

## Rezeptur und Defektur in der Apotheke

### Inhalt

Waageneinsatz

Herstellung

Rezepturhilfen und Hilfsstoffe

Packmittel

Kennzeichnung



Pflichtschulung Herstellung | © Deutscher Apotheker Verlag

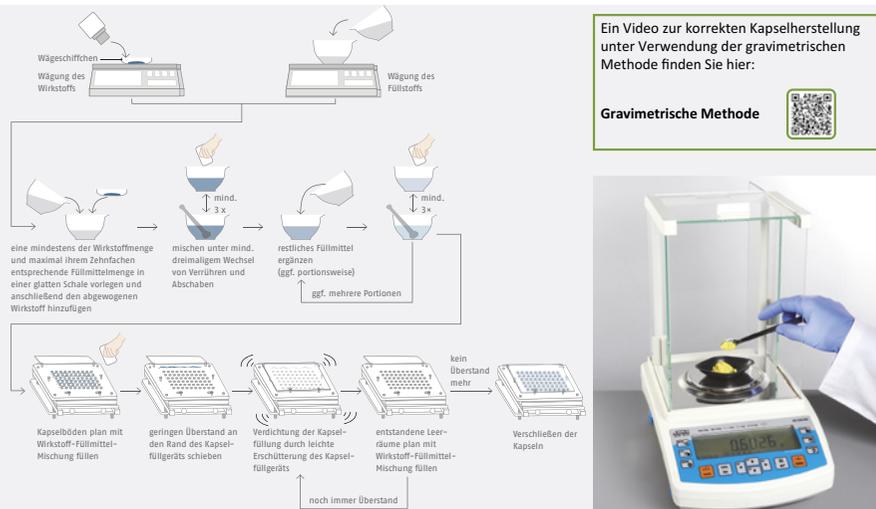
Folie 2

### Inhalt

- **Waageneinsatz**
  - Typenschild
  - Mindesteinwaage
  - Wägemodi
  - Einwaagekorrektur
  - Wägefehler vermeiden

- **Inkompatibilitäten**
  - Qualitätsminderung vermeiden
- **Herstellung**
  - Dermatika
  - Automatische Mischsysteme
  - Kapseln
  - Augentropfen
  - Fehlerquellen und Fehlervermeidung
- **Standardrezepturen**
  - Reproduzierbare Qualität in jeder Apotheke
- **Rezepturhilfen und Hilfsstoffe**
  - Rezepturkonzentrate und Stammzubereitungen
  - Antioxidanzien
  - pH-Korrigentien
  - Anreibemittel
  - Konservierungsmittel
- **Packmittel**
  - Grundsätze
  - Auswahlkriterien
  - Häufige Inkompatibilitäten
  - Applikationshilfen
  - Dosierhilfen
  - Kindersicherung
  - Abfüllung
- **Kennzeichnung**
  - Anforderungen nach §14 ApBetrO
  - Deklaration vorgefertigter Grundlagen

## Herstellung Kapseln – Gravimetrische Methode



Ein Video zur korrekten Kapselherstellung unter Verwendung der gravimetrischen Methode finden Sie hier:

Gravimetrische Methode



Folie 18

Pflichtschulung Herstellung | © Deutscher Apotheker Verlag

### Gravimetrische Methode

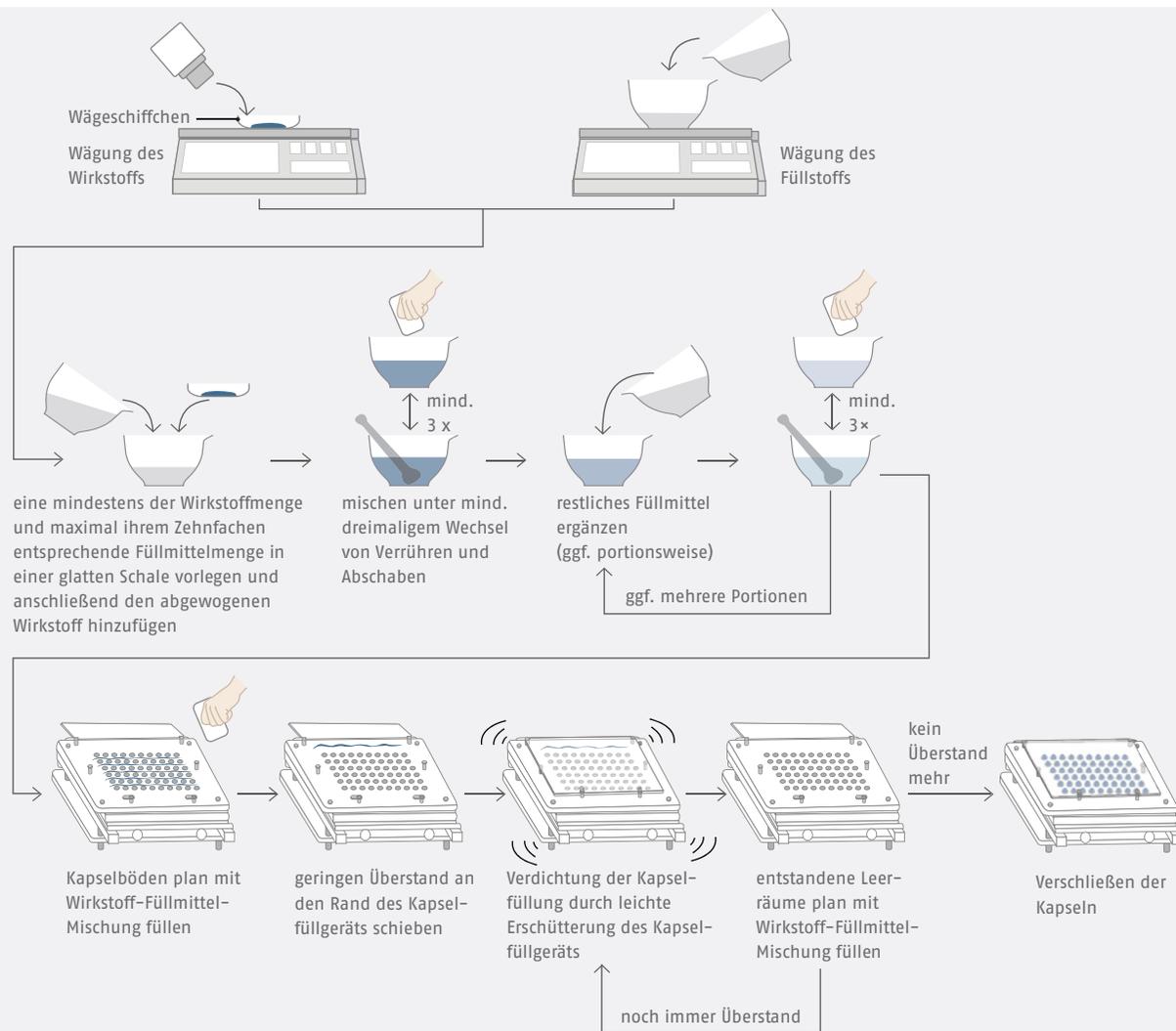
Die gravimetrische Methode ist die jüngste Herstellungstechnik für pulverbefüllte Kapseln. Sie wurde vom DAC/NRF als Alternative zu den nachfolgend dargestellten volumetrischen Methoden entwickelt und erfordert weniger Umfüllvorgänge während der Herstellung. Vorbedingung für die gravimetrische Kapselherstellung ist die Festlegung einer definierten Masse an Füllgut pro Kapsel, aus der sich dann wiederum die entsprechenden Wirkstoff- und Füllmittelmassen errechnen lassen.

Eine entscheidende Voraussetzung für die Anwendbarkeit der gravimetrischen Methode ist der Einsatz eines Füllmittels mit definierter Dichte, da nur dann eine Umrechnung des zu befüllenden Kapselvolumens in ein Füllmittelmasseäquivalent möglich ist. Geeignet ist beispielsweise das standardisierte Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (NRF S.38.) mit einer Schüttdichte  $D$  zwischen 0,475 und 0,575 g/ml. Nach dem Abwiegen wird eine mindestens der Wirkstoffmasse und maximal dem Zehnfachen der Wirkstoffmasse entsprechende Menge des Füllmittels in einer glatten Schale vorgelegt. Anschließend wird auch der abgewogene Wirkstoff in die Schale überführt. Nach einer Vermischung der beiden Komponenten wird das restliche Füllmittel (ggf. portionsweise) ergänzt und der Ansatz nach jeder Zugabe gemischt. Nach einer ersten gleichmäßig planen Befüllung der Kapselunterteile verbleibt im Regelfall zunächst ein geringer Pulverrest. Durch eine leichte Erschütterung des Kapsel-füllgeräts wird das Pulver in den Kapselböden etwas verdichtet, sodass der Pulverüberstand in die dabei entstehenden Leervolumina der Kapseln eingestrichen werden kann. Die letzten beiden Schritte sind im Bedarfsfall solange zu wiederholen bis die gesamte Pulvermenge gleichmäßig auf alle Kapseln verteilt ist.

### CAVE

Die gravimetrische Methode eignet sich nur für Kapseln mit geringem Wirkstoffanteil (< 10 %), da nur dann die physikalischen Eigenschaften des Füllgutes hauptsächlich vom Füllmittel bestimmt werden, wohingegen die Beschaffenheit des Wirkstoffpulvers vernachlässigbar ist. Fertigarzneimittel können – auch wenn der Wirkstoffgehalt den o.g. Vorgaben entspricht – nicht nach der gravimetrischen Methode verarbeitet werden, da die enthaltenen Tablettierhilfsstoffe in der Regel einen zu großen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften der Pulvermischung haben.

# Herstellung Kapseln – Gravimetrische Methode



Ein Video zur korrekten Kapselherstellung unter Verwendung der gravimetrischen Methode finden Sie hier:

**Gravimetrische Methode**



## Rezepturhilfen und Hilfsstoffe pH-Korrigentien

pH-Korrigentien sind oft aus Gründen der galenischen Struktur, der Wirksamkeit, der Stabilität oder der Verträglichkeit des Rezepturarzneimittels erforderlich.

Bei ihrer Auswahl sind zu berücksichtigen:

- Rezeptierbarer pH-Bereich der Wirkstoffe
- Physiologischer Toleranzbereich des Applikationsorts
- Saure/basische Eigenschaften von Wirk- bzw. Hilfsstoffen
- Pufferkapazität/-konzentration



### Rezeptierbarer pH-Bereich der Wirkstoffe

Der rezeptierbare pH-Bereich eines Wirkstoffs gibt an, welches Milieu – zumindest über einen begrenzten Zeitraum – eine **ausreichende Stabilität** in wasserhaltigen Zubereitungen erwarten lässt. Darüber hinaus muss der Arzneistoff natürlich im gesamten rezeptierbaren pH-Bereich auch eine **adäquate Wirksamkeit** aufweisen.

### Physiologischer Toleranzbereich des Applikationsorts

Rezepturarzneimittel sollten euhydrisch sein. **Euhydrie** ist die, unter Berücksichtigung anwendungs- und arzneistoffspezifischer Faktoren, bestmögliche Annäherung des pH-Werts an die physiologischen Bedingungen des Applika-

tionsorts. Nachfolgende Tabelle enthält die aus Gründen der Gewebetoleranz empfohlenen pH-Werte für verschiedene Darreichungsformen:

| Applikationsart       | Empfohlener pH  | Applikationsart | Empfohlener pH |
|-----------------------|---|-----------------|----------------|
| Oralia (Tropfenweise) | 3–9   | Nasalia         | 5–8            |
| Vaginalia             | Reizlos   | Auricularia     | 5–8            |
| Injektionen           | 3–8   | Augentropfen    | 5–8            |
| Infusionen            | 7,4   | Augenwässer     | 7,4            |
| Dermatika             | Breiter Toleranzbereich (Hautneutralität je nach Körperregion zwischen 4,5 und 6,9) |                 |                |

### Saure/basische Eigenschaften von Wirk- bzw. anderen Hilfsstoffen

Besonders schwierig ist die Wahl eines pH-Korrigenz bei Rezepturen, die z. B. saure Konservierungsstoffe oder basisch reagierende Wirkstoffe enthalten. Hier kommt es oft auf die genauen **Mengenverhältnisse** an. So erfordern erythromycinhaltige Zubereitungen aufgrund der Basizität des Wirkstoffs mitunter einen Zusatz von Citronensäure, um einen schwach basischen pH-Wert einzustellen.

### Pufferkapazität/-konzentration

Die **Pufferkapazität vieler Körperflüssigkeiten ist begrenzt**. Sollte z. B. bei Augenzubereitungen eine pH-Korrektur zur Stabilisierung während der Lagerung erforderlich sein, so ist darauf zu achten, dass sich das Puffersystem der Tränenflüssigkeit trotz der pH-Einstellung der Zubereitung nach der Applikation rasch wieder auf den pH-Wert von 7,4 stabilisieren kann. Die Pufferkapazität der Augentropfen muss demnach in jedem Fall geringer sein als die der Tränenflüssigkeit. Die **Konzentration von Puffern sollte gering gehalten werden**, da die Puffer u. a. die folgenden nachteiligen Effekte auslösen können:

- schlechte Verträglichkeit durch Hyperosmolarität,
- schlechte Verträglichkeit durch Stabilisierung eines unphysiologischen pH-Werts,
- Verschlechterung der Wirkstoffstabilität durch erhöhte Ionenstärke oder spezifische Effekte der Puffersubstanzen,
- Verschlechterung der Wirkung durch Stabilisierung eines ungünstigen pH-Werts nach der Anwendung.

# Rezepturhilfen und Hilfsstoffe

## pH-Korrigentien

pH-Korrigentien sind oft aus Gründen der galenischen Struktur, der Wirksamkeit, der Stabilität oder der Verträglichkeit des Rezepturarzneimittels erforderlich.

Bei ihrer Auswahl sind zu berücksichtigen:

- Rezeptierbarer pH-Bereich der Wirkstoffe
- Physiologischer Toleranzbereich des Applikationsorts
- Saure/basische Eigenschaften von Wirk- bzw. Hilfsstoffen
- Pufferkapazität/-konzentration

