

# Die Spätschicht übernimmt der MPS

Die analytische Qualitätskontrolle pharmazeutischer Produkte ist gesetzlich streng geregelt. Die eingesetzten Mengen an Zutaten, Standards und Lösemitteln sind exakt zu bestimmen, Stabilitätstests durchzuführen und die Analysengeräte auf ihre Funktionstüchtigkeit zu überprüfen. Zentrales Element im Kanon der analytischen Qualitätssicherung und Produktkontrolle bildet beim Pharmaunternehmen Schülke & Mayr GmbH der GERSTEL-MultiPurposeSampler (MPS) mit integrierter vollautomatisierter Wägeooption.



Hauptsitz von Schülke & Mayr in Norderstedt bei Hamburg.

Die im Jahr 1889 gegründete Schülke & Mayr GmbH, heute eine hundertprozentige Tochter der Air Liquide Deutschland GmbH, ist international führend auf dem Gebiet der Hygiene und Infektionsprävention, des mikrobiologischen Qualitätsmanagements (MQM) und der chemischen

und technischen Konservierung. Das mittelständische Unternehmen beschäftigt weltweit rund 800 Mitarbeiter, 550 in Deutschland, allein zehn Prozent davon arbeiten im Bereich Forschung & Entwicklung am Hauptsitz der Firma in Norderstedt, 20 Kilometer von Hamburg entfernt.

Schülke & Mayr produziert und vertreibt Desinfektionsmittel, Antiseptika, Konservierungsmittel, Biozide, medizinische Hautpflegemittel, Deodorantwirkstoffe und Systemreiniger. Zu den Kunden des Unternehmens zählen Krankenhäuser und andere medizinische Einrichtungen sowie die Pharma-, Kosmetik- und Lebensmittelindustrie. Kraftstoffhersteller setzen ihrem Dieselmotorkraftstoff Konservierungsmittel von Schülke & Mayr zu und Emulsionen des Unternehmens werden bei der Förderung von Erdöl eingesetzt.

Summa summarum handelt es sich bei dem Großteil der Erzeugnisse um medizinische Produkte und Arzneimittel. Schülke & Mayr ist daher als Pharmaunternehmen eingestuft und unterliegt somit auch den strengen gesetzlichen Rahmenbedingungen und Richtlinien der Branche hinsichtlich Produktüberwachung und Qualitätskontrolle. Hierzu zählen beispielsweise die Good Manufacturing Practice (GMP), das Arzneimittelgesetz (AMG), die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), der EG-GMP-Leitfaden, das Medizinproduktegesetz, die Kosmetikverordnung und die Biozidrichtlinie.

In diesem Zusammenhang zu sehen ist die strenge Eingangskontrolle der zu verarbeitenden Rohstoffe, die kontinuierliche Untersuchung von Halbfertigwaren sowie

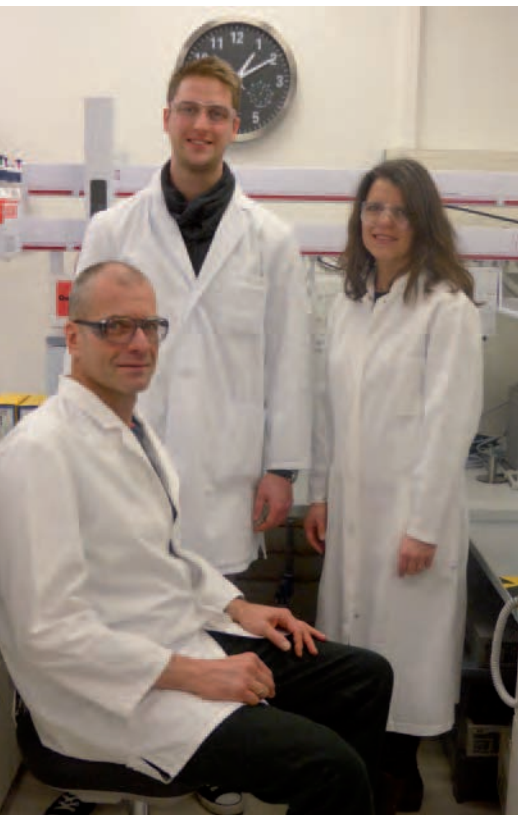
die regelmäßige Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Produkt. An den Fertigwaren werden Stabilitätstests durchgeführt, um sicherzustellen, dass sich Präparate nicht infolge von Alterungsprozessen in Struktur und Zusammensetzung verändern und zu einem Risiko werden. Ein weiteres wichtiges Themenfeld ist die turnusmäßige Überwachung der eingesetzten Prüfmittel.

## Keine Qualitätskontrolle ohne instrumentelle Analytik

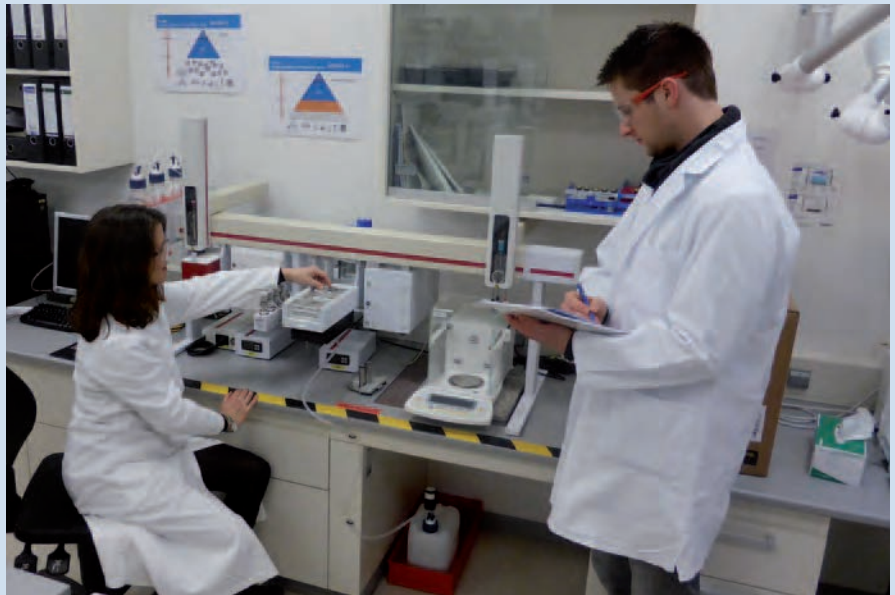
Analysiert wird bei Schülke & Mayr im eigenen Labor. Die wichtigsten Instrumente stellen die Gas- und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (GC/HPLC) dar. Die zugrundeliegenden Analysemethoden werden im unternehmensinternen Qualitätskontrolllabor entwickelt und gemäß den gesetzlichen Anforderungen validiert.

Als übergeordnete Instanz im Unternehmen liegt das Hauptaugenmerk von Andreas Teevs, einem langjährigen Mitarbeiter der Abteilung Qualitätskontrolle-Verfahrenssicherung, auf der Methodenentwicklung sowie der Qualifizierung von Geräten und Validierung von Verfahren und deren Etablierung in der Routine.

Rund 40.000 Vermessungen fallen bei Schülke & Mayr pro Jahr an, 90 Prozent werden mittels GC und HPLC analysiert, bei 10.000 davon kümmert sich der Multi-PurposeSampler (GERSTEL-MPS) um die automatisierte Probenvorbereitung. In der Regel handelt es sich bei den MPS-Proben um flüssige Formulierungen. Das Probenaufkommen, berichtet Andreas Teevs, sei



Zum Tagesgeschäft von Andreas Teevs (l.) und seinen Kollegen Michael Bosnak und Beate Teevs-Aschinger gehören die Entwicklung und Etablierung von Messmethoden und die Qualifizierung von Analysengeräten.



Bei Schülke & Mayr in Norderstedt arbeitet man mit mehreren MPS-Systemen, unter anderem einer Standalone-Variante, um zum Beispiel vollständig automatisiert interne Standards dosieren und Verdünnungsreihen herstellen zu können. Die Wägeoption des GERSTEL-MPS spielt in diesem Kontext eine wichtige, wenn nicht gar eine zentrale Rolle.



Sämtliche GERSTEL-MPS bei Schülke & Mayr verfügen nicht nur über eine Wägeoption, sondern ebenso über zwei Türme (Arme), um unterschiedliche Volumina dosieren zu können, ohne die Spritze tauschen zu müssen. Die „Brücke“, ein MPS im XL-Format, beschickt nicht nur ein GC-System, sondern zudem auch noch einen herkömmlichen Autosampler zur Rechten.



Im Zuge der Neustrukturierung des Labors legte man bei Schülke & Mayr großen Wert auf eine automatisierte Probenvorbereitung. Im Fokus stand die Anschaffung eines Autosamplers, der über eine integrierte Wägeoption, sprich: eine Waage verfügt, um u. a. automatisiert Dosierschritte mittels Differenzwägung überprüfen und protokollieren zu können. Fündig wurde das Unternehmen bei GERSTEL und dem MultiPurposeSampler (MPS).

in den vergangenen Jahren rasant gestiegen, was Unternehmen und Laborpersonal vor große Herausforderungen gestellt habe. Allein in den letzten fünf Jahren habe sich die Zahl der Labormitarbeiter annähernd verdoppelt. Am Status quo der Mitarbeiterzahl werde sich absehbar zunächst nichts mehr ändern. In puncto Probenaufkommen jedoch weise der Trend in Richtung Zuwachs.

Um den hohen Anforderungen weiterhin gerecht werden zu können und die Produktivität des Labors auch angesichts steigender Probenzahlen bei gleichem Personalstand hochzuhalten, sei darüber nachgedacht worden, neben der Früh- und Spätschicht die Nachtschicht einzuführen. Dieser Schritt hätte zwar die Laufzeit der Geräte und vermutlich auch den Probendurchsatz erhöht, sagt Andreas Teevs, allerdings auf Kosten der Mitarbeiter; jeder einzelne hätte eine deutliche Mehrbelastung verkraften müssen. Nach einigen Überlegungen habe man sich schließlich für eine attraktivere Alternative entschieden: Statt in einem drei Schichtensystem zu arbeiten, wurde der Entschluss gefasst, den Automatisierungsgrad der Analytik zu erhöhen. Gesagt, getan: die Nachtschicht übernimmt heute der GERSTEL-MultiPurpose-Sampler (MPS).

### Keine verlässliche Analytik, ohne präzises Wägen

„Eine große Stückzahl an Proben über Nacht analysieren – unbeobachtet von Personal –, das klingt nicht nur gut, es



funktioniert auch“, weiß Andreas Teevs. Allerdings sind an den Erfolg eines solchen Vorhabens Bedingungen geknüpft. Enthalten habe ihr Lastenheft als unverzichtbaren Bestandteil die Möglichkeit zum vollständig automatisierten Wägen von Proben sowie das Dosieren von Standard- und Reagenzlösungen und das damit verbundene Erstellen umfangreicher Verdünnungsreihen.

Vielfach ersetzt Schülke & Mayr heute die Vollpipette durch das präzise Dosieren mittels MultiPurposeSampler (MPS) und dessen automatisierter Wägeoption. Nachvollziehbar, meint Andreas Teevs und liefert die Erklärung: „Die Dosiergenauigkeit einer 1000 µL Spritze liegt über 99,5 Prozent, bei einer relativen Standardabweichung von kleiner 0,2 Prozent. Damit arbeitet der MPS genauer und präziser als jemand, der eine manuelle Vollpipette verwendet“, sagt der Experte.

Die Einwaage von Proben und internen Standards sowie deren Weiterverarbeitung ist von Hand möglich, allerdings nur unter großem Zeitaufwand, wie man bei Schülke & Mayr weiß.

Im Zuge der Neustrukturierung des Labors, insbesondere in puncto automatisierter Probenvorbereitung, habe man daher großen Wert auf einen Autosampler gelegt, der über eine integrierte Wägeoption verfügt. „Fündig wurden wir beim GERSTEL-MPS in der DualHead-Variante, um auch unterschiedliche Volumina dosieren zu können, ohne die Spritze tauschen zu müssen“, schildert Andreas Teevs. Der MultiPurposeSampler verfüge aber nicht nur über die geforderte Option, also die Möglichkeit, Dosierschritte mittels Differenzwägung zu überprüfen und akkurat zu protokollieren, wie der Experte

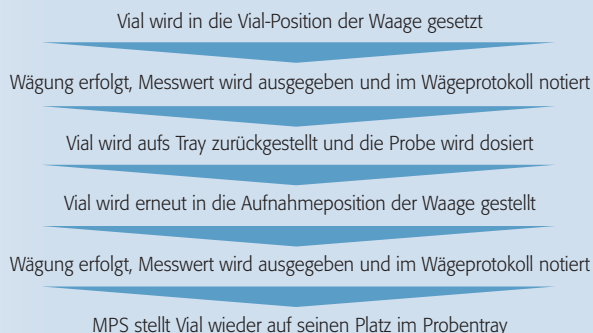
sagt: „Mit dem MPS automatisieren wir obendrein sämtliche in der GC und HPLC üblichen Schritte der Probenvorbereitung einschließlich der Probenaufgabe.“

### Die „ausgewogene“ Laborausstattung macht den Erfolg

Andreas Teevs und seine Kollegen arbeiten derzeit mit mehreren MPS-Systemen: einer Standalone-Variante, um vollständig automatisiert interne Standards dosieren und Verdünnungsreihen herstellen zu können; mit einem MPS im XL-Format, einer „Brücke“ nicht unähnlich, wird zum einen die Probenvorbereitung und Probenaufgabe nicht nur für das GC-System zur Linken ausgeführt; obendrein beschickt dieser MPS einen an ein weiteres GC-System zur Rechten angeschlossenen herkömmlichen Autosampler. Ein dritter MPS thront auf einem weiteren GC-System. Ausgestattet ist jeder MPS mit der GERSTEL-Wägeoption, sprich einer Waage (hier: Sartorius ME 235S OCS), sowie temperierbaren Trays, um die Stan-

dard- und Reagenzlösungen bei konstanten 20 °C lagern zu können, und zwei Türmen (Armen) für den zeitgleichen Einsatz unterschiedlicher Spritzen. Die Wägung erfolgt als wählbarer Bestandteil der Methodeneinstellung in der PrepSequenz der GERSTEL-MAESTRO-Steuersoftware (siehe Ablaufdiagramm unten). „Das resultierende Wägeprotokoll lässt sich als Excel-Datei oder als mit Semikolon getrennte Textdatei (CSV-Datei) zur weiteren Verwendung, etwa in einem LIMS oder Chromatographie-System, verwenden“, berichtet Andreas Teevs.

Ob sie durch die vollständige Automatisierung der Analytik Zeit einsparen? Wohl eher nicht, sagt Andreas Teevs. Allerdings führe der Einsatz des MPS mit Wägeoption dazu, dass das Labor nachhaltig effizienter und produktiver arbeite: Der MPS ermögliche es, Analysen in der Nacht durchzuführen, ohne dass Personal anwesend ist; am Morgen danach lassen sich die Messergebnisse auswerten und die Chargen freigeben, was zu kürzeren Wartezeiten in der Produktion führe.



Schritte, die der MPS im Zuge des Wäge-Schritts automatisiert ausführt.



Blick hinter die Kulissen: GC/LC-Labor von Schülke & Mayr

## Stabilitätstest

Arzneimittel unterliegen ständigen Stabilitätsprüfungen: im Zuge der Produktentwicklung, der Zulassung des Produkts und auch noch nach seiner Einführung in den Markt wird vom Hersteller untersucht, u. a. im Rahmen sogenannter Ongoing-Stabilitätstests, ob und wenn ja, welche Verunreinigungen sich im Produkt bilden, was auch nach Jahren zu einer Änderung der Haltbarkeit oder, im schlimmsten Fall, zu einem Rückruf eines bewährten Medikaments führen kann. Um Stabilitätstests durchführen zu können, werden je Charge Prüfmuster unterschiedlichen Lager- und Temperaturbedingungen ausgesetzt und in regelmäßigen Abständen einer umfangreichen Analyse zugeführt.

„Alles in allem erledigt der MPS heute die komplette Analyse – davon haben wir früher nur geträumt“, sagt Andreas Teevs. Allerdings sei man immer noch in der Lage, um auf alle Eventualitäten gefasst zu sein, etwa ein „Worst-Case“-Szenario wie den Ausfall ganzer Gerätschaften, sämtliche Schritte der Probenvorbereitung – einschließlich der Einwaage von Probe und der Erstellung von Verdünnungsreihen – manuell auszuführen.

## Überwachung der Prüfmittel gefordert und notwendig

Da das Arzneimittelumfeld ein Höchstmaß an Präzision und Richtigkeit verlangt, werden „alle Analysensysteme regelmäßig einer detaillierten Prüfung unterzogen, um mögliche Fehlerquellen ausfindig zu machen und Messungenauigkeiten bereits im Ansatz zu verhindern“, berichtet Andreas Teevs. Als Schlüsseltechnik erweise sich in diesem

Kontext ebenfalls der MPS ausgestattet mit der automatisierten Wägeooption: „Analysengeräte können unter Umständen erheblich die Genauigkeit der Messergebnisse beeinflussen“, wie Andreas Teevs im Laufe seiner 35 Jahre, die er für das Unternehmen inzwischen tätig sei, festgestellt habe.

Mit dem GERSTEL-MultiPurpose-Sampler (MPS) ließen sich seit der Einführung system- und verschleißbedingte Einflüsse kontrollieren, die eine Leistungsver schlechterung zur Folge haben können. Zum Beispiel könnten sich beim Aufziehen der Spritze Gasblasen bilden und Dosiervolumen verfälschen.

So etwas könne geschehen, „wenn der Spritzenkolben infolge eines vermehrten Gebrauchs verschleißt und sich Undichtigkeiten bilden“, schildert Andreas Teevs. Mit Hilfe der Wägeooption ließen sich mögliche Fehler im System, etwa infolge von Verschleißerscheinungen, frühzeitig erkennen und Maßnahmen ergreifen, mit denen sich präzise und richtige Ergebnisse auf Dauer sicherstellen lassen. „Ohne Wägeooption“, ist der Experte überzeugt, „wäre eine regelmäßige Systemkontrolle und das Auffinden potenzieller Fehlerquellen nicht oder nur schwerlich möglich.“



Verschleißerscheinungen am technischen Gerät können zu Ungenauigkeiten und damit zu falschen Messergebnissen führen. Um die Sicherheit von Verbrauchern und Patienten zu erhöhen, unterliegen Pharmaunternehmen strengen Richtlinien. Der GERSTEL-MPS mit Wägeooption hilft dabei, die regelmäßig geforderten Systemtests durchzuführen.