

6.3 Einwaagekorrektur – was ist das?

Wirkstoffgehalt

Bei einigen Ausgangsstoffen in der Rezeptur sind Einwaagekorrekturen erforderlich, bei diesen Substanzen reicht es nicht aus, einfach die auf der ärztlichen Verordnung angegebene Menge einzusetzen. Einige Wirk- und Konservierungsstoffe weisen chargenabhängig durch Schwankungen im Gehalt oder durch einen hohen Trocknungsverlust einen Mindergehalt auf.

Ausgangsstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln weisen Schwankungen im Gehalt auf, die zulässige Schwankung ist dabei in der Stoffmonographie des Arzneibuchs festgelegt. Das Arzneibuch bezieht den Gehalt eines Wirkstoffs normalerweise auf die wasserfreie Substanz. Der Wassergehalt einer Substanz darf nicht mit dem Kristallwasser verwechselt werden. Wassermoleküle, die in den Kristallen des Arzneistoffs in stöchiometrischen Verhältnissen enthalten sind, werden dabei als Kristallwasser bezeichnet. Bei der Bestimmung des Trocknungsverlustes geht das freie Wasser verloren, das Kristallwasser verdampft normalerweise nicht. Bei kristallwasserhaltigen Wirkstoffen muss der Wassergehalt also nicht berücksichtigt werden.

Erythromycin

Ein bekanntes Beispiel ist in diesem Zusammenhang der Wirkstoff Erythromycin. Das Arzneibuch fordert für das Antibiotikum einen Gehalt von 93 bis 102 % und lässt zusätzlich einen Wassergehalt von bis zu 6,5 % zu. Im Extremfall enthält eine Charge einen Gehalt von 93 % und einen Wasseranteil von 6,5 %. Ohne eine Einwaagekorrektur käme es in der fertigen Rezeptur zu einer starken Unterdosierung des Wirkstoffes.

Früher existierten für bestimmte Substanzen pauschale Zuschläge, mittlerweile wird für jede neue Charge einer Rezeptursubstanz ein individueller Einwaagekorrekturfaktor berechnet.

Das NRF beschreibt im **Kapitel I.2.1.1.** allgemeine Hinweise zur Faktorisierung und Mehreinwaage. Bei Ausgangsstoffen empfiehlt das NRF eine Korrektur ab einem Mindergehalt von mehr als 2 %. Bei manchen Arzneistoffen können durch Streuung der Ergebnisse der Gehaltsbestimmung theoretisch auch Werte über 100 % auf dem Prüfzertifikat zu finden sein. Eine negative Einwaagekorrektur im Sinne einer Erniedrigung einer Einwaage wird dabei nicht durchgeführt – einzige Ausnahme wäre ein Gehalt der Ausgangssubstanz von mehr als 110 %.

Datenbank mit Wirkstoffen

Als praktische Arbeitshilfe ist im DAC/NRF eine Excel-Wirkstoffdatenbank mit den benötigten Formeln zur Berechnung des Korrekturfaktors hinterlegt. Die Substanzen sind hier alphabetisch und mit allen relevanten Daten aus der Arzneibuchmonographie angeordnet. Die Werte aus dem chargenbezogenen Prüfzertifikat für Gehalt und Trocknungsverlust oder Wassergehalt werden in die gelben Zellen eingetragen. Bei Vitamin A und D₃ und Wirkstoffen wie beispielsweise Nystatin oder Gentamicinsulfat wird zur Berechnung ihre Aktivität in Internationalen Einheiten (I.E.) herangezogen. Nachdem die entsprechenden Eingaben mit der Enter-Taste bestätigt wurden, können die entsprechenden Einwaagekorrekturfaktoren in den blauen Zellen abgelesen werden.

Praktisches Vorgehen

- » Korrekturfaktor direkt bei der Eingangskontrolle berechnen und auf 3 Stellen nach dem Komma runden.
- » Korrekturfaktor auf das Standgefäß aufbringen.
- » Verordnete Substanzmenge mit dem Korrekturfaktor multiplizieren, so erhält man die erhöhte Soll-Einwaage.
- » Auf dem Rezepturetikett wird nicht die erhöhte Einwaagemenge deklariert, sondern die ursprünglich verordnete Dosis des Wirkstoffs angegeben.

Das Wichtigste in Kürze

- » Durch Gehaltsschwankungen oder durch einen hohen Wassergehalt können Ausgangsstoffe zur Rezepturherstellung einen chargenabhängigen Mindergehalt aufweisen.
- » Bei Wirkstoffen und Konservierungsmitteln wird daher eine Einwaagekorrektur ab einem Mindergehalt von mehr als 2 % empfohlen.
- » Die Korrekturfaktoren können direkt bei der Eingangskontrolle der jeweiligen Substanz mit Hilfe einer Wirkstoffdatenbank aus dem DAC/NRF, die die benötigten Formeln enthält, berechnet werden.

6.4 Richtiges Wiegen

Waagen

Zu den wichtigsten Arbeitsgeräten bei der Herstellung von Arzneimitteln zählt die Waage, regelmäßig wird sie für das korrekte Abwiegen verordneter Wirk- und Hilfsstoffe benötigt (Abb.6.5). Dabei zählt die genaue Einwaage des Arzneistoffs zu den entscheidenden Schritten während der

Herstellung einer Zubereitung, Fehler beim Wiegen lassen sich später nicht mehr ausgleichen und führen zu qualitativ minderwertigen Arzneimitteln. Unter- oder Überdosierungen der Wirkstoffe sind dabei häufig auf ein nicht korrektes Arbeiten mit der Waage zurückzuführen.



Abb. 6.5 Korrektes Abwiegen stellt einen der wichtigsten Schritte bei der Arzneimittelherstellung dar (© Gerhard Seybert – Fotolia.com)

Masse, Gewicht, Schwerkraft

Mit Hilfe einer Waage kann die Masse eines Körpers auf der Grundlage der auf diesen Körper wirkenden Schwerkraft bestimmt werden. Dabei kann entweder die Masse direkt bestimmt oder mit der Gewichtskraft einer anderen bekannten Masse verglichen werden. Die Basiseinheit der Masse wird in Kilogramm oder Teilen davon, Gramm und Milligramm, angegeben. Die Gewichtskraft eines Körpers verhält sich dabei direkt proportional zu seiner Masse, die Basiseinheit der Gewichtskraft (Schwerkraft) ist das Newton (N).

In der Apotheke sind unterschiedliche Typen von Waagen zu finden. Mechanische Waagen und Handwaagen sollen wegen mangelnder Eichfähigkeit nicht mehr verwendet werden, üblicherweise kommen in der Apotheke elektronische Digitalwaagen zum Einsatz. Diese können die Gewichtskraft nicht direkt messen sondern arbeiten nach dem sogenannten Masse-Kraft-Vergleich mit Hilfe einer eingebauten elektromagnetischen Spule.

Eichen

Grundsätzlich müssen zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln verwendete Waagen alle 2 Jahre geeicht werden. Bei der Eichung handelt es sich um eine vom Gesetzgeber vorgeschriebene Prüfung eines Messgeräts auf Einhaltung der eichrechtlichen Vorschriften, ein Beauftragter des Eichamtes eicht mit Hilfe amtlicher Gewichtsstücke die Waage. Durch das Eichsiegel wird anschließend die ordnungsgemäße Eichung am überprüften Gerät markiert.

Eichfähige Waagen können in vier Genauigkeitsklassen eingeteilt werden:

- Klasse I: Fein- oder Analysenwaagen
- Klasse II: Präzisions- oder Rezepturwaagen
- Klasse III: Industrie- und Handelswaagen
- Klasse IV: Grobwaagen

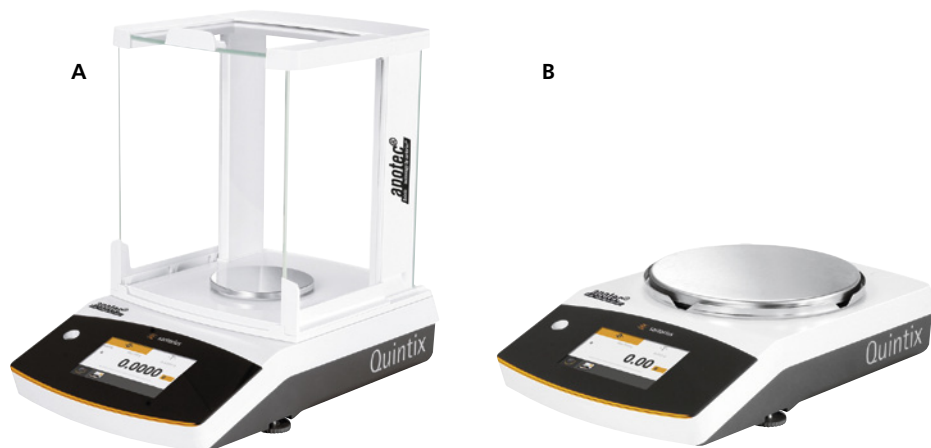


Abb. 6.6 **A** Analysenwaage und, **B** Rezepturwaage (Wepa-Apothekenbedarf)

In der Apotheke werden zur Herstellung von Arzneimitteln ausschließlich Waagen der Genauigkeitsklassen I und II verwendet, nur sie gewährleisten eine ausreichend hohe Richtigkeit bei der Wirkstoffeinwaage (● Abb.6.6).

Kalibrieren

Beim Kalibrieren handelt es sich um eine durch einen Mitarbeiter aus der Apotheke vorgenommene Überprüfung der Richtigkeit der Digitalanzeige. Dazu wird ein geeignetes Prüfgewicht auf die Waagschale gelegt und mit der elektronischen Anzeige auf der Waage verglichen. Die Abweichung der Anzeige vom wahren Wert wird dokumentiert, die zulässigen Grenzen für die Abweichung sowie das Kalibrierungsintervall können dabei vom Anwender selbst festgelegt werden.

Für Apotheken ist es empfehlenswert einmal täglich ein externes Prüfgewicht bekannter Masse im relevanten Wägebereich aufzulegen, so kann leicht überprüft werden, ob die Waage korrekt arbeitet. Bei unzulässigen hohen Abweichungen sollte daraufhin eine Justierung der Waage erfolgen.

Justieren

Mit Hilfe der Justierung erfolgt die exakte Einstellung der Waage, eine Abweichung zwischen dem angezeigten und dem wahren Messwert soll dadurch beseitigt werden. Zunächst wird dazu die Libelle der Waage nivelliert, das heißt durch Drehen an den Stellfüßen wird die Waage ausbalanciert, bis sich die Luftblase der Libelle wieder in der Mitte befindet. Anschließend wird eine externe Justierung mit Hilfe von Prüfgewichten und einem Justierprogramm für elektronische Waagen durchgeführt. Moderne elektronische Waagen besitzen dagegen ein Programm zur internen Justierung.

Durch ein in die Waage integriertes Gewicht und die Funktion „isoCAL“ wird diese automatisch durchgeführt. Nach dem Drücken der entsprechenden Taste muss nur gewartet werden, bis die Digitalanzeige ohne äußeren Eingriff wieder in Nullstellung steht.

Eine Justierung ist immer dann nötig, wenn die Umgebungsbedingungen einer Waage wie beispielsweise der Aufstellungsort oder die Umgebungstemperatur verändert wurden. In der Praxis bedeutet dies, dass eine Justierung der Waage auch beim versehentlichen Verrutschen der Waage erfolgen muss oder auch wenn sich die Raumtemperatur geändert hat.

Kenndaten einer Waage

Um eine korrekte Einwaage zu gewährleisten sind die Angaben auf dem Kennzeichnungsschild der Waage zu beachten (■ Tab. 6.4).

Tab. 6.4 Kenndaten von Waagen auf dem Kennzeichnungsschild oder Gehäuse

Angabe	Bedeutung
Genauigkeitsklasse	I, II, III, IV
Maximallast „max“	Obergrenze des Wägebereichs in Gramm
Mindestlast „min“	Untergrenze des Wägebereichs in Gramm
Eichwert „e“	Eichrechtlich maximal zugelassene Abweichung vom Messwert in Gramm
Teilungswert „d“	Kleinster Ziffernschritt der Digitalanzeige

Maximallast

Die Maximallast oder auch Höchstlast gibt die maximale Belastung der Waage an. Diese Angabe darf nicht überschritten werden, da es sonst zu Ungenauigkeiten beim Herstellungsvorgang kommen kann. Um eine Schädigung der Waage zu vermeiden erlischt bei modernen Waagen bei einer Überlastung die Anzeige und der Wägevorgang muss abgebrochen werden. Bei der Auswahl von Waage und Wägegefäß ist zu beachten, dass die eingewogenen Substanzen aber auch das Gefäß die Waage belasten.

Mindestlast

Die Mindestlast gibt die untere Grenze des eichfähigen Wägebereichs an, die erforderliche Mindestlast muss dabei mit der Einwaage jedes einzelnen Rezepturbestandteils überschritten werden. Sie lässt sich auch nicht durch eine Vorlast (z. B. Fantaschale) oder Drücken der Tara-Taste umgehen. Rein technisch kann es durchaus möglich sein auch unterhalb der Mindestlast

eine Anzeige an der Waage ablesen zu können, bei Unterschreitung erfolgt normalerweise keine Warnung. Zeigt eine Waage beispielsweise die Einwaage auf eine Stelle nach dem Komma an, so lässt diese Ablesbarkeit keine Schlussfolgerung darauf zu, ob eine Menge von 0,1 g Arzneistoff mit ausreichender Genauigkeit abgewogen werden kann.

Tipp für die Praxis

Der relevante Wägebereich liegt bei Fein- oder Analysenwaagen (Genauigkeitsklasse I) meist im Bereich von 0,01 und 100 g, bei Präzisions- oder Rezepturwaagen (Genauigkeitsklasse II) zwischen 1 g und 500 bis 1 000 g.

Eichwert

Der auf der Waage angebrachte Eichwert dient zur Festlegung der sogenannten Verkehrsfehlergrenze (VFG) einer elektronischen Waage. Typische Werte für Feinwaagen sind dabei $e = 0,001$ g, für Präzisionswaagen $e = 0,1$ g. Auf Feinwaagen kann also 1,0 g einer Substanz mit einer Genauigkeit von ± 1 Milligramm (mg) abgewogen werden, auf einer Präzisionswaage dagegen mit einer Genauigkeit von ± 100 Milligramm (mg).

Im unteren Belastungsbereich entspricht diese Verkehrsfehlergrenze dem Eichwert, im mittleren und im höheren Bereich steigt dieser Wert an und entspricht dann dem Doppelten bzw. Dreifachen des Eichwertes. Daraus ergibt sich, dass der absolute Wägefehler mit steigender Last größer werden darf. Eine Waage misst also im unteren Wägebereich genauer als im mittleren oder oberen Bereich.



Abb. 6.7 Wägeschälchen zum Abwiegen geringer Arzneistoffmengen (Wepa-Apothekenbedarf)

Um im unteren Wägebereich zu bleiben sollten geringe Wirkstoffmengen grundsätzlich auf Kartenblättern oder Wägeschälchen (Abb. 6.7) abgewogen werden. Wird dagegen ein schweres Glasgefäß verwendet, so steigt die Verkehrsfehlergrenze in Abhängigkeit von der Masse des Gefäßes an und der Wägefehler wird größer.

Eine Verschiebung der Verkehrsfehlergrenze kann übrigens auch auftreten, wenn vor einer Einwaage mit Hilfe der Tarataste eine Nullstellung vorgenommen wird, da die höhere Belastung der Waage ja weiterhin bestehen bleibt.

Teilungswert

Ein weiterer wichtiger Wert für das korrekte Einwiegen ist der Teilungswert, er macht eine Aussage über die Ablesegenauigkeit und liegt bei Präzisionswaagen häufig bei 0,01 g. Das Gewicht kann also bis auf 10 mg abgelesen werden. Dieser Teilungswert ist bei digitalen Waagen um eine Dezimalstelle kleiner als der Eichwert, in der elektronischen Anzeige wird also eine weitere Stelle nach dem Komma angegeben. Diese zusätzliche Stelle ist durch einen Rahmen oder eine Schattierung eindeutig als „Hilfsanzeigeeinrichtung“ gekennzeichnet.

Genauigkeit der Einwaage

Die digitale Messanzeige der Waage kann zwar genau abgelesen werden, die Richtigkeit des angezeigten Wertes gilt aber nur innerhalb bestimmter Fehlergrenzen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang der Begriff der Minimaleinwaage, dieser Wert ist nicht mit der Mindestlast gleichzusetzen sondern muss je nach Genauigkeit für die Einwaage festgelegt werden.

Nach NRF handelt es sich bei der Minimaleinwaage um die kleinste Masse, bei der mit einer bestimmten Waage die geforderte Genauigkeit des Abwiegens eingehalten werden kann.

Im Kapitel I.2.9.3. wird die Bestimmung der Mindesteinwaage für eine bestimmte Waage ausführlich dargestellt. Diese kann auch mit Hilfe der Ablesbarkeit der Waage berechnet werden. Wird der Teilungswert mit 100 multipliziert so erhält man eine Minimaleinwaage (■ Tab. 6.5) mit einer Genauigkeit der Wägung von 1 %.

Tab. 6.5 Minimaleinwaagen für häufig vorkommende Waagen (maximaler Wägefehler 1 %)

Waage	Teilungswert	Minimaleinwaage
Präzisionswaage	$d = 0,1$	10,0 g
Präzisionswaage	$d = 0,01$	1,0 g
Analysenwaage	$d = 0,001$	0,1 g
Analysenwaage	$d = 0,0001$	0,01 g

Beispiel

Zur Herstellung von 20 g Creme mit Triamcinolonacetonid 0,025 % werden 0,005 g Arzneistoff benötigt. Das Abwiegen auf der rezepturüblichen Analysenwaage mit einem Teilungswert $d = 0,0001$ ist nicht mit ausreichender Genauigkeit möglich. Geringe Mengen an Wirkstoffen sollten daher mit Hilfe

von Verreibungen eingewogen werden. Bei der Verwendung einer Triamcinolonacetomid-Verreibung 1 % erhöht sich die Einwaage in diesem Fall auf 0,5 g und ist ohne Probleme möglich.

Um die geforderte Genauigkeit der Einwaage einhalten zu können müssen diese Minimaleinwaagen für jeden einzelnen Bestandteil der Rezeptur eingehalten werden. Bei Wirkstoffen und dem Gesamtansatz ist dabei grundsätzlich eine höhere Genauigkeit nötig als bei indifferenten Hilfsstoffen. Wägungen bei der Arzneimittelherstellung sollten wenn technisch möglich auf 1,0 % genau eingewogen werden.

Wägetechniken

Elektronische Waagen bieten verschiedene Möglichkeiten zur Durchführung des Wägevorgangs an, im NRF werden dazu drei verschiedene Wägetechniken beschrieben.

Tara-Modus

Dieser Wägemodus wird auch Additionsmethode genannt, da jede Einwaage einzeln vorgenommen wird und die Endmasse des Ansatzes durch Addition ermittelt werden muss.

- Nach Aufstellen des Wägegefäß wird die Tara-Taste gedrückt, die Waage befindet sich trotz Gefäßbelastung in Nullstellung.
- Nach jeder einzelnen Einwaage wird erneut die Tara-Taste gedrückt, die Einzelmassen werden angezeigt.
- Der Gesamteinhalt der Zubereitung ergibt sich aus der Addition der Teilmengen.

Im Tara-Modus können Fehleinwaagen bei einzelnen Substanzen leicht nachvollzogen werden, aufgetretene Verluste durch Verdunstung können so aber nicht erkannt werden.

Zuwaage-Modus

Bei dieser auch als Ergänzungsmethode bezeichneten Wägetechnik kann ohne Betätigung der Tasten gearbeitet werden.

- Nach Aufstellen des Gefäßes auf die Waage wird zunächst ebenfalls die Tara-Taste gedrückt.
- Anschließend wird die Tara-Taste nicht mehr gedrückt.
- Pro Wägeschritt addieren sich die Einzelmassen und die Summe aller Substanzen wird angezeigt.

Beim Zuwaage-Modus kann die Endmasse einer Rezeptur sofort überprüft und Verdunstungsverluste ausgeglichen werden. Eine Fehleinwaage kann aber durch den darauf folgenden Wägeschritt verdeckt werden, letztendlich werden dann zwei unkorrekte Einwaagen durchgeführt.

Differenz-Methode

Bei Verwendung der Auffüllmethode werden einzelne Massen nicht konkret angezeigt, sondern müssen errechnet werden.

- Das Wägegefäß wird auf die Waage gestellt und das Gewicht notiert, die Tara-Taste darf nicht gedrückt werden.
- Die Masse des Ansatzgefäßes muss immer vom Anzeigewert subtrahiert werden.
- Der Ansatz wird bis zur vorgeschriebenen Endmasse aufgefüllt.

Der Differenz-Modus wird oft bei länger andauernden Herstellungsvorgängen genutzt (z. B. bei der Quellung von Hydrogelen). Außerdem erlaubt diese Wägetechnik die Weiterführung einer unterbrochenen Herstellung auch beim Wechsel auf eine andere Waage.

Tipp für die Praxis

Es ist empfehlenswert das Gewicht des Wägegefäß grundsätzlich bei allen drei Wägetechniken zu bestimmen und zu notieren. Bei Verlust der eingestellten Tara kann so der Ansatz im Differenz-Modus fertiggestellt werden.

Praktische Hinweise zur Einwaage

Aufstellen der Waage

Um stabile Wäageergebnisse zu erzielen müssen Waagen grundsätzlich auf ebenen Oberflächen waagrecht aufgestellt werden.

Zusätzlich sind folgende Punkte zu beachten:

- Feinwaage und Rezepturwaage sollten für kurze Wege möglichst nahe nebeneinander stehen.
- Luftbewegungen beeinträchtigen die Waagenfunktion. Die Waage sollte daher nicht im laufenden Abzug oder in der Nähe eines geöffneten Fensters betrieben werden.
- Schwingungen von Arbeitsgeräten beispielsweise durch automatische Rührsysteme müssen ausgeschlossen werden.

Inbetriebnahme der Waage

- Waagen morgens sofort anschalten, damit die Anwärmzeit von mindestens 30 min eingehalten werden kann.
- Vor jeder Rezeptur muss überprüft werden, ob die Luftblase der Nivelliereinrichtung („Libelle“) in der Kreismitte steht.
- Bei Waagen mit vollautomatischer isoCAL Funktion: Entsprechende Taste drücken und die Null-Anzeige auf der Anzeige abwarten.
- Ansonsten tägliche Funktionsüberprüfung und Kalibrierung der Waage durch Auflegen von externen Gewichten.

Vorüberlegungen zur Genauigkeit der Wägung

- Substanzen unter 1 g grundsätzlich auf der Feinwaage abwiegen.
- Bei niedrig dosierten Substanzen nach Möglichkeit Stammzubereitungen verwenden.
- Keine Zuwaagen unterhalb der angegebenen Mindestlast durchführen.
- Bei adhäsiven Pulvern sollte die Wägeunterlage zurückgewogen werden.
- Bei stark wirksamen Stoffen wird ein Ablesen der Gewichte durch einen zweiten Mitarbeiter (4-Augen-Prinzip) empfohlen.

Wägevorgang

- Standgefäße neben der Waage bereitstellen.
- Geeigneten Wägemodus auswählen.
- Vor Beginn der Wägung Wägeteller mit 2-Propanol 70 % desinfizieren.
- Zur Einwaage grundsätzlich möglichst kleine Gefäße verwenden, Wägeunterlage darf nicht über den Tellerrand ragen.
- Das Wägegut möglichst in der Mitte der Wägeunterlage einwiegen.
- Flüchtige Stoffe möglichst am Ende der Herstellung einwiegen.
- Seitenschieber der Feinwaage bei jedem einzelnen Wägevorgang schließen.
- Nach Erwärmung im Wasserbad Außenseite von Gefäßen gründlich abtrocknen.
- Verschüttetes oder verspritztes Wägegut sofort mit einem Pinsel oder Tuch entfernen.

Entnahme von Ausgangsstoffen

Feste und halbfeste Stoffe

Grundstoffe zur Rezepturherstellung können in der Originalverpackung des Herstellers aufbewahrt oder in wiederverwendbare Standgefäße umgefüllt werden. Vor dem Einbringen in den Bereich der Herstellung müssen Primärverpackungen der Arznei- und Hilfsstoffe sorgfältig gereinigt und