

Bereitstellung und Verwaltung von Referenzgegenständen

Das LIMS PALLAS sorgt bei der Analytik, Verwaltung und Bestellung von Referenzgegenständen für eine leistungsfähige Informationsinfrastruktur



v. l. n. r.: Rüdiger Weilbächer, Albrecht Khuen und Ziegler

Um Informationen und Labordaten sicher managen zu können, bedarf es einer leistungsfähigen IT-Infrastruktur. Die Verwaltung und Qualitätssicherung von Referenzmaterialien im GLP-regulierten Umfeld stellt besondere Ansprüche an Software und Hardware. Die iCD aus Frechen-Königsdorf hat auf der Grundlage ihres LABS/Q ein LIMS bei der Bayer CropScience implementiert, dass dieser komplexen Aufgabe gewachsen ist.

Je nach Komplexität der Laborabläufe reicht ein kommerzielles LIMS alleine nicht aus, um die Datenverarbeitung für alle Laboraufgaben abdecken zu können. Oft werden weitere Programme und Datenbanken eingesetzt, wie Strukturdatenbanken, Datenbanken für Labormaterialien, Gerätebücher oder eine Software zur Abwicklung von Bestellungen. In der Regel laufen diese Programme voneinander isoliert.

Eine solche Situation lag auch in einem Labor der Bayer CropScience vor, das für die weltweite Bereitstellung von Referenzgegenständen zu Pflanzenschutzmitteln im GLP-regulierten Umfeld verantwortlich ist. Diese Aufgabe umfasst die Beschaffung neuer Substanzen und die Durchführung der Analytik ebenso wie die Bereitstellung entsprechender Dokumentation mit Zertifikats-erstellung, die Lagerung und die Versorgung aller Labors mit diesen Referenzgegenständen.

Im Folgenden berichten wir über den schrittweisen Aufbau einer Infrastruktur für die Datenverarbeitung eines solchen Labors. Diese besteht im Kern aus einem Labor-Informations-Management-System (LIMS), um das sich weitere Applika-

tionen gruppieren und mit dem LIMS Daten austauschen.

Für die quantitative und qualitative Bestimmung von chemischen Substanzen sind Referenzgegenstände von bekannter Qualität (Gehalt eines Wirkstoffs oder einer Verunreinigung) und Identität notwendig. Derartige Referenzgegenstände werden für den kompletten Lebenszyklus von Pflanzenschutzmitteln benötigt, also für Forschung und Entwicklung, die Registrierung, das Marketing und die Produktion.

So führen die Labors der Bayer CropScience zum Beispiel Gehaltsbestimmungen zur Qualitätskontrolle der Produkte durch, was in der Mehrzahl der Fälle mit Hilfe der Chromatographie (HPLC, GC) geschieht.

Die zentralen Aufgaben (Abb. 1) eines solchen Labors sind demnach

- Beschaffung der Reinsubstanzen durch Kauf oder Synthese/Aufreinigung
- Analytik der Substanz zur Bereitstellung eines Analysenzertifikates (Gehalt, Identität, Stabilität)
- Lagerung der Substanz
- Aufnahme von Bestellungen und Versand der Substanzen
- Kostenabrechnung

Alle diese Arbeitsschritte müssen die Mitarbeiter schnell, zuverlässig und nachvollziehbar erledigen können. Um das zu gewährleisten, entstand bei BayerCropScience eine komplexe Informationsinfrastruktur.



▲ Abb. 1: Das Pallasi der iCD erfüllt vielfältige Aufgaben bei der Bayer CropScience. Das LIMS deckt dabei den kompletten Produkt-Lebenszyklus der Pflanzenschutzmittel ab.

► Abb. 2: Die Referenzsubstanz wird über das Intranet-Portal Pallasi bestellt, dann im Labor analysiert und die Analyseergebnisse ans LIMS übertragen. Schließlich wird ein Analyse-zertifikat generiert und ausgedruckt.

LIMS mit kundenspezifischen Anpassungen

Die zentrale Komponente der Labor-Datenerfassung ist ein LIMS auf der Basis von LABS/Q der iCD. Im Jahr 2000 hat das LABS/Q ein im Hause entwickeltes Altsystem abgelöst. Bei der neuen Software – intern trägt das LIMS den Namen PALLAS – wurden umfangreiche kundenspezifische Anpassungen vorgenommen.

So werden beispielsweise Stammdaten wie Produktdaten oder chemische Merkmale (Substanzbezeichnungen) von der zentralen Datenbank der Bayer CropScience per Knopfdruck geladen. Damit ist gewährleistet, dass die Dateneingabe firmenweit nur ein einziges Mal erfolgt, und dass innerhalb der Firma eine einheitliche Nomenklatur verwendet wird. Durch eine weitere individuelle Anpassung haben die Mitarbeiter bei Bayer CropScience die Möglichkeit, sich zu einem beliebigen chemischen Merkmal die dazugehörige Struktur graphisch anzeigen zu lassen.

Das LIMS deckt den Bereich Analytik, Zertifikatsausdruck, Substanzlagerung mit Mengenverfolgung und die Kostenerfassung ab. Vom Modul Lagerverwaltung ist ein direkter Zugriff auf Analysendaten möglich. Der Bestellvorgang selbst kann nicht direkt über das LIMS abgedeckt werden, jedenfalls nicht, soweit es Aktivitäten auf der Seite des Bestellers erfordert.

Für den Bestellvorgang wurde gemeinsam mit HP-Consulting ein Web-

Certificate of Analysis

Bayer CropScience GmbH
Product Technology - Analysis Frankfurt
Industriepark Höchst, G 804
65926 Frankfurt am Main, DEU
TEL.: +49(0)69 305 2520, FAX: +49(0)69 305 80323

A GLP Testing Facility No.: AZ 11578

This Certificate of Analysis fulfills the requirement for characterization of a test substance prior to a study according to GLP - regulations. It documents the identity, purity, content and the stability of the test substance.

Certification of a Reference Substance

Intended use: Working standard WS 1
Product code: AE F002810 00 1B99 0007
Material: Inuron; substance, pure;
Common name: Inuron
Chemical name: N-(3,4-dichlorophenyl)-N'-methoxy-N'-methylurea
Analytical ref.: 0416585 Molecular form: C9 H10 Cl2 N2 O2
Batch number: 29656-094 Molar mass: 246.11 g/mol
Project: AE F002810



Analysis

Chemical Composition		Content Method
Substance	Name	
AE F002810	Inuron	99.5 % w/w AL104/82-1

Physical properties		Value Method
Parameter		
Appearance		white powder

Identity
The identity of the certified material was established by use of the following methods:
MS IR 1H-NMR

Storage Conditions and Product Stability
Storage conditions: 20 ± 5 °C
Date of analysis: 07 MAY 2004 Expiry date if stored as recommended: 07 MAY 2011

Portal entwickelt. Dieses Portal verfügt über umfassende und komfortable Such- und Bestellfunktionen. Erforderlich für den Bestellvorgang ist lediglich ein Internet-Browser. Das Web-Portal zeichnet sich durch folgende Funktionen aus:

- Suche von Referenzgegenständen nach Substanznamen, Synonymen oder Struktur
- Suche einer Gruppe zusammengehörender Substanzen über das Projekt (Leitstruktur)
- robuste und benutzerfreundliche Suchfunktionalität
- Bestellung von Substanzen (Warenkorb-Funktionalität)
- Kunden-Adressdatenbank zur komfortablen Bestellabwicklung
- Anlegen eines Auftrages im LIMS zur Kostenverfolgung
- aktive Benachrichtigung per E-Mail über Eingang der Bestellung an Besteller und Bearbeiter

Die Funktion Substanzbeschaffung wird über eine lokale MDL ISIS-Anwendung abgewickelt.

Suchen und Bestellen übers Intranet

Nach der Substanzbeschaffung wird der Gehalt und die Identität im Labor bestimmt, die Ergebnisse im LIMS eingetragen und das Analysenzertifikat ausgedruckt (siehe Abb. 2). Der Referenzgegenstand wird dann im Lager des LIMS registriert und kann in geeigneten Portionen angefordert werden.

Früher erfolgte die Bestellung über ein Formular per E-Mail und auch per Telefon. Die große Zahl von Standards erzwingt dann aber ein anderes Vorgehen. Warum nicht für den Bestellvorgang eine Web-Applikation verwenden? Der Nutzer kann sich so selbst eine Übersicht über vorhandene Standards verschaffen und die Bestellung direkt in Auftrag geben.

Dazu muss die Web-Anwendung auf die LIMS-Tabellen zugreifen. Dazu haben wir unsere Testinstallation verwendet, deren Datenbestand täglich aktualisiert wurde. In der ersten Entwicklungsstufe war nur eine Textsuche möglich, in der zweiten Stufe auch eine Suche über die Struktur. Schließlich wurde auch ein Warenkorb implementiert.

Der Bestellvorgang beginnt mit dem Aufruf des Intranet-Portals PALLASI (das „i“ steht hier für Intranet). Der Zugang ist über ein Passwort geschützt. Nach der Einwahl wird die Suche gestartet (Abb. 3).

Als Ergebnis erhält der Anwender eine Liste von Referenzgegenständen, von denen er sich die Details ansehen kann (siehe Abb. 4). Für eine Struktursuche muss das ChimePro von MDL installiert sein. Dieses Pluggin erlaubt sowohl

eine exakte Struktursuche als auch die Suche über ähnliche Strukturen (Konfigurationsisomere) oder Substrukturen.

Der Nutzer wählt seine gewünschten Substanzen aus und sammelt sie im Warenkorb. Danach wählt er die Empfängeradresse aus. Schließt er die Bestellung ab, so geht eine E-Mail sowohl ans Bearbeitungslabor als auch zur Bestätigung an den Besteller und den Empfänger. Optional lassen sich so auch weitere beteiligte Personen informieren.

Vor dem Versenden der Bestellung kann der Anwender seine Angaben noch einmal kontrollieren und sich den Bestellauftrag ausdrucken (Abb. 5).

Der Mitarbeiter im Labor erhält die E-Mail. Gleichzeitig wird im LIMS automatisch ein Bestellauftrag, der der Kostenverfolgung dient, angelegt. Bei der Bearbeitung des LIMS rückt wieder das LIMS mit seiner Substanzverwaltung in den Vordergrund. Hier wird die angeforderte Bestellmenge ausgebucht und ein Hinweis auf Besteller und Bestellgrund eingegeben. Damit wird die gesamte Abgabehistorie einer Substanz nachvollziehbar.

Da alle Angaben in elektronischer Form vorliegen, kann eine Vielzahl von benötigten Reports erzeugt werden. So wird zum Beispiel regelmäßig eine Liste über alle zur Kontrolle anstehenden Referenzgegenstände erstellt, oder auch ein Abrechnungsreport zur Kostenverfolgung oder als Kundeninformation erzeugt.

Daneben lässt sich das PALLASI wegen seiner Leistungsfähigkeit als Suchmaschine auch hervorragend als Referenzdatenbank für chemische Strukturen und chemische Bezeichnungen nutzen.

Basis ist das LABS/Q

Das PALLAS ist eine Ausprägung des LABS/Q der Firma iCD. Das Programm setzt auf der Oracle-Datenbank auf. Wir nutzen zurzeit die Version 8.17 unter Windows2000. Die Oracle-Tabellen des LABS/Q wurden auf unseren Web-Portal-Rechner übertragen. Diese Tabellen werden täglich aktualisiert. Damit sind auf unserem Web-Server zwei Oracle-Instanzen installiert: eine für die LIMS-Daten, auf der anderen läuft ISIS-Host von MDL, die Strukturdatenbank der Referenzgegenstände.

Die Bestellapplikation wurde mit Hilfe des Oracle-Portals entwickelt. Das Oracle-Portal seinerseits ist ebenfalls eine Web-Applikation, die es erlaubt, dynamische Web-Seiten mit Datenbankinhalten zu generieren. Als Programmiersprache wird SQL für die Datenbank verwendet, ansonsten werden PL/SQL, Java (Portal

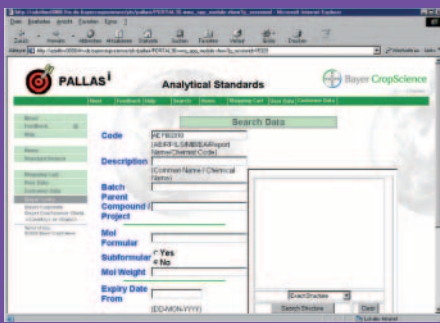


Abb. 3: Die Suche nach einem Standard: Der Bestellvorgang beginnt auf der Startseite des Intranet-Portals Pallas.

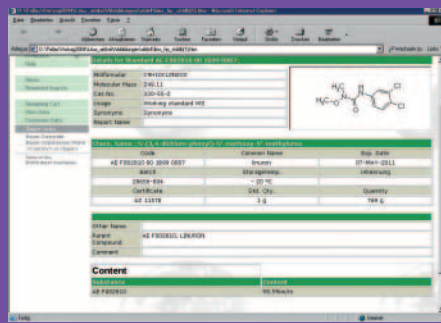


Abb. 4: Das Ergebnis der Recherche in Pallas: Der Anwender erhält eine Liste von Referenzgegenständen, von denen er sich Details anzeigen lassen kann. Anschließend erfolgt die Auswahl der Substanzen.

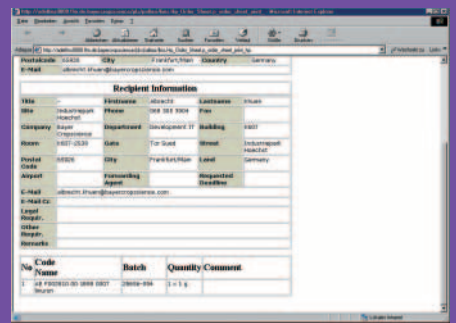


Abb. 5: Der Bestellauftrag: Vor dem Versenden kann der Besteller seine Angaben noch einmal überprüfen und sich den Auftrag ausdrucken.

intern) und HTML für die eigentliche Programmierung der dynamischen HTML-Seiten eingesetzt. Als Web-Server nutzt das Oracle Portal den Apache-Server.

Die Bestellung wird in einer Tabelle der Oracle-Datenbank abgelegt. Diese Tabelle wird in Fünf-Minuten-Abständen von einem Perlskript ausgewertet, das die Bestellung als E-Mail über einen SMTP-Server an den Besteller und Bearbeiter verschickt. Allerdings können über das SMTP-Gateway aus Sicherheitsgründen nur Adressen der Bayerwelt erreicht werden. Immerhin wird durch diese Lösung vermieden, das Firmen-„E-Mail“-System LotusNotes auf den Server zu installieren.

In der ersten Stufe waren nur Textsuchen möglich. Ein weiterer Ausbau erlaubte dann auch die Struktursuche. Diese setzt auf der ISIS-Host-Datenbank von MDL auf. Wir haben eine separate Datenbank, die nur die Strukturen der Referenzgegenstände enthält, auf dem Web-Server angelegt. Diese Datenbank wird täglich über einen Perlskript automatisch aktualisiert. Dazu wird das Ole2-Modul von Perl sowie die Ole2-Schnittstelle des ISIS-Clients ISIS-Base genutzt.

Für die Veröffentlichung der Strukturen im Web nutzen wir die von MDL angebotenen Techniken: Den Chemscape-Server auf der Serverseite, der an den Internet-Informationserver von Microsoft andockt. Im Browser muss für die Suche und Darstellung von Strukturen das aktuelle ChimePro-Pluggin installiert sein. Dieses Tool bieten wir auf der PALLASI-Homepage zum Herunterladen an.

Hohe Akzeptanz bei den Mitarbeitern

Zurzeit sind etwa 250 Nutzer registriert. Das Anlegen der Nutzer erfolgt mit einem kleinen Perl-Programm, das die Personendaten dem Bayermail-Adressverzeichnis entnimmt und somit das Anlegen neuer Benutzer erleichtert. Jeder neue Nutzer wird mittels E-Mail über sein Passwort und die Web-Adresse in-

formiert. Schließlich wird überwacht, ob die Seite erreichbar ist.

Im gegenwärtigen Zustand haben wir bereits eine hohe Integration der unterschiedlichen Funktionen im Datensystem erreicht. Die wesentlichen Komponenten in diesem System sind

- Analytik/Zertifikat
- Lagerverwaltung
- Bestellung und Lieferung
- Kostenverfolgung

In mancher Hinsicht blieben alte Abläufe erhalten. So z.B. der Eingang der Bestellung per E-Mail, obwohl nun dieser Vorgang über die Web-Applikation läuft. Die Akzeptanz bei den Mitarbeitern ist außerordentlich hoch. In kurzer Zeit haben wir erreicht, dass über 60 % der Bestellungen über das Web-Portal eingehen, was sich positiv auf die Arbeitsabläufe auswirkt.

Als Programme und Programmiersprachen kommen zum Einsatz:

- LABS/Q (Boxes)
- Oracle (SQL, PL/SQL, Java)
- Apache (HTML), MS Internet Informationserver (HTML,VB)
- Chemscape/ChimePro (VB)
- Perl
- LotusNotes (Lotusskript)

Die Liste zeigt: Es liegt ein heterogenes System mit unterschiedlichen Programmiersprachen vor. Als Werkzeug zum Datenaustausch zwischen den Programmen kommt Ole2 und die Datenbankschnittstelle von Oracle, SQL*Net zum Einsatz. Für die Dateneingabe ins LIMS (Kostenaufträge) nutzen wir den Transfer von Dateien mit Daten im XML-Protokoll.

Das Ziel, eine robuste, firmeninterne Such- und Bestellmaschine für Referenzgegenstände bereitzustellen und in die vorhandene Systeminfrastruktur sowie in die vorhandenen Arbeitsabläufe zu integrieren, haben wir voll erreicht. Das System ermöglicht es den Mitarbeitern, eine große Anzahl von Bestellungen sicher entgegenzunehmen und schnell und strukturiert zu bearbeiten.

Dr. rer. nat. Albrecht Khuen

Fachrichtung Physikalische Chemie; 1980–1991 als Mitarbeiter der TU-Berlin Entwicklung von Hard- und Software für die NMR-Spektroskopie; 1991 Rechneinsatz in der Chemie bei BCS, Abteilung Development IT, Mitarbeit an LIMS-Projekten in der Rückstandsanalytik, Produktanalytik und in der Entwicklung von Formulierungen.

Dipl.-Ing. Rüdiger Weilbacher

Fachrichtung Chemische Technologie in Darmstadt; Leitung der Arbeitsgruppe „Analystenstandards“; firmenweite Bereitstellung von GLP-Referenzgegenständen für alle Produktphasen (Forschung, Entwicklung, Produktion, Verkauf).

Korrespondenz

Bayer CropScience GmbH
Development IT
Industriepark Höchst
Gebäude K607
65626 Frankfurt am Main
albrecht.khuen@bayercropscience.com
www.bayercropscience.com

Dipl.-Ing. Christoph Ziegler

1989 Maschinenbau und 1993 Elektrotechnik; 1995–2000 Projektarbeit und Beratung im Bereich CAD und PDM; Seit 2000 Projektarbeit, Konzeption und Software-Entwicklung im Bereich Dokumenten-Management, Archivierung und Portale bei der Finanzverwaltung Baden-Württemberg, der Oberfinanzdirektion Koblenz, bei Bayer Cropscience und bei der BASF AG.

Hewlett-Packard GmbH
61352 Bad Homburg
christoph.ziegler@hp.com

Kontakt

Bernd Winker
iCD GmbH
Augustinusstraße 9d
50226 Frechen-Königsdorf
bwinker@icd-gmbh.de
www.icd-gmbh.de