



## Waagen- und Wägemanagement in der Rezeptur

Die Waage und die Wägung haben zentrale Bedeutung für die Qualität der Arzneimittelrezeptur in der Apotheke. Dies geht weit über das eichrechtliche Anliegen hinaus, den Verbraucher vor Mindermengen zu schützen. Es sollte Anlass genug sein, sich nicht nur intensiv mit dem Thema zu beschäftigen, sondern vor allem dauerhaft Konsequenzen für den Rezepturbetrieb zu ziehen. Anknüpfungspunkt ist hier die Leitlinie der Bundesapothekerkammer (BAK) zur Qualitätssicherung, „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel (Stand der Revision: 25.11.2008)“. Zu den dort empfohlenen Themen für vordringliche „Standardarbeitsanweisungen“ (SOP) gehören „Erstellung einer Herstellungsanweisung“ und „Anleitung für Herstellungsgeräte“ (die elektronische Rezepturwaage dürfte hier vorrangig

gemeint sein). SOP sind die wesentlichen Elemente des Qualitätsmanagementsystems, in denen Inhalte aus gesetzlichen Vorgaben, Richtlinien, Gerätebetriebsanleitungen, Checklisten, der Literatur einschließlich Arzneibuch und DAC/NRF kurz, verständlich und spezifisch für den Betrieb der betreffenden Apotheke fixiert werden, mit denen Qualitätssicherung in der täglichen Praxis „gelebt“ wird. Im Folgenden kann weder das

gemeint sein). SOP sind die wesentlichen Elemente des Qualitätsmanagementsystems, in denen Inhalte aus gesetzlichen Vorgaben, Richtlinien, Gerätebetriebsanleitungen, Checklisten, der Literatur einschließlich Arzneibuch und DAC/NRF kurz, verständlich und spezifisch für den Betrieb der betreffenden Apotheke fixiert werden, mit denen Qualitätssicherung in der täglichen Praxis „gelebt“ wird. Im Folgenden kann weder das



Thema inhaltlich erschöpfend abgehandelt noch eine oder mehrere „Muster-SOP“ vorgeben werden. Ein weiterführender Text ist NRF-Abschnitt I.2.9., in dem auch ein Glossar die waagen- und wägespezifischen Fachausdrücke definiert. Dieser Kurzbeitrag soll vielmehr dazu anregen und Mut machen, Waage und Wägung in SOP zu berücksichtigen. Deshalb sind die Schwerpunkte exemplarisch und berühren folgende Fragen:

- Wie stellt man sicher, dass die Waage richtig anzeigt?
- Wie stellt man fest, wie präzise die Waage arbeiten kann?
- Was ist die kleinste Menge Substanz, die genau gewogen werden kann?
- Wie robust ist die Rezepturwaage im Alltagsbetrieb?
- Wie ordnet sich der Wägefehler in die Gesamtheit der Fehlerquellen ein?
- Was hat es mit dem Vier-Augen-Prinzip auf sich?

## Leistungsfähigkeit der Rezepturwaage

Die Richtigkeit des Anzeigewertes, die Präzision und zu einem gewissen Grade die Robustheit (Abweichung bei schlechter Zentrierung) wird bei elektronischen Rezepturwaagen erstens durch die sich zweijährlich wiederholende amtliche Nachzeichnung sichergestellt. Um Defekte zwischen den Eichintervallen auszuschließen, kann man zusätzlich einen externen Waagenservice mit der Wartung beauftragen. Vor allem aber sind regelmäßige Eigenkontrollen wichtig und häufig in den Bedienungsanleitungen der Geräte angegeben. Die meisten neueren Rezepturwaagen sind mit internen Justiergewichten versehen, mit denen die tägliche „Autokalibrierung“ ausgeführt wird. Genau genommen handelt es sich um eine „Justierung“,

bei der die Waage den Anzeigewert selbst anpasst. Ergänzt werden sollte sie durch die „Kalibrierung“ mit einem externen Prüfgewicht. Das Prüfgewicht braucht keine „glatte“ Masse zu haben (z. B. 500,00 g), es kann auch irgendein Gegenstand sein, dessen Masse im mittleren oder oberen Teil des Wägebereichs liegt, genau bekannt ist und sich nicht materialbedingt ändert.

Die „Eigenabweichung“ der Rezepturwaage wird unter Referenzbedingungen bestimmt. Sie liegt in der Größenordnung des „digitalen Teilungswertes“ (d-Wert), der auf der Waage angegeben ist und die Ablesbarkeit oder, salopp gesagt, die Anzeigegenauigkeit angibt. Hieraus errechnet sich je nach Waagentyp als eichtechnische Größe die „Mindestlast“ (Min), die ebenfalls auf der Waage vermerkt sein muss. Teilungswert und Mindestlast können aber falsche Sicherheit vorgaukeln: Erstens kann der tatsächliche Wägefehler größer sein als der d-Wert, und zweitens wird der Min-Wert so errechnet, dass der d-Wert entweder ein Prozent (Feinwaagen) oder zwei bzw. fünf Prozent (Präzisionswaagen) ausmacht. Diese Genauigkeit reicht für den einzelnen Wägeschritt als nur eine Quelle für Rezeptierfehler unter vielen nicht aus, wenn z. B. der Gehalt einer Rezeptur im Bereich 95 bis 105 Prozent oder wenigsten 90 bis 110 Prozent vom Soll liegen muss. Es lohnt sich deshalb, selbst regelmäßig zu kontrollieren, wie präzise die Waage ist.

## Download der NRF-Vorlagen zur Bestimmung der Minimalwaage

In die Bestimmung der Präzision soll am besten die Robustheit der Rezepturwaage unter simulierten suboptimalen Alltags-

bedingungen gleich mit eingehen. Konkret geht man so vor, wie im NRF-Text I.2.9.3. beschrieben. Man stellt z. B. eine Fantascchale oder ein Becherglas auf den Wägeteller und bestimmt wiederholt die Masse, wobei dazwischen jeweils die Nullstellung der unbelasteten Waage vorzunehmen ist (Tarafunktion). Die Rohdaten werden zunächst in eine Vorlage eingetragen. Im zweiten Schritt wird die Standardabweichung errechnet. Im dritten Schritt ist daraus die so genannte „Minimaleinwaage“ oder „Mindesteinwaage“ ( $m_{\min}$ ) abzuleiten. Da die Werte der Digitalanzeige bei geringer Streuung nicht der Normalverteilung gehorchen, wird eine Standardabweichung, die kleiner ist als der digitale Teilungswert, nicht akzeptiert. Man nimmt dann den d-Wert, um die Mindesteinwaage zu bestimmen. DAC/NRF bietet zum NRF-Text I.2.9.3. für begrenzte Zeit zwei Arbeitshilfen zum Download an, eine WORD-Datei für die Rohdatenerfassung und eine EXCEL-Datei ([www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de), Rubriken: NRF–Neues Rezeptur-Formularium® > Download; direkter Link: [www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=38917](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=38917)).

Offen ist noch die Empfehlung, wie die Mindesteinwaage an der Rezepturwaage zu kennzeichnen ist: Mit dem nur schwach gerundeten errechneten Wert (z. B. „ $m_{\min} = 1,87 \text{ g}$ “) oder mit einem deutlich höheren, stark gerundeten Wert (z. B. „ $m_{\min} = 2 \text{ g}$ “ bei einer Waage mit d-Wert 0,01 g)? Der erste Vorschlag betont die notwendige individuelle Betrachtung der Verhältnisse, der zweite sorgt für eine gewisse Konstanz. Wird eine Rezepturwaage auch für Prüfzwecke verwendet, gilt dort diese Minimalwaage übrigens nicht zwingend: Für manche Wägungen wird in der Analytik üblicherwei-

se eine 30fach höhere Minimal-  
einwaage angenommen.

## Wägemanagement bei der Herstellungsplanung

Wichtig ist die Auswahl der geeigneten Waage bzw. im Falle von Hilfswägungen der Waagen in der Phase der Rezepturplanung (vgl. NRF-Texte I.2.3. in Verbindung mit II.3. und II.5. sowie die NRF-Texte I.2.9.4. und I.2.9.5.). Besonders sorgfältig zu beurteilen, sind Wägungen, die nicht unter Referenzbedingungen ausgeführt werden können, z. B. bei warmen oder kalten Ansatzgefäßen, flüchtigen oder hygroskopischen Stoffen, bei denen die Waage nicht zum Stillstand kommt, oder gar die Wägung unter dem Apothekenabzug bei Gefahrstoffen. Diese ist zwar in Abschnitt 5.1.7 Abs. 3 NR. 7 TRGS 526 (Technische Regeln für Gefahrstoffe – Laboratorien, Ausgabe 2.2008) ausdrücklich erwähnt, tatsächlich aber kaum praktikabel. Ohnehin sollen Rezepturwaagen in der Apotheke möglichst wenig bewegt werden.

Nahe an der Mindesteinwaage eines Rezepturbestandteiles reicht die Überschreitung des auf etwa einprozentiger Genauigkeit basierenden  $m_{\min}$ -Wertes allein nicht immer aus. Man muss sich bei Kleinstansätzen auch fragen, ob die Ist-Einwaage überhaupt genau genug abgeteilt werden kann. So lässt sich die Einwaage von Teedrogen, grobkristallinen oder zähflüssigen Stoffen (Dexpanthenol, Benzalkoniumchlorid-Lösung 200 g/l) sicherlich mit hoher Genauigkeit feststellen, ohne dass Übereinstimmung mit dem Soll gegeben wäre. Problemlösungen sind u. a. Stammlösungen des Bestandteils, größere Herstellungsansätze oder die Berechnung der genauen Ansatzgröße erst nach Einwaage des

kritischen Bestandteils (NRF-Vorschriften S.7., S.18. und S.30.).

Arbeitsschutztechnisch, herstellungstechnisch und insbesondere wägetechnisch vorteilhaft sind wegen ihrer Beschaffenheit und der größeren Einwaage oft Rezepturkonzentrate, die in immer größerer Vielfalt angeboten werden. Dies gilt auch für Probleme mit den sich elektrostatisch aufladenden Stoffen, für die bisher kein Patentrezept bekannt ist.

## Vermeidung von Falscheinwaagen und Rezeptierfehlern

Wird gemäß BAK-Leitlinie die Herstellungsanweisung (z. B. nach den NRF-Arbeitsvorlagen für Individualrezepturen sowie für die NRF-Vorschriften) vom für die Herstellung verantwortlichen Apotheker bestätigt und gibt dieser das Rezepturarzneimittel nach Durchsicht der Herstellungsdocumentation frei, so ist dies die unterste Stufe des „Vier-Augen-Prinzips“. Durch Plausibilitätsbetrachtung lassen sich Irrtümer bei der Planung (vergessene Einwaagekorrektur nach NRF I.2.1.1., Rechenfehler um den Faktor Zehn, Unterschreitung der Mindesteinwaage, Überschreitung der Höchstlast, falsches Solvat eines Stoffes) und bei der Ausführung (ausreichende Übereinstimmung von Soll und Ist) meist erkennen. Im Einzelfall kann das Vier-Augen-Prinzip aber auch bedeuten, dass der verantwortliche Apotheker die Richtigkeit der Rezeptursubstanzen kontrolliert und beim Wägen tatsächlich über die Schulter schaut. In welchen Fällen er das tut, muss das Ergebnis einer Risikobeurteilung sein (Wägung durch PTA-Praktikanten bzw. Studenten, pharmakologisch stark wirksamer Bestandteil, pädiatrische Rezepturen). Auch dazu sollte sich ein Vermerk in der SOP finden.

Eine mögliche Inprozessprüfung bei der Wägung im Rezepturbetrieb ist dem analytischen Arbeiten entlehnt: Wird ein Bestandteil auf einer Wägeunterlage gewogen (Wägeschiffchen, Kartenblatt, Wägepapier), so kann die tatsächlich in den Ansatz übergeführte Masse durch Rückwägung der Wägeunterlage festgestellt werden.

Eine einfache Plausibilitätsprüfung auf unzulässigen Minder- oder Übergehalt lässt sich ausführen, indem man den Quotienten aus den relativen Soll-Ist-Abweichungen für Wirkstoff und Ansatzmenge bildet. Wurde z. B. der Wirkstoff nur zu 98,2 Prozent vom Soll eingewogen und wurde der Ansatz zu 103,4 Prozent vom Soll aufgefüllt, so liegt der Wirkstoffgehalt allein aufgrund der Wägung unter 95 Prozent. Ob dies in Ordnung ist, muss im Einzelfalle vor dem Hintergrund weiterer Einflussfaktoren entschieden werden.

Die SOP „Waagen- und Wägemanagement in der Rezeptur“ braucht nicht vom ersten Tage an perfekt und vollständig zu sein, und sie kann bei komplizierteren Sachverhalten durchaus auf Betriebsanweisungen und andere Anlagen verweisen. Die Autoren würden sich freuen, wenn die Texte, Arbeitsvorlagen und Arbeitshilfen des NRF dazugehören.

*Claudia Schmaus und  
Dr. Holger Reimann  
Pharmazeutisches Laboratorium  
des NRF®  
Deutscher Arzneimittel-Codex®/  
Neues Rezeptur-Formularium®*

*Govi-Verlag  
Pharmazeutischer Verlag GmbH  
Apothekerhaus  
Carl-Mannich-Straße 26  
D-65760 Eschborn  
nrf@govi.de  
www.dac-nrf.de*