sind und somit richtigerweise diesem Aspekt am Anfang angemessene Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Auch die Betrachtung der Provider im Hinblick auf deren Zukunftsperspektive und wirtschaftliche Situation hat sich als

lohnend erwiesen, da mittlerweile einige der aus dieser Betrachtung gewonnenen Erkenntnisse Realität geworden sind.

Es konnte erfolgreich vermieden werden, das „Rad neu zu erfinden“, indem existierende Funktionalitäten übernommen wurden und nur solche neu entwickelt oder angepaßt wurden, die anderweitig nicht verfügbar waren.

Obleich das System und dessen Entwicklung damit sehr „schlank“ geworden sind und obwohl im Hinblick auf Tätigkeiten außerhalb der „Kernkompetenzen“ ein consequentes Outsourcing betrieben wurde, ist auftraggeberseitig ein Aufwand von mehreren Mannjahren entstanden.

Dieser Aufwand kann nur geleistet werden, wenn die Organisation so aufgestellt ist, daß die für die Spezifikation der Anforderungen benötigten Fachleute sich durch consequente Delegation von anderen Tätigkeiten entlasten können. Dafür ist wiederum eine hohe Qualifikation der Mitarbeiter in der nachgeordneten Ebene Voraussetzung.

Last but not least muß nicht nur die Anwendung selbst, sondern das gesamte Projekt einen gewissen „appeal“ besitzen, um das nötige Durchhaltevermögen zu gewährleisten. Dafür ist die Überzeugung der Sinnhaftigkeit des Projekts Voraussetzung, und eine Umgebung, die den notwendigen hohen Einsatz anerkennt.

In einer weiteren und letzten „Phase“ werden noch einige zusätzliche Optionen spezifiziert und realisiert. Teilweise sind dies Optionen, die bewußt in diese spätere Realisierungsphase verschoben wurden, teilweise handelt es sich um Optionen, die nicht früher realisiert werden konnten, weil einige technische Voraussetzungen fehlten. Dazu zählen weitere Maßnahmen im Zusammenhang mit den Versandvorgängen, die volle Integration der RFID-Technologie in alle dafür geeigneten Prozeßschritte, die noch tiefer gehende Einbindung der Lohnhersteller sowie der roll-out in die USA an die Prüfmusterstelle in New

Jersey (mit Distributionzentren in Pennsylvania und Arizona).

Aus der noch kurzen betrieblichen Erfahrung haben sich bereits einige Änderungswünsche in funktionalen Details ergeben, die ebenfalls berücksichtigt werden.

10. Zusammenfassung

Mit dem Projekt Mescaline ist es gelungen, zahlreiche Anforderungen in einem System zu vereinen. Dies geschah auf der Grundlage von zusammengetragenen Erfahrungen aus anderen Firmen, eigenen gründlichen Untersuchungen zu Prozessen und möglichen Providern, zielgerichtet gesetzten Prioritäten (z. B. Usability), Schulung des Providers zum Verständnis der Zusammenhänge und last but not least: Spaß aller Beteiligten an der Sache.

Die erfolgreichen Anstrengungen aller Beteiligten führten zu einem System, das im Verhältnis zu anderen vergleichbaren Projekten

- die teilweise komplexen Prozesse durchschaubar abbildet,
- im Hinblick auf Software-ergonomische und Usability-Aspekte optimiert ist,
- eine hohe Benutzerakzeptanz hat,
- eine schlanke Anwendung (lean application) ohne Ballast darstellt,
- geringe Wartungs- und Lebenszykluskosten erwarten läßt,
- niedrige Gesamtkosten gezeigt hat,
- in kurzer Zeit erfolgreich implementiert und abgeschlossen wurde,
- den finanziellen und Ressourcemaßigen Aufwand belohnt hat.

Als wesentliches Ziel konnte erreicht werden: Der Nutzer ist der „Master“ und das System der „Slave“ und nicht umgekehrt.

11. Literatur

[1] Kletti, J. (Hrsg.), MES – Manufacturing Execution System, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (2006)

[2] Dietrich, R., Kehne, K., Klinische Prüfpräparate: Neue Regelungen in Europa und in Deutschland – Übersicht und kritische Anmerkungen zur Umsetzung der EU-Regelwerke in deutsches Recht, *Pharm. Ind.* **67**, 271 (2005)

[3] Guidance for Industry, INDs – Approaches to Complying with cGMP During, Phase 1: Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Rockville MD, January 2006

[4] Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 211, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Revised as of April 1, 1996, U.S. Government Printing Office (1996)

[5] European Commission, Enterprise Directorate-General, Vol. 4, Good manufacturing practices, Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products, July 2003

[6] Richtlinie 2001/20 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vom 4. April 2001, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 121/34 vom 1. 5. 2001

[7] Richtlinie 2003/94 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate vom 8. Oktober 2003, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 262/22 vom 14. 10. 2003

[8] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)), Bundesgesetzblatt 2004/I 42, S. 2081 vom 12. 8. 2004

[9] Yourdon, E., Himmelfahrtskommando – Aussichtslose IT Projekte überleben, Verlag Moderne Industrie, Landsberg (Kontrolle des Projektfortschritts, Meilenstein-Reviews) (2004)

[10] Lunau S. (Hrsg.), Six Sigma Toolset, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (2006)

[11] Richtlinie 2001/83 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel vom 6. November 2001, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 311/67 vom 28. 11. 2001

[12] Europäische Kommission, Generaldirektion III – Industrie, Arzneimittel und Kosmetika, Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union, Bd. 4, Leitfaden für die gute Herstellungspraxis – Humanarzneimittel und Tierarzneimittel, Aug. 1999

[13] Friedmann, K., Deutsche IT-Manager planen schlecht, Computerwoche 2. 2. 2006

[14] Jennings, J., Haughton, L., It's not the BIG that eat the SMALL ... it's the FAST that eat the SLOW, Harper Collins Publishers, New York (2002)

[15] Lichtenberg, G., Risiko-Management bei EDV Projekten – Technische und vertragliche Aspekte, Expert Verlag, Baden Baden (1992)

[16] Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit (Arbeitsschutzgesetz – ArbSchG) vom 7. 8. 1996 (BGBl. I S. 1246), geändert durch Artikel 9 des Gesetzes vom 27. 9. 1996 (BGBl. I S. 1461), Artikel 396 der Siebenten Zuständigkeitsanpassungs-Verordnung (BGBl. 2001 I Nr. 55 S. 2785 vom 29. 10. 2001), Artikel 304 der Achten Zuständigkeitsanpassungsverordnung, BGBl. 2003 Teil I Nr. 56 S. 2304, 27. 11. 2003

[17] Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Arbeit an Bildschirmgeräten (Bildschirmarbeitsverordnung – BildscharbV); geändert durch Artikel 304 der Achten Zuständigkeitsanpassungsverordnung, BGBl. 2003 Teil I Nr. 56 S. 2304, 27. 11. 2003

[18] DIN EN ISO 9241, Ergonomische Anforderungen für Bürotätigkeiten mit Bildschirmgeräten, Teil 10, Grundsätze der Dialoggestaltung

[19] DIN EN ISO 9241, Ergonomische Anforderungen für Bürotätigkeiten mit Bildschirmgeräten, Teil 11, Richtlinien zur Gebrauchstauglichkeit

[20] DIN EN ISO 9241, Ergonomische Anforderungen für Bürotätigkeiten mit Bildschirmgeräten, Teil 12, Informationsdarstellung

[21] Microsoft Corporation, Microsoft Windows User Experience. Official Guidelines for Userinterface Developers and Designers, Microsoft Professional Editions, Redmond (1999)

[22] ISO/IEC FDIS 17799, Final Draft 2005, Information Technology – Security Techniques – Code of practice for information security management, ISO copyright office, Genf (2005)

[23] International Society for Pharmaceutical Engineering, The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP), Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture GAMP4, ISPE, Tampa (FL) (2001)

[24] Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 11, Electronic Records – Electronic Signatures, U.S. Government Printing Office (1997)

[25] European Commission, Enterprise Directorate-General Vol. 4, Good manufacturing practices, Annex 11, Computerized Systems (1991)

[26] Haug, F., Software-Engineering und ihre Qualitätssicherung, Franzis Verlag, München (1983)

[27] Denert, E., Software-Engineering – Methodische Projektabwicklung, Springer Verlag (1992)

[28] Dietrich, R., Radio Frequency Identification (RFID) in Clinical Material Supply Chain – Challenges and opportunities, Pharm. Ind. **68**, 120 (2006)

[29] Wiegers, K. E., Software-Requirements, Microsoft Press, Redmont Washington (2005)

[30] Wallmüller, E., Software-Qualitätssicherung in der Praxis, Hanser Verlag, München-Wien (1990)

[31] Balzert, H., UML 2 kompakt, 2. Aufl., Elsevier, Heidelberg (2005)

Danksagung

Am Projekt „Mescalín“ waren zahlreiche Personen beteiligt, ohne deren wertvolle Beiträge das Projekt nicht in den jetzigen Zustand gelangt wäre. Besonderer Dank gebührt dabei der Projektleiterin Frau Winter, sowie Frau Emser, Frau Stellmach und Herrn Ney für die wertvollen Beiträge aus der Nutzersicht, Herrn Brausse und Frau Küchel für alle IT-seitigen Beiträge, der Firma Werum für die konstruktive Begleitung durch die Höhen und Tiefen des Projektes und vielen anderen, die direkt oder indirekt an der Entwicklung mitgewirkt haben, deren Aufzählung aber diesen Rahmen sprengen würde.

Korrespondenz:

Dr. R. Dietrich,
Senior Director Pharmaceutical Sciences,
RCD/PS,
Altana Pharma AG,
Byk-Gulden-Str. 2,
78467 Konstanz (Germany),
e-mail: rango.dietrich@altana-pharma.com