

Informieren Sie sich auch über Veranstaltungen zum Thema auf Seite 92 f.

## Einsatz von elektrischen Herstellungssystemen in der Apothekenrezeptur

Für die Einarbeitung von Wirkstoffen in halbfeste Grundlagen wie Salben, Cremes und teilweise auch Gele haben neben der klassischen Vorgehensweise mit Fantaschale und Pistill seit längerem auch die elektrischen Herstellungssysteme große Bedeutung erlangt.

### Vor- und Nachteile

Elektrische Herstellungssysteme können eine große Hilfestellung in der Apothekenrezeptur bieten und zur Optimierung des Zeitmanagements beitragen. Außerdem bieten sie unter hygienischen Aspekten und aus Sicht des Arbeitsschutzes Vorteile gegenüber der Arbeit in einem offenen System, da eine kürzere Exposition des Beschäftigten gegenüber in der Rezeptur verwendeten Gefahrstoffen besteht. Weiterhin bieten gerade die aktuellsten Modelle elektrischer Herstellungssysteme durch vorgefertigte Rührprogramme, Speicherfunktionen und elektronische Dokumentation der Arbeitsschritte gute Möglichkeiten zur Standardisierung und Reproduzierbarkeit der Herstellungsvorgänge im Rahmen des Qualitätsmanagements. Jedoch ist die unabdingbare Voraussetzung für den Erhalt von Arzneimitteln in der erforderlichen Qualität ein intensives Auseinandersetzen mit der Funkti-

on und den Leistungsmöglichkeiten dieser Geräte, damit adäquate Entscheidungen bei der Einstellung der Rührparameter getroffen werden können. Ein unkritischer Einsatz ohne Überlegungen zur Grundlagenbeschaffenheit, zur Partikelgröße des Wirkstoffs, zur Wirkstofflöslichkeit und hinsichtlich möglicher Probleme durch entstehende Prozesswärme sollte vermieden werden. Am Ende des Herstellungsprozesses steht die visuelle Kontrolle zur Beurteilung der Rezepturqualität.

### Übersicht über die verfügbaren Geräte und Mischwerkzeuge

Zur Auswahl für die Apotheke stehen die TOPITEC® Geräte der Firma WEPA APOTHEKENBEDARF GmbH & Co KG, Hillscheid und die UNGUATOR® Mischsysteme der GAKO® Konietzko GmbH, Bamberg, die seit den 1990-er Jahren auf dem Markt sind.

Beide Firmen bieten in ihrem Sortiment (s. Seite 50 Tabellen 1 und 2) sowohl halbautomatische Basisausführungen an, die eine manuelle Auf- und Ab-Bewegung der Rührereinheit durch den Rezeptar erfordern sowie vollautomatische Systeme, die in den jeweils neuesten Modellen sogar bereits vorgefertigte Rühreinstellungen für unterschiedliche Zubereitungen bieten.

Für die TOPITEC® Geräte ist das Rührwerkzeug eine Mischscheibe aus Polyoxymethylen (POM), die in verschiedenen Größen in Abhängigkeit des Nennvolumens der verwendeten Drehdosierkruke zur Ver-

fügung steht. Die Mischscheibe wird durch eine Bewegung des Drehrades am Schaft der Werkzeugwelle mit Titanitrit (TiN)-Beschichtung arretiert. Für das Arbeiten in einem Spezialgefäß, der Defekturdose, gibt es außerdem ein größeres, sonnenartiges Mischwerkzeug aus Edelstahl.

Für das Arbeiten mit den UNGUATOR® Geräten besteht generell die Auswahl zwischen zwei verschiedenen Mischwerkzeugen. Zum einen gibt es die UNGUATOR® Einwegrührer (EWR) für unterschiedliche Krukengrößen, die jeweils aus einem Schaft und austauschbaren Rührköpfen aus weißem Polyamid bestehen. Die Rührköpfe werden vor dem Rührvorgang mittels Linksdreh und leichtem Druck mit dem Schaft des UNGUATOR® EWR verbunden und nach dem Rührvorgang mittels Rechtsdreh wieder getrennt. Die UNGUATOR® EWR sind vor allem für die Herstellung von Emulsionen, Gelen und Mischungen von halbfesten Zubereitungen geeignet. Alternativ dazu gibt es ebenfalls in verschiedenen Größen die UNGUATOR® Standardflügelrührer (SFR) mit einem fest montierten weißen Rührkopf aus POM. Insbesondere für Suspensionssalben und Anreibevorgänge ist ihre Verwendung laut Herstellerangaben ein Muss. Weitere von der GAKO® Konietzko GmbH genannte Vorzüge sind die intensive horizontale und vertikale Durchmischung der Zubereitung durch die spezielle Konstruktion sowie das Zerstören von Agglomeraten an der Krukeninnenwand durch die breite Auflagefläche der Flügel. Für den UN-

Bei den Modellen Unguator®QMS (li.) und Unguator®2100 (re.) sind Rührempfehlungen für standardisierte halbfeste NRF-Rezepturen oder für häufig in der Apotheke vorkommende Zubereitungen hinterlegt.





Rezepturarbeitsplatz mit dem Topitec® Touch Mischsystem und einer herstellereigenen Dokumentationssoftware.

GUATOR® EWR werden als Vorteile der dreimal häufigere Materialkontakt in der Rezeptur im Vergleich mit dem UNGUATOR® SFR bei gleicher Drehzahl des Rührmotors sowie die intensivere Materialverteilung und damit das schnellere Erreichen einer guten Produktqualität genannt.

Sowohl die TOPITEC® Mischscheiben als auch die UNGUATOR® EWR können nach Beendigung des Rührvorgangs entweder verworfen oder in der Rezeptur belassen werden. Die TOPITEC® Werkzeugwelle bzw. der UNGUATOR® Rührschaft oder SFR müssen gereinigt werden. Hierzu empfehlen sich lauwarmes Wasser und ein weiches Tuch oder zum Beispiel das TOPITEC® Werkzeugwellenbad, das mit einer Alkohol-Wasser-Mischung gefüllt wird. Die UNGUATOR® Utensilien können alternativ in der Spülmaschine gereinigt werden.

#### Auswahl der Wirkstoffart und Einwiegetechnik

Bei den elektrischen Herstellungssystemen handelt es sich um reine Mischgeräte, eine Zerkleinerung des Wirkstoffs erfolgt nicht. Deshalb sollten keine grob- und feinkristallinen Substanzen, sondern nur entsprechend fein gepulverte bzw. mikronisierte Wirkstoffe verwendet

werden, um den Anforderungen an die Partikelgröße für dermatologische Rezepturen gerecht werden zu können. Anreibehilfsmittel wie beispielsweise mittelkettige Triglyceride entfallen normalerweise beim Arbeiten mit elektrischen Herstellungssystemen.

Gerade für niedrig dosierte Wirkstoffe empfiehlt sich der Einsatz von festen oder halbfesten Rezepturkonzentraten. Dadurch wird nicht nur die Einwaagegenauigkeit erhöht, sondern auch das homogene Verteilen in der Grundlage erleichtert.

Für das Einwiegen gilt der Grundsatz, dass der Wirkstoff keinen direkten Kontakt zum Mischwerkzeug haben sollte, sondern vor dem Rührvorgang von allen Seiten mit Grundlage bedeckt wird. WEPA empfiehlt die geschichtete Einwaage im sogenannten „Sandwich-Verfahren“. Hierzu wird etwa die Hälfte der Rezeptur-Grundlage in die Kruke eingewogen und gleichmäßig glatt gestrichen. Bei einem Wirkstoffanteil < 1 Prozent soll der Wirkstoff nun ringförmig zum Krukenrand versetzt eingefüllt werden. Bei einem großen Wirkstoffanteil kann das Pulver auf der gesamten Oberfläche der Grundlage gleichmäßig verteilt werden, da der Randbereich nicht ausreichend Platz bietet. Danach wird die verbleibende Menge der Grundlage ergänzt. Flüssige Bestandteile sollen zum Schluss eingewogen werden.

Vergleichbar dazu empfiehlt GAKO für Suspensionssalben mit weniger als 2 Prozent Wirkstoffanteil eine bodenbedeckende Vorlage von ca. 30 Prozent Grundlage in die Kruke und eine nicht mittige, sondern zur Krukenwand hin versetzte Platzierung des geringen Wirkstoffanteils. Dann wird der Wirkstoff mit etwas Grundlage be-

deckt und der Anreibevorgang mit dem Standardflügelrührer (SFR) durchgeführt. Dieser zerstört durch seine breite Auflagefläche in Verbindung mit der Krukeninnenwand vorhandene Agglomerate. Nach dem Anreibevorgang werden die restlichen Bestandteile dazugegeben und der Rührvorgang vollendet. Für Suspensionssalben mit einem Wirkstoffanteil > 2 Prozent wird von GAKO ebenfalls die Einwaage im Sandwich-Prinzip. Nach bodendeckender Vorlage der Hälfte der Grundlage wird hier der Wirkstoff mittig plaziert. Die Verwendung des Standardflügelrührers ist auch hier dringend empfohlen. Bei Emulsionen erfolgt das gleiche Einwaageprinzip. Allerdings werden hierfür die Einwegrührer (EWR) empfohlen. Bei einem großen Flüssigkeitsanteil soll zuerst die Salbengrundlage komplett vorgelegt und am Krukenboden sorgfältig um die Dichtungslippe gestrichen werden, um die Dichtigkeit der Kruke zu unterstützen.

Beim Zusammensetzen der jeweiligen Mischeinheit ist darauf zu achten, dass enthaltene Luftpolster vor dem Rührvorgang aus der Kruke entfernt werden, um die Luftearbeitung und eine damit verbundene Volumenvergrößerung sowie Stabilitätsprobleme durch oxidative Prozesse weitgehend zu vermeiden.

#### Mit der richtigen Einstellung ans Ziel

Die größte Herausforderung neben einer korrekten Einwaage stellt die Auswahl geeigneter Rührparameter dar. Für jede Rezeptur muss individuell die richtige Umdrehungsgeschwindigkeit und Rührdauer bzw. das richtige Rührprogramm gewählt werden. Hierbei sollte immer auf die Empfehlungen der Herstel-

ler in den Handbüchern und auf den Homepages zurückgegriffen werden.

Für die Verwendung der UNGUATOR®-Systeme empfiehlt der Hersteller zunächst die Zuordnung der Rezeptur zur passenden „Herstellungsart“: „Emulsionssalben/Lösungssalben“ für W/O- und O/W-Systeme oder Quasiemulsionen ohne suspendierten Feststoffanteil, „Suspensionssalben“ für Rezepturen mit Feststoff, der sich nicht in der Grundlage auflöst oder „Gele“ für Rezepturen mit Quellstoffen bzw. Gelbildnern. Danach wird anhand des vorhandenen Gerätemodells und der Ansatzgröße die richtige Einstellung herausgesucht. Für Emulsionen, die bei Raumtemperatur hergestellt werden, zum Beispiel wenn Wasser in fertige Grundlagen eingearbeitet wird, wird eine hohe Umdrehungsgeschwindigkeit empfohlen. Wenn die Emulsion frisch aus den Einzelbestandteilen unter Aufschmelzen der Lipidphase angefertigt wird, so muss mit einer schnelleren Geschwindigkeit begonnen werden und im späteren Verlauf sollten sich langsame Rührphasen zum Abkühlen sowie schnellere Phasen zum Unterstützen des Emulgiervorgangs abwechseln. Laut Firmenangaben kann das Aufschmelzen der Bestandteile im Wasserbad direkt in der UNGUATOR® Kruke erfolgen, da diese bis 85° C hitzestabil ist. Für Rezepturen mit Wasseranteil wird außerdem die Möglichkeit des Aufschmelzens in der Mikrowelle vorgeschlagen.

Für Suspensionssalben wird in der Vorgehensweise zwischen einem Wirkstoffgehalt von über oder unter 2 Prozent differenziert. Im letzteren Fall wird zuerst eine Vorverreibung im Sinne eines Suspensionskerns mit ca. 30 Prozent der Grundlage her-

gestellt (s.o.). Hierzu ist ein niedrigtouriges Anreiben notwendig. Dann wird der Ansatz visuell geprüft, bei Bedarf der Anreibevorgang wiederholt und nach Ergänzen der restlichen Bestandteile die Rezeptur fertiggestellt. Bei Suspensionssalben mit einem Feststoffanteil über 2 Prozent entfällt das Anreiben zugunsten eines etwas langsameren, aber längeren Rührvorganges.

Eine Gelherstellung wird in den meisten Apotheken erfahrungsgemäß in der Regel in der Fantschale durchgeführt. Aber auch diese besondere Darreichungsform kann mit elektrischen Herstellungssystemen hergestellt werden. GAKO empfiehlt hier zu Beginn eine hohe Umdrehungsgeschwindigkeit zur Zerstörung von Pulvernestern und der Benetzung des Gelbildners und anschließend im Wechsel kurze schnelle Rührphasen und langsame Quellphasen.

Die Firma WEPA APOTHEKENBEDARF GmbH & Co KG hat für ihre Geräte Systemparameter-Tabellen, in denen die passenden Einstellungen abgelesen werden können. Die Drehzahl in Umdrehungen pro Minute (UpM) ist hier in erster Linie abhängig von der Konsistenz der Grundlage bzw. von ihrer galenischen Stabilität. Apothekenübliche Grundlagen sind hier in die Kategorien „Creme“, „Emulsion/Lotion/Schüttelmixtur“, „Gel“, „Paste“ und „Salbe“ eingeteilt und für jede Grundlage wird eine Rührgeschwindigkeit vorgeschlagen. Die Dauer des Rührvorgangs richtet sich nach der Krukengröße. Im Rezepturhandbuch finden sich viele praktische Tipps zur Herstellung spezieller Rezepturen wie Gele oder der Frischherstellung von Grundlagen.

Im Fall der Notwendigkeit einer Wärmezufuhr, beispielsweise für

das Aufschmelzen fester Substanzen (Wachse, Cetylalkohol u. a.), können die zu schmelzenden Bestandteile in der Kruke auf dem Wasserbad bei 60 bis 70°C oder in der Mikrowelle (sofern wässrige Bestandteile vorhanden sind) intervallmäßig (max. 40 Sek.) bei niedriger Wattzahl aufgeschmolzen werden. Anschließend sollte die noch warme Mischung kontinuierlich über einen langen Zeitraum bei niedrigster Drehzahl (300 UpM) „kaltgerührt“ werden.

Für Gele empfiehlt WEPA zunächst das Dispergieren des Gelbildners in einem Teil der flüssigen Phase (Feuchthaltemittel oder Wasser) kurzfristig bei hoher Drehzahl (1500 – 2000 UpM), nachdem der aufgestreute Gelbildner durch Schwenken der Kruke vorsichtig benetzt wurde. Nach Zugabe des restlichen Anteils der flüssigen Phase sollte der zweite Mischvorgang niedrigtourig bei etwa 500 UpM durchgeführt werden.

Für galenische Besonderheiten oder für bestimmte Wirkstoffe wie das wärmeempfindliche Metronidazol oder Chlorhexidinsalze und Thesit® (Polidocanol), die eine starke Verflüssigung von Grundlagen hervorrufen können, geben beide Firmen spezielle Tipps in ihren Unterlagen wie eine Reduktion der Umdrehungsgeschwindigkeit einhergehend mit einer Verlängerung der Mischzeit oder das Vorkühlen der Grundlage im Falle des Metronidazols.

Trotz allem werden im Rezepturalltag gelegentlich spezielle Zubereitungen auftreten, die für eine Herstellung mit elektrischen Herstellungssystemen nicht geeignet sind und manuell angefertigt werden müssen. Beispielsweise empfiehlt die Fir-

ma WEPA für die Rezeptur Erythromycin in Linola® zumindest ein dem Rührvorgang vorangestelltes Anreiben des Wirkstoffs in der Fantaschale mit einer 10-prozentigen Tween® 20 Lösung als Dispergierhilfsmittel. GAKO empfiehlt für diese Rezeptur ein direktes Anreiben in der Kruke mit dem Standardflügelrührer ohne Tween® 20.

Die neuesten Modelle wie UNGUATOR® QMS, UNGUATOR® 2100 und TOPITEC® TOUCH bieten ihren Anwendern hinterlegte Rührprogramme für häufig in der Apothekenrezeptur vorkommende Zubereitungen oder standardisierte Zubereitungen nach NRF. Weiterhin besteht bei vielen Gerätemodellen die Möglichkeit, eigene Rührprogramme abzuspeichern. Für den UNGUATOR® B/R und e/s findet man die ent-

sprechenden Parameter auf der Homepage [www.unguator.com](http://www.unguator.com).

**Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser.**

Nach Beendigung des Rührvorgangs ist unbedingt eine visuelle In-Prozesskontrolle der Zubereitung anzuraten, die nach Änderung der Apothekenbetriebsordnung im Juni letzten Jahres auch zum verpflichtenden Bestandteil der Rezepturherstellung wurde. Hierzu kann nach vorsichtigem Öffnen der Kruke eine sehr kleine Menge der Zubereitung entnommen und zum Beispiel dünn auf einer Glasplatte zum Prüfen auf homogenes Aussehen ausgestrichen werden. Es empfiehlt sich für die Entnahme einen desinfizierten Spatel zu verwenden.

Inkompatibilitäten müssen durch den vorangegangenen Plausibilitätscheck erfasst und verhindert werden, da solche nach dem Arbeiten mit elektrischen Herstellungssystemen kaschiert werden können und nicht immer direkt ersichtlich sind. Mitunter werden betroffene Cremes durch die mechanische Energie des Rührvorgangs kurzzeitig physikalisch stabilisiert und erscheinen in der In-Prozesskontrolle zunächst unauffällig.

Die Auswertung der Ringversuche zur Qualitätssicherung von in Apotheken hergestellten Rezepturen zeigen, dass das Arbeiten mit elektrischen Herstellungssystemen nicht unproblematisch ist. Es ist jedoch wichtig hervorzuheben, dass bei Berücksichtigung der Herstel-

Gerät	Hubführung	Drehzahlreglung	Zeiteinstellung
TOPITEC®-BASIC	manuell	Elektronisch geregelt, stufenlos, Stufenanzeige 1 – 6 zur Orientierung; von <650 – 3000 UpM	manuell über Kurzzeitmesser (Stoppuhr)
TOPITEC®-AUTOMATIC	automatisch	Elektronisch geregelt, in Stufen einstellbar; von 300 – 4000 UpM	elektronisch
TOPITEC®-TOUCH	automatisch	Elektronisch geregelt, in Stufen einstellbar; von 300 – 4000 UpM; Programmwahl, hinterlegte Einstellungen	elektronisch

Tab. 1 TOPITEC®-Geräte der Firma WEPA APOTHEKENBEDARF GmbH & Co KG

Gerät	Hubführung	Drehzahlreglung	Zeiteinstellung
Unguator® B/R	manuell	Stufenlos mit Drehzahlregler, ca. 300 – 2000 U/min	manuell über Kurzzeitmesser (Stoppuhr)
Unguator® e/s	automatisch	10 Rührstufen wählbar, 650 – 2100 U/min	0 – 9:55 min
Unguator® QMS	automatisch	programmgesteuert oder 10 Rührstufen wählbar, 600 – 2400 U/min	programmgesteuert oder bis 60:00 min
Unguator® 2100	automatisch	programmgesteuert oder 10 Rührstufen wählbar, 250 – 2500 U/min	programmgesteuert oder bis 120:00 min

Tab. 2 UNGUATOR®-Geräte der Firma GAKO® Direkt GmbH



lerempfehlungen für Einwaage und Rührparameter prinzipiell bessere Ergebnisse in Bezug auf die Qualität der Wirkstoffverteilung erzielt werden als bei Nichtbeachtung. In den meisten Fällen blieben eine Erhöhung der Umdrehungszahl oder eine Verlängerung der Rührzeit ohne negative Auswirkungen, im Gegensatz zu Verkürzungen der Rührdauer oder Erniedrigung der Rührgeschwindigkeit, die zu einer unzureichenden Wirkstoffverteilung führen können. Rezepturen, die mit dem klassischen

und bewährten System Fantaschale und Pistill hergestellt werden, zeigen in den Ringversuchen zumeist eine sehr gute Wirkstoffverteilung.

**Fazit**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei sorgfältiger Herangehensweise und Nutzung der vielfältigen auf den Internetseiten der Herstellerfirmen bereitgestellten Unterlagen, mit elektrischen Herstellungssystemen qualitativ gute Ergebnisse erzielt werden können und sie gerade für Apo-

theken mit hohem Rezepturaufkommen eine lohnende Anschaffung darstellen.

*Lisa Schlegel, Apothekerin  
Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V., Eschborn*

Wir danken der Apothekerkammer Niedersachsen für die Möglichkeit, diesen Artikel in unseren Medien publizieren zu können sowie den Firmen GAKO® Konietzko GmbH und WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG für die Aktualisierung.

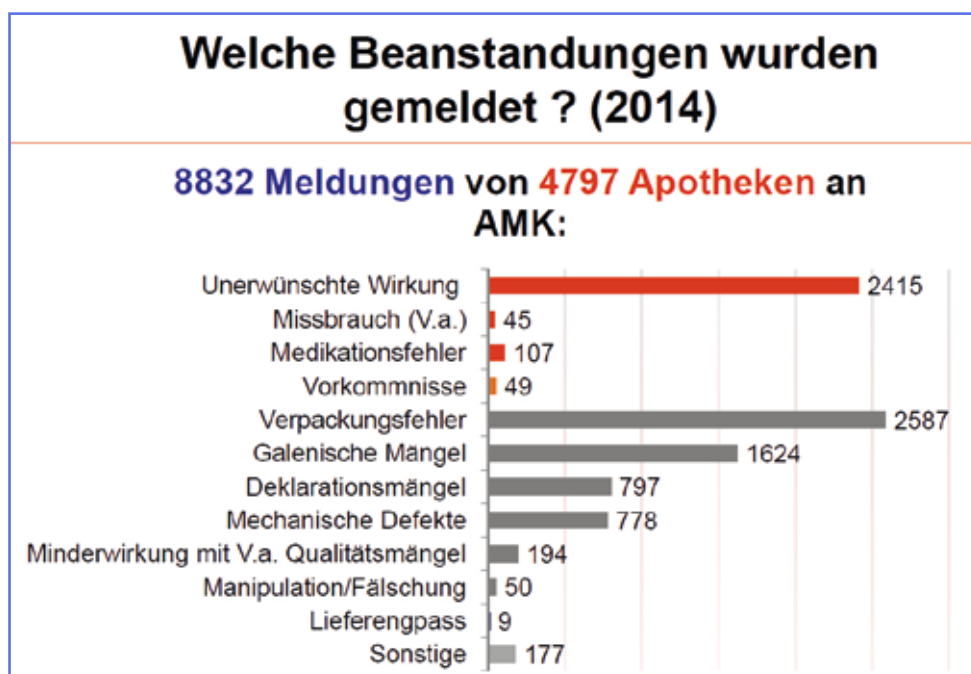


**Zahlen, Daten, Fakten**

Die Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) hat im Jahr 2014 insgesamt 8.832 Berichte mit Verdacht auf Qualitätsmängel bzw. unerwünschte Wirkungen von bundesweit 4.797 verschiedenen Apotheken erhalten. Auf den Kammerbereich Berlin entfielen 379 dieser Meldungen. Dies entspricht dem Bundesdurchschnitt von 0,4 Meldungen pro Apotheke pro Jahr.

Die Meldungen betrafen hauptsächlich Arzneimittel (6.251 verschreibungspflichtige und 1.824 OTC-Arzneimittel) und Medizinprodukte (399), aber auch andere Produktgruppen, wie zum Beispiel Diätetika, Nahrungsergänzungsmittel, pflanzliche Drogen und Chemikalien.

Von den Verdachtsmeldungen zu unerwünschten Wirkungen



wurden insgesamt 300 als potenziell schwerwiegend eingeschätzt. 229 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen wurden aufgrund einer Arzneimittelsubstitution gemeldet. Zu Medika-

tionsfehlern gingen in 2014 107 Meldungen ein (im Vorjahr 235). Vorkommnisse von Medizinprodukten wurden insgesamt 49 mal gemeldet.

