

# Rechenhilfen im XLSX-Format für den Rezepturaltag

Dr. Stefanie Melhorn, Apothekerin  
Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium  
Eschborn

# EXCEL-Rechenhilfen bei den DAC/NRF-Tools

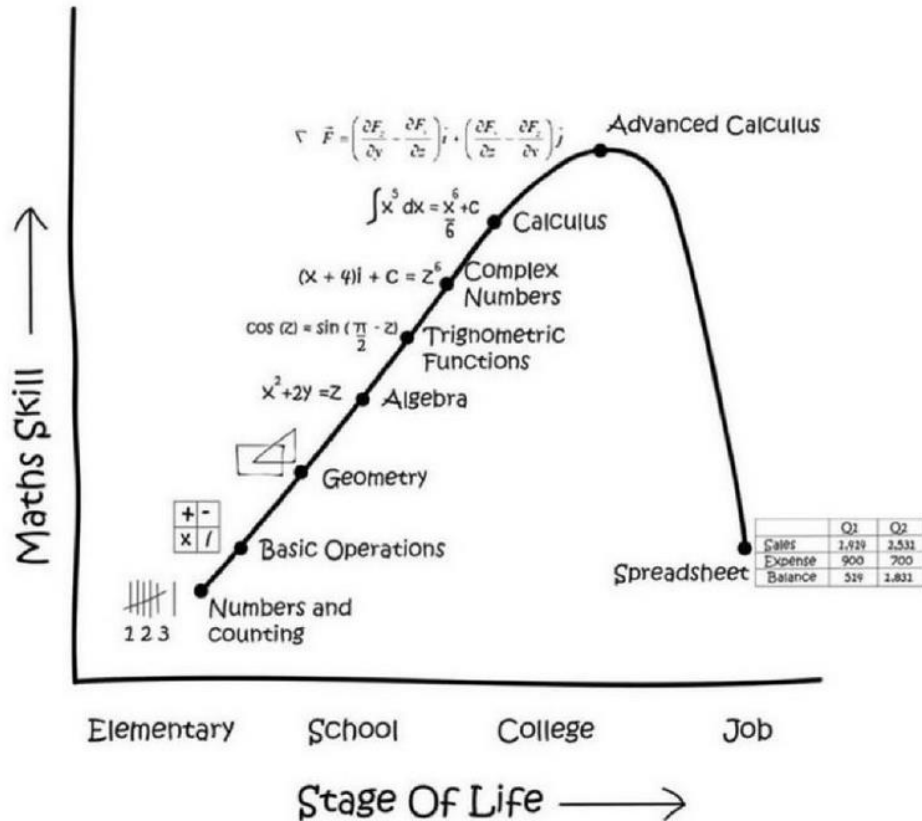
- Weshalb computergestützte Rechenhilfen?
- Weshalb in transparenter Office-Software?
- Welche Rechenhilfen wo verfügbar?
- Was können die Rechenhilfen?
- Welche weiteren Rechenhilfen sind wünschenswert?

# Weshalb computergestützte Rechenhilfen?

- Einwaagekorrekturfaktoren
- Stöchiometrische Umrechnungen
- Ansatzberechnungen
- Inprozessprüfungen
- Funktionsprüfung der Waage



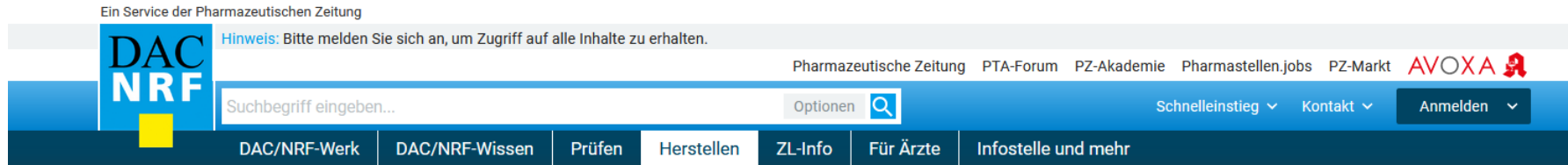
# Weshalb Excel?



Instagram: Excelhumor.xlsx

- Rechenoperationen sind nachvollziehbar
- Kann bei DAC/NRF direkt bearbeitet werden
- Kompatibilität mit freien Kalkulationsprogrammen

# Welche Rechenhilfen sind wo verfügbar?



- Rezepturenfinder (NRF- und weitere Formeln)
- Einwaagekorrekturfaktoren
- **Rechenhilfen**
- Arbeitsvorlagen
- Kommunikation mit dem Arzt
- Bezugsquellennachweise

## INFORMATION

### Formel finden, Rechnen und Dokumentieren

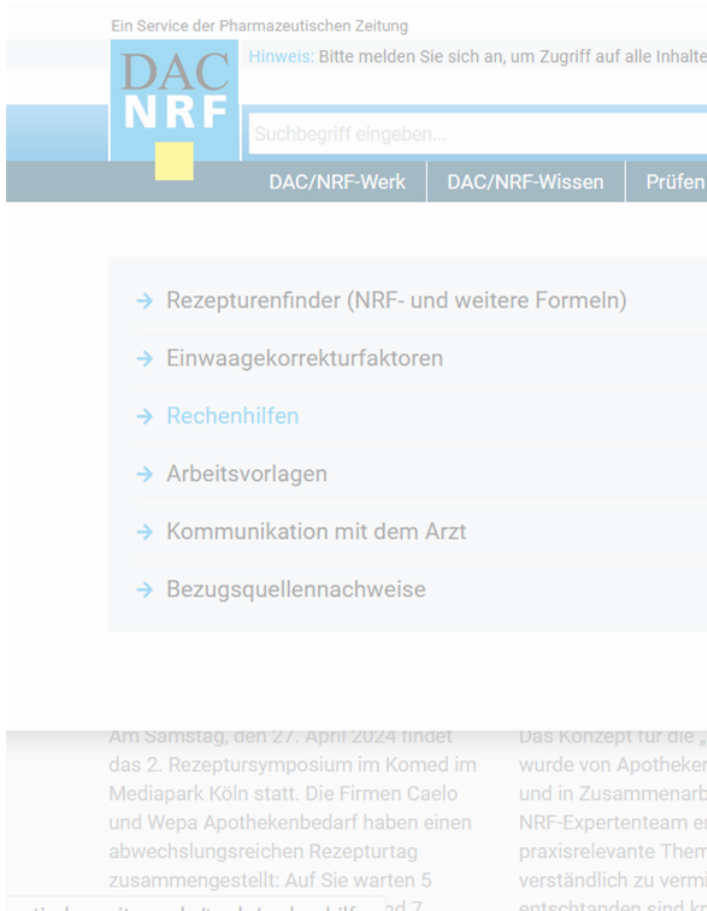
Für das Herstellen von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln ist eine geeignete Rezepturformel wesentlich. Die korrekte Einwaage des Wirkstoffs und eine plausible Haltbarkeit sind Voraussetzungen für hohe Qualität.

[www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)

- Herstellen
- Rechenhilfen

Am Samstag, den 27. April 2024 findet das 2. Rezeptursymposium im Komed im Mediapark Köln statt. Die Firmen Caelo und Wepa Apothekenbedarf haben einen abwechslungsreichen Rezepturtag zusammengestellt: Auf Sie warten 5	Das Konzept für die „Rezeptur-Quickies“ wurde von Apothekerin Dr. Sandra Barisch und in Zusammenarbeit mit dem DAC/NRF-Expertenteam entwickelt. Das Ziel: praxisrelevante Themen kurz und verständlich zu vermitteln. Daraus entstanden sind knapp 30 Videos, die	Werden die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban oder Rivaroxaban mit dem Calciumantagonisten Diltiazem kombiniert, ist das Blutungsrisiko höher als bei der Kombination mit Metoprolol. Dies ist das Ergebnis einer Studie.	NRF enthält standardisierte Vorschriften mit entweder Cannabidiol oder Dronabinol, jeweils als Lösung zum Einnehmen oder als Hartkapseln. Im aktuell überarbeiteten Cannabidiol-Rezepturhinweis wird nun auch die Wirkstoffkombination beschrieben: eine ölige Lösung auf Basis
---	---	--	---

# Welche Rechenhilfen sind wo verfügbar?



## Rechenhilfen

Für DAC/NRF-Abonnenten gibt es folgende Rechenhilfen:

**Einwaagekorrekturfaktoren** ←

- Berechnung der Einwaagekorrekturfaktoren

**Waagen**

- Bestimmung der Mindesteinwaage bei Rezepturwaagen

**Pulver zum Einnehmen**

- Volumeneinstellung nicht abgeteilter Pulver (einfache oder zusammengesetzte)

**Kapseln**

- Pulverbefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung für gravimetrische Herstellung und Inprozessprüfung ←
- Pulverbefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung für Volumenergänzung und Inprozessprüfung ← **Neu!**
- Schmelzefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung und Inprozessprüfung

**Zäpfchen und Vaginalzäpfchen**

- Zäpfchen und Vaginalzäpfchen: Ansatzberechnung/Inprozessprüfung

**Zubereitungen zur Anwendung am Auge** ← **Neu!**

- Osmolalität und Isotonisierung

# Einwaagekorrekturfaktoren

- Gehaltsminderung in Rezepturen – warum?
  - Rezeptursubstanz mit Mindergehalt (zulässig in den Grenzen der AB-Spezifikation) + Wassergehalt/Trocknungsverlust
  - Verluste bei der Herstellung (einschließlich Wägen)
  - Chemische Instabilität des Wirkstoffes in der Zubereitung

# Einwaagekorrekturfaktoren $f_E$

- Einwaagekorrekturfaktoren korrigieren chargenabhängig die zu verwendende Masse Rezeptursubstanz

- Grundregeln der Einwaagekorrektur in DAC/NRF, Allgemeine Hinweise I.2.1.1. auf

Rezeptursubstanz).

- Einwaagekorrekturfaktoren bereits bei der Eingangsprüfung auf dem Standgefäß anbringen.

# Tabellenblatt „Vorgehen“

## DAC/NRF-Rechenhilfe

### Einwaagekorrekturfaktoren

Tipp: Die Datei wird nach Bedarf aktualisiert. Deshalb soll sie immer von der Webseite geladen und nicht zur Bearbeitung lokal gespeichert werden.

#### Offizielle Gehaltsangabe der Substanz in Prozentanteil (%) oder Massekonzentration (g/L)

1. Nach Anfangsbuchstaben der Substanz in Tabellenblatt (grün) gehen und Substanz auswählen.
2. In der Hauptzeile (grau) stehen alle relevanten Daten zur Rezeptursubstanz aus der Arzneibuchmonographie, in den weißen Zeilen darunter mögliche Verordnungsformen. Graue und weiße Zellen enthalten feste Einträge und können nicht verändert werden.
3. Werte aus Prüfzertifikat für Gehalt und Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt in gelbe Zellen der Substanz eintragen. Alle gelben Zellen müssen ausgefüllt sein. Vorsicht bei ungenauen Angaben auf dem Prüfzertifikat, wie "Prozent (*m/V*)" oder "Prozent (*m/m*)" anstelle von richtig "g/L". Ggf. Umrechnung erforderlich.

Vorgehen

A

B

C

D

E

F

G

H

I

K

L

M

N

O

P

R

S

T

U

V

W

X

Z

Aktivität I.E.

# Wirkstoff-Beispiele in Tabellenblatt A




Stand: 18.04.2024

Arzneibuch-Monographientitel / Substanz  
anderer Bezug: mögliche Formen in  
Verschreibung oder Rezepturformel

Arzneibuch-Monographientitel / Substanz anderer Bezug: mögliche Formen in Verschreibung oder Rezepturformel	Arzneibuch; ggf. Stand der Monographie	Strukturformel (X) wie Monographientitel (-) ohne abweichend vom Titel	Summenformel (falls nicht in Titel angegeben; in eckige Klammern gesetzt)	A <sub>r</sub> bzw. M <sub>r</sub>	Definition des Wirkstoffes (X) wie Monographientitel (-) ohne abweichend vom Titel	Gehalt [%] sofern nicht anders angegeben; andernfalls [g/L] oder [µg/mg]	Gehalt bezogen auf (gS) getrocknete Substanz (wS) wasserfreie Substanz (S) Substanz	c <sub>s</sub> nominal, c <sub>s</sub> * nominal [%], [g/L], [mg/mL], [µg/mg]	Gehaltsbestimmung bezogen auf	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] höchstens bzw. von ... bis	Gehalt [%], [g/L], [µg/mg] laut Prüfzertifikat	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] laut Prüfzertifikat	Einwaagekorrekturfaktor f <sub>E</sub> ; Bezug auf jeweilige Wirkform beachten
Ammoniumbituminosulfonat	10.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,000
Helles Ammoniumbituminosulfonat	DAC 2021/2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,000
Ammoniumchlorid	10.4	-	NH <sub>4</sub> Cl	53,49	-	99–100,5	gS	100	NH <sub>4</sub> Cl	1	99,8	0,6	1,008
Amoxicillin-Trihydrat	Ph. Eur. 10.0	-	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S × 3 H <sub>2</sub> O	419,4	-	95–102	wS	100	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	11,5– 14,5	100,8	12,8	0,991
Amoxicillin (wasserfrei)				365,4									1,138
Amphotericin B siehe Tabellenblatt "Aktivität I.E."													
Ascorbinsäure	10.8	x	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	176,1	x	99–100,5	S	100	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	-	99,5	-	1,005

# Unterschiedliche Wirkstoffe bei EKF-Rechenhilfe

 Stand: 18.04.2024  Arzneibuch-Monographientitel / Substanz anderer Bezug: mögliche Formen in Verschreibung oder Rezepturformel	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] höchstens bzw. von ... bis	Gehalt [%], [g/L], [µg/mg] laut Prüfzertifikat	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] laut Prüfzertifikat	Einwaagekorrekturfaktor $f_E$ ; Bezug auf jeweilige Wirkform beachten
<b>Helles Ammoniumbituminosulfonat</b>	-	-	-	1,000
<b>Ammoniumchlorid</b>	1	99,8	0,6	1,008
<b>Amoxicillin-Trihydrat</b>	11,5– 14,5	100,8	12,8	0,991
Amoxicillin (wasserfrei)				1,138
<b>Amphotericin B</b> siehe Tabellenblatt "Aktivität I.E."				
<b>Ascorbinsäure</b>	-	99,5	-	1,005

## Faktorisierung:

- „keine“
- für Gehalt und  $t$
- für Gehalt,  $w$  und  
Verordnungsform
- nur für Gehalt

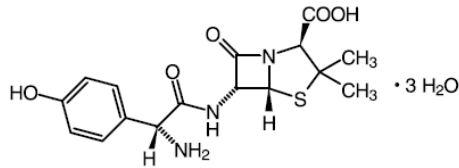
# Beispiel: Amoxicillin-Trihydrat



11.0/0260

## Amoxicillin-Trihydrat

## Amoxicillinum trihydricum



$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$

$M_r$  419,4

CAS Nr. 61336-70-7

### Definition

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-Trihydrat

Halbsynthetische Substanz, hergestellt aus einer durch Fermentation gewonnenen Substanz

Gehalt: 95,0 bis 102,0 Prozent (wasserfreie Substanz)

### FACHINFORMATION

#### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Amoxi 250 TS - 1 A Pharma** 250 mg/5 ml  
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
**Amoxi 500 TS - 1 A Pharma** 500 mg/5 ml  
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Amoxi 250 TS - 1 A Pharma*

1 Flasche mit 11 g Pulver zur Herstellung von 100 ml Suspension zum Einnehmen enthält 5 g Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

5 ml (1 Messlöffel) der zubereiteten Suspension enthalten 250 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

*Amoxi 500 TS - 1 A Pharma*

1 Flasche mit 20 g Pulver zur Herstellung von 100 ml Suspension zum Einnehmen enthält 10 g Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

5 ml (1 Messlöffel) der zubereiteten Suspension enthalten 500 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

# Einwaagekorrektur für Amoxicillin-Trihydrat

## PRÜFZERTIFIKAT

nach § 6, Abs. 1+3, §11 ApBetrO

Produkt: Amoxicillin-Trihydrat

Charge: 2304002-01

- Bezug in Zubereitungen ist wasserfreies Amoxcillin
- Gehalt der wasserfreien Substanz kann als > 100 % angegeben sein

Test	Methode	Spezifikation	Ergebnis
Wasser	Ph. Eur. 2.5.12	≤ 14,5 % (m/m)	12,8 % (m/m)
Sulfatasche	Ph. Eur. 2.4.14	≤ 1,0 % (m/m)	0,0 % (m/m)
Gehalt HPLC, wasserfrei	Ph. Eur. 2.2.29	95,0 bis 102,0 % (m/m)	100,8 % (m/m)
Aceton	Ph. Eur. 5.4	≤ 5000 ppm	< 250 ppm

# Spalte Q



- Wirkstoffgehalt von  $> 100\%$  durch Ungenauigkeit des Analyseverfahrens möglich  
**ABER**  $\rightarrow$  nicht plausibel  $\rightarrow$  keine Herabfaktorisierung
- Würde man  $f_E$  auf 1,000 setzen, wird enthaltenes Wasser nicht berücksichtigt.
- neue Spalte Q mit einem empfohlenen Einwaagekorrekturfaktor  $f_E$  bei  $> 100\%$
- Gehalt wird bei Berechnung automatisch auf  $100\%$  gesetzt.
  - Wenn Wassergehalt/Trocknungsverlust =  $0\%$   $\rightarrow f_E = 1,000$ ,
  - Wenn Wassergehalt/Trocknungsverlust  $> 0\%$   $\rightarrow f_E > 1,000$

# „Spalte-Q“-Empfehlung: Vermeidung nicht plausibler Herabfaktorisierung



A	B	L	M	N	O	F	Q
 Stand: 18.04.2024  <b>Arzneibuch-Monographientitel / Substanz</b> anderer Bezug: mögliche Formen in Verschreibung oder Rezepturformel		<b>Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%]</b> höchstens bzw. von ... bis	<b>Gehalt [%], [g/L], [µg/mg]</b> laut Prüfzertifikat	<b>Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%]</b> laut Prüfzertifikat	<b>Einwaagekorrekturfaktor f<sub>E</sub></b> ; Bezug auf jeweilige Wirkform beachten		<b>ggf. empfohlener Faktor</b> bei Gehalt über 100 % (Spalte M)
<b>Ammoniumchlorid</b>		1	99,8	0,6	1,008		
<b>Amoxicillin-Trihydrat</b>		11,5–14,5	100,8	12,8	0,991		0,999
Amoxicillin (wasserfrei)					1,138		1,147

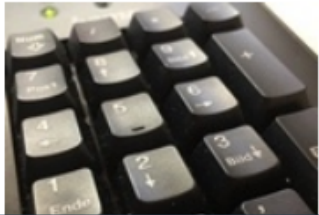
**Herabfaktorisierung?**

- Übergehalt nicht plausibel
- Auswirkung auf alle Bezugsformen

# Stoffmenge als Verordnungsform [mmol]

## Rezepturtipp der Woche 33/2020

### Calciumglycerophosphat: in Mol verordnet, in Gramm hergestellt



Calciumglycerophosphat wird zur Substitution bei Frühgeborenen angewendet. Verordnungen aus der Klinik werden häufig mit Bezug auf Calcium oder mit der Einheit Mol ausgestellt, z. B. **Kapseln mit 1 mmol Calciumglycerophosphat**. Wie viel Substanz einzuwiegen ist, kann mit der DAC/NRF-Rechenhilfe "Einwaagekorrekturfaktoren" schnell und einfach ausgerechnet werden.

Berechnet werden nicht nur die Einwaagekorrekturfaktoren für Calciumglycerolphosphat (Monohydrat bzw. wasserfrei), sondern auch der Faktor, wenn in der Verordnung Calcium oder Phosphat/Phosphor angegeben ist, sowohl in Gramm oder in mmol.

Wenn nun also in der Verordnung steht, wieviel "mmol" Calcium enthalten sein soll, wird der Wert einfach mit dem spezifischen Einwaagekorrekturfaktor multipliziert und man erhält die Solleinwaage für die vorliegende Charge Calciumglycerophosphat-Rezeptursubstanz in Gramm.

- Rezepturhinweis "Calciumglycerolphosphat"
- Rechenhilfe "Einwaagekorrekturfaktoren"

# Stoffmenge als Verordnungsform [mmol]

Arzneibuch-Monographientitel / Substanz anderer Bezug: mögliche Formen in Verschreibung oder Rezepturformel
<b>Calciumglycerophosphat</b>
Calciumglycerophosphat (Monohydrat)
Calciumglycerophosphat (wasserfrei)
Calciumglycerophosphat [mmol] zur Umrechnung in Masse Rezeptursubstanz [g]
Calcium
Calcium [mmol] zur Umrechnung in Masse Rezeptursubstanz [g]
Phosphat
Phosphat [mmol] oder Phosphor [mmol] zur Umrechnung in Masse Rezeptursubstanz [g]
Phosphor

$c_s$ nominal, $c_s^*$ nominal [%], [g/L], [mg/mL], [µg/mg]	Gehaltsbestimmung bezogen auf	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] höchstens bzw. von ... bis	Gehalt [%], [g/L], [µg/mg] laut Prüfzertifikat	Trocknungsverlust bzw. Wassergehalt [%] laut Prüfzertifikat	Einwaagekorrekturfaktor f; Bezug auf jeweilige Wirkform beachten
19,08	Ca <sup>2+</sup>	12	19,1	8,8	uneindeutig
					1,009
					1,095
					0,2301
					5,741
					0,2301
					2,422
					0,2301
					7,429

1 mol Calciumglycerophosphat =  
210,1 g Calciumglycerophosphat  
(Mr= 210,14 g/mol)

- Rezeptursubstanz liegt in Form von Hydraten vor.
- Verordnung über Stoffmenge ist eindeutig

# Wirkstoffe mit Gehaltsangabe als Aktivität (I.E./mg)

- Eigenes Tabellenblatt für Wirkstoffe, z. B. Vitamin A und D, Nystatin oder Antibiotika
- Angabe in Internationalen Einheiten I. E. pro g oder mg!
- Verordnung nach Aktivität oder Masse möglich

20	Neomycinsulfat	Ph. Eur. 10.1	x	$C_{23}H_{46}N_6O_{13} \times x H_2SO_4$	1720,4	Gemisch von Sulfaten	mind. 680	gS	775	-	8			
21	Aktivität [I.E.] zur Umrechnung in Masse Rezeptursubstanz [g]													
22	Neomycin				615,0									

Navigation: Vorgehen | A B C D E F G H I K L M N O P R S T U V W X Z | Aktivität I.E. (+)

# Beispiel: Neomycinsulfat

- Neomycinsulfat wird laut Arzneibuchmonographie in Internationalen Einheiten (I.E.) dosiert
- Arzt kann aber auch eine Masse verordnen
- Verordnet der Arzt auf Massebasis in Prozent oder Gramm:
  - umrechnen auf I.E.
  - Wirkstoffgehalt im Prüfzertifikat hierfür berücksichtigen
  - Referenzwert von Neomycinsulfat 775 I.E. pro Milligramm
  - Referenzwert leitet sich von früherer Referenzsubstanz zur mikrobiologischen Wertbestimmung ab.

# Starke Chargenunterschiede bei Gehalten

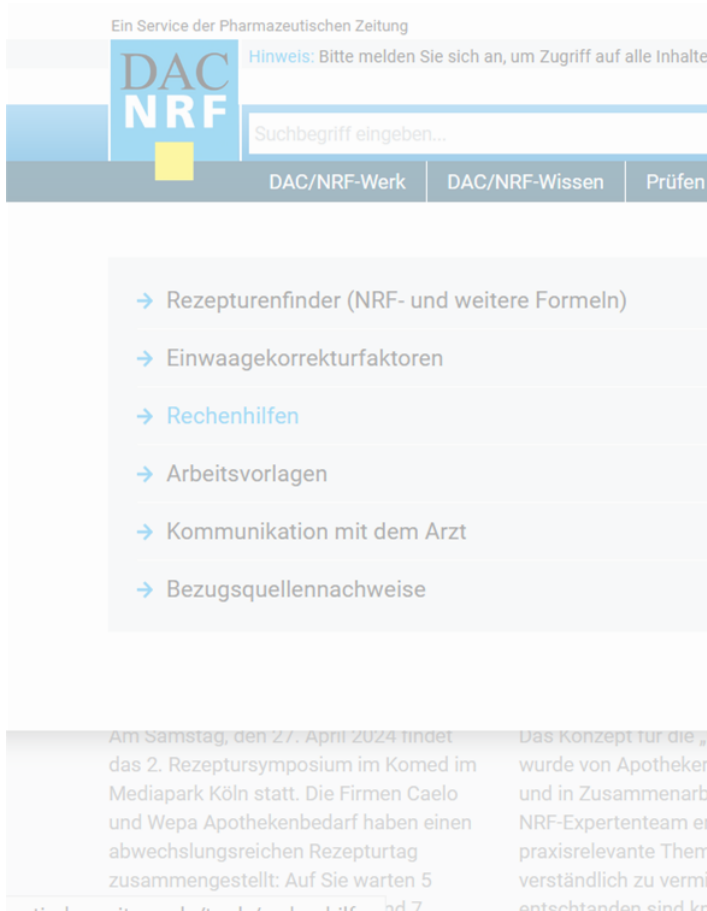
Trocknungsverlust	Max. 8,0 %	6,6 %
Sulfatasche	Max. 1,0 %	0,4 %
Wertbestimmung (Wirksamkeit)	I.E./mg	820 I.E./mg
Einwaagekorrekturfaktor (f, NRF)	*****	1,012
Ergebnisse entsprechen Prüfvorschrift		Ja

Trocknungsverlust	<=8,0	5,25 %
Sulfatasche	<=1,0	0,21 %
Metallische Rückstände	CHMP/ICH/353369/2013	Konform
Lösungsmittelrückstände	CPMP/ICH/82 260/06	Konform
Gehalt Neomycinsulfat	>=680 (getrocknete Substanz)	684 IU/mg

# Starke Chargenunterschiede bei EKF-Werten

<b>Neomycinsulfat</b>	820	6,6	1,012	Masse
Aktivität [I.E.] zur Umrechnung in Masse Rezeptursubstanz [g]			0,000001306	Aktivität
Neomycin			1,415	Masse Neomycin
<b>Neomycinsulfat</b>	684	5,25	1,196	Masse
Aktivität [I.E.] zur Umrechnung in Masse Rezeptursubstanz [g]			0,000001543	Aktivität
Neomycin			1,673	Masse Neomycin

# Welche Rechenhilfen sind wo verfügbar?



**Rechenhilfen**

Für DAC/NRF-Abonnenten gibt es folgende Rechenhilfen:

- Einwaagekorrekturfaktoren** ✓
  - Berechnung der Einwaagekorrekturfaktoren
- Waagen**
  - Bestimmung der Mindesteinwaage bei Rezepturwaagen
- Pulver zum Einnehmen**
  - Volumeneinstellung nicht abgeteilter Pulver (einfache oder zusammengesetzte)
- Kapseln**
  - Pulverbefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung für gravimetrische Herstellung und Inprozessprüfung
  - Pulverbefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung für Volumenergänzung und Inprozessprüfung **Neu!**
  - Schmelzefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung und Inprozessprüfung
- Zäpfchen und Vaginalzäpfchen**
  - Zäpfchen und Vaginalzäpfchen: Ansatzberechnung/Inprozessprüfung
- Zubereitungen zur Anwendung am Auge** **Neu!**
  - Osmolalität und Isotonisierung

# Rechenhilfe "Pulverbefüllte Hartkapseln – gravimetrische Methode"



- Ansatzberechnung für gravimetrische Herstellung und Inprozessprüfungen:
  - Leere Kapselhüllen und befüllte Kapseln wiegen
  - Rechenhilfe zeigt für Kapselinhalt prozentuale Abweichung vom Soll (Masserichtigkeit) und relative Standardabweichung (Gleichförmigkeit der Masse)
  - Alternativ auf Gleichförmigkeit der Masse: Prozentuale Einzelabweichung von Durchschnittsmasse

# Pulverbefüllte Hartkapseln: gravimetrische Herstellung und Inprozessprüfungen



- **Hydrocortison-Kapseln 1 mg**
- 60 Stück
- aus Hydrocortison-Rezeptursubstanz
- Kapselgröße 1
- Füllmittel: Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (NRF S.38.)
- 10 % Wirkstoff-Produktionszuschlag



# Pulverbefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung für gravimetrische Herstellung



DAC/NRF-Rechenhilfe

## Ansatzberechnung

Beispiel: Hydrocortison-Kapseln 1 mg, 60 Stück, Kapselgröße 1, 10 % Wirkstoff-Produktionszuschlag

### Eingabe: bekannte Größen

Anzahl Kapseln		$x =$	60	Stück
Kapselgröße			1	
Nennfüllmasse Kapselinhalt		$m_{KI-nominal} =$	0,275	g
Wirkstoff 1:	Masse je Kapsel	$m_{W1} =$	0,0010	g
	Einwaagekorrekturfaktor Rezeptursubstanz	$f_{E1} =$	1,006	
	Sonderfall: "(mikro-)biologische Aktivität je Kapsel"	Aktivität =		I.E.
	$f_E$ Rezeptursubstanz (cave Einheit)	$f_{E1} =$		g/I.E.
	Sonderfall: "Millimol je Kapsel"	Stoffmenge =		mmol
	$f_E$ Rezeptursubstanz (cave Einheit)	$f_{E1} =$		g/mmol
	Faktor für Wirkstoff-Produktionszuschlag	$f_{P1} =$	1,100	
	Korrekturfaktor Wirkstoff-SiO <sub>2</sub> -Vorverreibung 1	$f_{SiO2-1} =$	1,000	
Wirkstoff 2:	Masse je Kapsel	$m_{W2} =$		g
	Einwaagekorrekturfaktor Rezeptursubstanz	$f_{E2} =$		
	Faktor für Wirkstoff-Produktionszuschlag	$f_{P2} =$	1,050	
	Korrekturfaktor Wirkstoff-SiO <sub>2</sub> -Vorverreibung 2	$f_{SiO2-2} =$	1,000	
Hilfsstoff 1 je Kapsel		$m_{HS1} =$		g
Hilfsstoff 2 je Kapsel		$m_{HS2} =$		g

- Eingabedaten
- Rechnung über Aktivität und Stoffmenge möglich
- Optional 2. Wirkstoff möglich

Vorgehen
Ansatzberechnung
Werteerfassung
Inprozessprüfungen
Bsp. Ansatzberechnung
Bs

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung für gravimetrische Herstellung

Beispiel: Hydrocortison-Kapseln 1 mg, 60 Stück, Kapselgröße 1, 10 % Wirkstoff-Produktionszuschlag

## Eingabe: bekannte Größen

Anzahl Kapseln		$x =$	60	Stück
Kapselgröße			1	
Nennfüllmasse Kapselinhalt		$m_{\text{KI-nominal}} =$	0,275	g
Wirkstoff 1:	Masse je Kapsel	$m_{\text{W1}} =$	0,0010	g
	Einwaagekorrekturfaktor Rezeptursubstanz	$f_{\text{E1}} =$	1,006	

Nennfüllmassen sind bei niedrigen Dosierungen vom Wirkstoff unabhängig und für standardisierte Füllmittel festgelegt > Tabellenblatt Nennfüllmassen

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Ansatzberechnung für gravimetrische Herstellung



## Berechnung: Soll-Einwaagen

Rezeptursubstanz bzw. Vorverreibung Wirkstoff 1 im Ansatz	$m_{RS1\text{-Ansatz}} =$	0,0664	g
Rezeptursubstanz bzw. Vorverreibung Wirkstoff 2 im Ansatz	$m_{RS2\text{-Ansatz}} =$	0,0000	g
Hilfsstoff 1	$m_{HS1\text{-Ansatz}} =$	0,0000	g
Hilfsstoff 2	$m_{HS2\text{-Ansatz}} =$	0,0000	g
Füllmittel	$m_{FM\text{-Ansatz}} =$	16,4336	g

Ergebnis der Ansatzberechnung: die Soll-Einwaagen

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Werteerfassung für gravimetrische Herstellung



## Eingabe: Ist-Einwaagen aus Herstellungsprotokoll zum Rezepturansatz

Rezeptursubstanz bzw. Vorverreibung Wirkstoff 1	$m_{RS1\text{-Ansatz}}$ =	0,0665	g
Rezeptursubstanz bzw. Vorverreibung Wirkstoff 2	$m_{RS2\text{-Ansatz}}$ =		g
Hilfsstoff 1	$m_{HS1\text{-Ansatz}}$ =		g
Hilfsstoff 2	$m_{HS2\text{-Ansatz}}$ =		g
Füllmittel	$m_{FM\text{-Ansatz}}$ =	16,4820	g

Angaben aus dem Herstellungsprotokoll: die Ist-Einwaagen

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Werteerfassung für Inprozessprüfungen bei gravimetrische Herstellung



## Eingabe: Ist-Werte der Kapseln Anmerkungen

Anzahl $n$ Kapselhüllen	$n =$	20	Stück
Masse $n$ Kapselhüllen	$m_{Hn} =$	1,5	g
Masse $x$ befüllte Kapseln	$m_{Kx} =$	20,99	g
Masse Kapsel 1	$m_{K1} =$	0,3478	g
Masse Kapsel 2	$m_{K2} =$	0,3436	g
Masse Kapsel 3	$m_{K3} =$	0,3499	g
Masse Kapsel 4	$m_{K4} =$	0,3491	g
Masse Kapsel 5	$m_{K5} =$	0,3475	g
Masse Kapsel 6	$m_{K6} =$	0,3393	g
Masse Kapsel 7	$m_{K7} =$	0,3410	g
Masse Kapsel 8	$m_{K8} =$	0,3429	g
Masse Kapsel 9	$m_{K9} =$	0,3399	g
Masse Kapsel 10	$m_{K10} =$	0,3428	g
Masse Kapsel 11	$m_{K11} =$	0,3452	g
Masse Kapsel 12	$m_{K12} =$	0,3412	g

mindestens 20 Stück oder alle zu befüllenden  
 für Stückzahl  $n =$  20  
 für Stückzahl  $x =$  60

Vor der Herstellung mind. 20 leere Kapselhüllen ( $n$ ) zusammen wiegen, bei Kleinansätzen alle Kapselhüllen.

Alle befüllten Kapseln ( $m_{Kx}$ ) zusammen wiegen.

10 bzw. 20 befüllte Kapseln einzeln wiegen.

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Inprozessprüfungen für gravimetrische Herstellung



## Automatisch übertragene Daten aus den Tabellenblättern "Ansatzberechnung" und "Werteerfassung"

Anzahl Kapseln		$x =$	60	Stück
Nennfüllmasse Kapselinhalt		$m_{KI-nominal} =$	0,275	g
Wirkstoff 1	Ist-Einwaage	$m_{RS1-Ansatz} =$	0,0665	g
Wirkstoff 2	Ist-Einwaage	$m_{RS2-Ansatz} =$		g
Hilfsstoff 1	Ist-Einwaage	$m_{HS1-Ansatz} =$		g
Hilfsstoff 2	Ist-Einwaage	$m_{HS2-Ansatz} =$		g
Füllmittel	Ist-Einwaage	$m_{FM-Ansatz} =$	16,482	g
Anzahl Kapselhüllen für Prüfung		$n =$	20	Stück
Masse $n$ Kapselhüllen		$m_{Hn} =$	1,5	g

## Berechnung: Merkmale zur Ableitung der Prüfmerkmale

Kapselhülle:	an allen Kapseln zusammen	$m_{Hx} =$	4,5000	g
	Mittelwert für eine Kapselhülle	$m_H =$	0,0750	g
befüllte Kapsel:	alle Kapseln	$m_{Kx} =$	20,9900	g
	Mittelwert für eine Kapsel	$m_K =$	0,3498	g
Kapselinhalt:	in allen Kapseln zusammen	$m_{Klx} =$	16,4900	g
	für eine Kapsel (Mittelwert aus $x$ Kapseln)	$m_{KI} = \bar{m}_{KI(x)} =$	0,2748	g

- Automatisch übertragene Werte
- Zusammenfassung der ermittelten Werte
- Masseverlust
- Masserichtigkeit
- Gleichförmigkeit der Masse, Ph. Eur. 2.9.40
- Gleichförmigkeit der Masse, Ph. Eur. 2.9.5

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Inprozessprüfungen bei gravimetrischer Herstellung – Verlust und Richtigkeit



## Berechnung: Masseverlust

Rezepturansatz Ist-Wert	$m_{\text{Ansatz-Ist}} =$	16,5485	g
Masseverlust	$\Delta m =$	0,0585	g
prozentualer Masseverlust	proz. $\Delta m =$	0,3535	%

**Masseverlust:** Vergleich Ist-Masse des Kapselinhaltes mit Soll-Masse des Kapselinhaltes.  
Empfehlung:  $\leq 3 \%$

## Berechnung: Masserichtigkeit

prozentuale Abweichung Kapselinhalt vom Soll	proz. $\Delta m_{\text{ØKI}} =$	-0,0606	%
--	---------------------------------	---------	---

**Masserichtigkeit:** Vergleich Ist-Masse des Kapselinhaltes mit der Nennfüllmasse.  
Empfehlung:  $-3 \%$  bis  $+1 \%$

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Inprozessprüfungen bei gravimetrischer Herstellung – Streuung



## Berechnung: Gleichförmigkeit der Masse (nach Ph. Eur. 2.9.40 modifiziert)

Standardabweichung Kapselinhalt	$s =$	0,0039 g
Mittelwert Kapselinhalt aus 10 Kapseln	$\bar{m}_{KI(10)} =$	0,2694 g
<b>relative Standardabweichung Kapselinhalt</b>	$s_{rel} =$	<b>1,4445 %</b>

## Berechnung: Gleichförmigkeit der Masse (nach Ph. Eur. 2.9.5 modifiziert)

Mittelwert Kapselinhalt (aus 20 Kapseln)	$\bar{m}_{KI(20)} =$	0,2707 g
--	----------------------	----------

**Ph. Eur. 2.9.40 modifiziert:** Berechnung der relativen Standardabweichung des Kapselinhaltes;  
Empfehlung  $\leq 5 \%$

**Ph. Eur. 2.9.5 modifiziert:** Abweichung von Einzelmassen von der Durchschnittsmasse des Kapselinhaltes.

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Inprozessprüfungen bei gravimetrischer Herstellung – Streuung



aus 20 Kapselinhalten (Erläuterung unten)	bei Kapselinhalt < 300 mg	bei Kapselinhalt ab 300 mg
$m_{KI1} = 0,2717$ g	0,8 %	0,8 %
$m_{KI2} = 0,2675$ g	-0,8 %	-0,8 %
$m_{KI3} = 0,2738$ g	1,5 %	1,5 %
$m_{KI4} = 0,2730$ g	1,2 %	1,2 %
$m_{KI5} = 0,2714$ g	0,7 %	0,7 %
$m_{KI6} = 0,2632$ g	-2,4 %	-2,4 %
$m_{KI7} = 0,2649$ g	-1,8 %	-1,8 %
$m_{KI8} = 0,2668$ g	-1,1 %	-1,1 %
$m_{KI9} = 0,2638$ g	-2,2 %	-2,2 %
$m_{KI10} = 0,2667$ g	-1,1 %	-1,1 %
$m_{KI11} = 0,2691$ g	-0,2 %	-0,2 %
$m_{KI12} = 0,2651$ g	-1,7 %	-1,7 %
$m_{KI13} = 0,2720$ g	0,9 %	0,9 %
$m_{KI14} = 0,2911$ g	8,0 %	8,0 %
$m_{KI15} = 0,2664$ g	-1,2 %	-1,2 %
$m_{KI16} = 0,2642$ g	-2,0 %	-2,0 %
$m_{KI17} = 0,2740$ g	1,6 %	1,6 %
$m_{KI18} = 0,2702$ g	0,2 %	0,2 %
$m_{KI19} = 0,2729$ g	1,2 %	1,2 %
$m_{KI20} = 0,2649$ g	-1,8 %	-1,8 %

Durchschnittsmasse < 300 mg:  
 nur 2 Kapseln über 10 % bis 20 %  
 Abweichung (orange),  
 keine Kapsel mehr als 20 % (rot).

Durchschnittsmasse > 300 mg:  
 nur 2 Kapseln über 7,5 % bis 15 %  
 Abweichung (orange),  
 keine Kapsel mehr als 15 % (rot).

# Rechenhilfe "Pulverbefüllte Hartkapseln – Volumenergänzung"



- Ansatzberechnung für Volumenergänzung und Inprozessprüfungen
- Berechnung Soll-Einwaagen für Wirkstoffe und Hilfsstoffe und Abschätzung der erforderlichen Menge an Füllmittel.
- Warnung, falls die Kapselgröße zu klein ist
- Berechnung für die Inprozessprüfung: prozentualer Masseverlust, relative Standardabweichung und ob Kapseln außerhalb der zulässigen prozentualen Abweichung vom Mittelwert liegen.
- Berechnung Mittelwert des Kapselinhalts: der Wert entspricht der Nennfüllmasse  $m_{\text{KI-nominal}}$  und kann zukünftig für das gravimetrische Verfahren genommen werden.

# Pulverbefüllte Hartkapseln: Volumenergänzung und Inprozessprüfungen



- **Hydrochlorothiazid-Kapseln 5 mg**
- 60 Stück
- aus kristalliner Rezeptursubstanz
- Kapselgröße 1
- Füllmittel: Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (NRF S.38.)
- 10 % Wirkstoff-Produktionszuschlag



# Volumenergänzung: Ansatzberechnung der Rechenhilfe



## DAC/NRF-Rechenhilfe

### Ansatzberechnung

Beispiel: Hydrochlorothiazid-Kapseln 5 mg, 60 Stück, Kapselgröße 1, Füllmittel: NRF S.38., 10 % Wirkstoff-Produktion

#### Eingabe für Berechnung: Korrekturfaktor Wirkstoff-SiO<sub>2</sub>-Vorverreibungen

Wirkstoff 1:	SiO <sub>2</sub> -Vorverreibung erforderlich		ja	
	Masse Rezeptursubstanz 1 mit Überschuss	$m_{RS1\text{-Überschuss}}$	=	1,0103 g
	Masse SiO <sub>2</sub>	$m_{SiO_2-1}$	=	0,0126 g
Wirkstoff 2:	SiO <sub>2</sub> -Vorverreibung erforderlich			
	Masse Rezeptursubstanz 2 mit Überschuss	$m_{RS2\text{-Überschuss}}$	=	
	Masse SiO <sub>2</sub>	$m_{SiO_2-2}$	=	

#### Eingabe und Berechnung: Masse Wirkstoffe und Hilfsstoffe (ohne Füllmittel)

Kapseln:	Anzahl	$x$	=	60	Stück
	Größe			1	
	Nennfüllvolumen	$V_{\text{nominal}}$	=	0,5	mL
Wirkstoffe:	Anzahl			1	
Wirkstoff 1:	Einheit			g	
	Masse je Kapsel	$m_{W1}$	=	0,00500	g
	Einwaagekorrekturfaktor Rezeptursubstanz	$f_{E1}$	=	1,010	
	Faktor für Wirkstoff-Produktionszuschlag	$f_{P1}$	=	1,10	
	ggf. Korrekturfaktor Wirkstoff-SiO <sub>2</sub> -Vorverreibung 1	$f_{SiO_2-1}$	=	1,012	
	ggf. Prozentanteil SiO <sub>2</sub> (Fließregulierungsmittel)	$p_{\%SiO_2}$	=		%

- Siliciumdioxid-Verreibung bei kristallinem Wirkstoff
- Graue Felder sind inaktiv
- Nennvolumen wird automatisch eingetragen bei Auswahl der Kapselgröße

# Berechnung der voraussichtlichen Füllmittelmasse

Eingabe und Berechnung: Masse Füllmittel für Vormischung		
Schüttdichten:	Wirkstoff 1	$D_{W1} = 0,500$ g/mL
	Wirkstoff 2	$D_{W2} =$ g/mL
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Fließregulierung)	$D_{SiO2} =$ g/mL
	sonstiger Hilfsstoff	$D_{HS} =$ g/mL
	Füllmittel	$D_{FM} = 0,525$ g/mL
Volumenanteil der Vormischung (Prozentsatz)		$p\%_V = 75$ %
Nennfüllvolumen aller x Kapseln zusammen		$V_{x-Kps} = 30,000$ mL
Volumen Ansatz ohne Füllmittel	$V_{W1+W2+SiO2+HS-Ansatz}$	$= 0,675$ mL
Masse Ansatz ohne Füllmittel	$m_{W1+W2+SiO2+HS-Ansatz}$	$= 0,33745$ g
Volumenanteil der Bestandteile ohne Füllmittel (Prozentsatz)		$p\%_V = 2,250$ %
Warnung bei womöglich zu großer Pulvermenge für Kapselvolumen		Menge plausibel
Schätzung: erforderliche Masse Füllmittel	$m_{FM-Ansatz\ geschätzt}$	$= 15,3957$ g
<b>Vorschlag: Masse Füllmittel für Vormischung</b>	$m_{FM-Vormischung}$	<b><math>= 11,4582</math> g</b>

- Schüttdichten auf Tabellenblatt „Parameter“
- Warnung, wenn die Pulvermenge zu groß für Kapseln ist
- Schätzung der erforderlichen Masse und der Menge für die Vormischung

# Volumenergänzung: Werteerfassung der Rechenhilfe

## Eingabe: Ist-Einwaagen aus Herstellungsprotokoll

Substanz Wirkstoff 1 im Ansatz	$m_{W1\text{-Ansatz}}$	=	0,0689	g
Substanz Wirkstoff 2 im Ansatz	$m_{W2\text{-Ansatz}}$	=		g
Hochdisperses Siliciumdioxid zur Fließregulierung	$m_{SiO2\text{-Ansatz}}$	=		g
Sonstiger Hilfsstoff	$m_{HS\text{-Ansatz}}$	=		g

## Eingabe: Differenzwägung an Wägeunterlage mit Füllmittel für Masseverlust-Berechnung

Masse Wägeunterlage mit Füllmittel, vor erster Entnahme	$m_{\text{vorher}}$	=	20,0133	g
Masse Wägeunterlage mit Füllmittel, nach letzter Entnahme	$m_{\text{nachher}}$	=	4,328	g

Es wird etwas mehr Füllmittel, als zur vollständigen Befüllung abgeschätzt, auf die Wägeunterlage gegeben. Ermöglicht gravimetrische Kontrolle des Herstellvorgangs.

# Volumenergänzung: Inprozessprüfung der Rechenhilfe



Berechnung: Masseverlust			Anmerkungen
Rezepturansatz Ist-Wert	$m_{\text{Ansatz-Ist}} =$	15,7542 g	noch kein Grenzwert
Masseverlust	$\Delta m =$	0,1447 g	
<b>prozentualer Masseverlust</b>	<b>proz. <math>\Delta m =</math></b>	<b>0,92 %</b>	

Berechnung: Gleichförmigkeit der Masse (nach Ph. Eur. 2.9.40 modifiziert)			Anmerkungen
Kapselinhalt: Standardabweichung aus 10 Kapselinhalten	$s =$	0,0067 g	noch kein Grenzwert
<b>relative Standardabweichung</b>	<b><math>s_{\text{rel}} =</math></b>	<b>2,62 %</b>	

**Masseverlust:** Vergleich Ist-Masse des Kapselinhaltes mit Soll-Masse des Kapselinhaltes.  
Empfehlung:  $\leq 3 \%$

Berechnung: Gleichförmigkeit der Masse (nach Ph. Eur. 2.9.5 modifiziert)			
prozentuale Einzelabweichung von der Durchschnittsmasse aus 20 Kapselinhalten (Erläuterung unten):		bei Kapselinhalt < 300 mg	
Masse Inhalt Kapsel 1	$m_{K11} =$	0,2646 g	3,7 %
Masse Inhalt Kapsel 2	$m_{K12} =$	0,2578 g	1,1 %
Masse Inhalt Kapsel 3	$m_{K13} =$	0,2627 g	3,0 %
Masse Inhalt Kapsel 4	$m_{K14} =$	0,2610 g	2,3 %

**Ph. Eur. 2.9.40 modifiziert:** Berechnung der relativen Standardabweichung des Kapselinhaltes; Empfehlung  $\leq 5 \%$

**Ph. Eur. 2.9.5 modifiziert:** Abweichung von Einzelmassen von der Durchschnittsmasse des Kapselinhaltes.

# Osmolalität und Isotonisierung

- Näherungsweise Berechnung der Osmolalität einer Lösung
- Einstufung in „hypotonisch“, „annähernd isotonisch“ und „hypertonisch“
- Bei Auswahl des geeigneten Isotonisierungsmittels wird der erforderliche Prozentgehalt ausgerechnet.

# Eingabe der Rezepturformel

**Eingabe: bekannte Größen**

Substanz 1:	Tropicamid Ph. Eur.	Gehalt der Lösung	$n_{S1} =$	0,25	%
		relative Molekülmasse	$M_{rS1} =$		
Substanz 2:	Phenylephrinhydrochlorid Ph. Eur.	Gehalt der Lösung	$n_{S2} =$	1,25	%
		relative Molekülmasse	$M_{rS2} =$		
Substanz 3:	Edetathaltige Benzalkoniumchlorid-Stammlösung 0,1 % (NRF S.18.)	Gehalt der Lösung	$n_{S3} =$	10,00	%
		relative Molekülmasse	$M_{rS3} =$		
Substanz 4:		Gehalt der Lösung	$n_{S4} =$		
		relative Molekülmasse	$M_{rS4} =$		
Substanz 5:		Gehalt der Lösung	$n_{S5} =$		
		relative Molekülmasse	$M_{rS5} =$		
Substanz 6:					

> Vorgehen **Berechnung kurz** Bsp. Berechnung kurz Berechnung lang Bsp. Berechnung lang Er

- Wirkstoffauswahl über Drop-Down-Menü
- Molekülmasse nur bei nicht gelisteten Wirkstoffen aktiv
- Alle Wirkstoffe und osmotisch aktiven Hilfsstoffe eintragen

# Auswahl Isotonisierungsmittel und Berechnung

## Eingabe: Isotonisierungsmittel und Ansatzmenge

Isotonisierungsmittel:	Natriumchlorid Ph. Eur.		
Zubereitung:	Ansatzmenge	$m_{\text{Ansatz}} =$	10 g

## Berechnung und Beurteilung

Osmolalität ohne Isotonisierungsmittel	$\xi =$	146	mosmol/kg
Isotonisierungsmittel: Notwendiger Prozentgehalt von Natriumchlorid Ph. Eur.	$n_1 =$	0,43	%
Entsprechende Soll-Einwaage von Natriumchlorid Ph. Eur.	$m_1 =$	0,04	g

Errechnet die Osmolalität der Zubereitung und die Zugabe an Isotonisierungsmittel. Gibt an, ob die Zugabe plausibel ist oder kein Isotonisierungsmittel benötigt wird.

# Isotonisierung ja oder nein?



## Berechnung und Beurteilung

## Anmerkungen

Osmolalität ohne Isotonisierungsmittel	$\xi =$	146	mosmol/kg
Isotonisierungsmittel: Notwendiger Prozentgehalt von Natriumchlorid Ph. Eur.	$n_1 =$	0,43	%
Entsprechende Soll-Einwaage von Natriumchlorid Ph. Eur.	$m_1 =$	0,04	g

Zielwert: 280 mosmol/kg. Unter 260 mosmol/kg ist die Lösung hypotonisch. Die schmerzfreie Anwendung am Auge wird etwa über 220 mosmol/kg toleriert. Zugabe empfohlen.

Zugabe eines Isotonisierungsmittels plausibel.

## Berechnung und Beurteilung

## Anmerkungen

Osmolalität ohne Isotonisierungsmittel	$\xi =$	2369	mosmol/kg
Isotonisierungsmittel: Notwendiger Prozentgehalt von Glucose Ph. Eur.	$n_1 =$		
Entsprechende Soll-Einwaage von Glucose Ph. Eur.	$m_1 =$		

Zielwert: 280 mosmol/kg. Über 300 mosmol/kg ist die Lösung hypertonisch. Die schmerzfreie Anwendung am Auge wird etwa bis 435 mosmol/kg toleriert.

Lösung bereits hypertonisch. Zugabe eines Isotonisierungsmittels nicht plausibel.

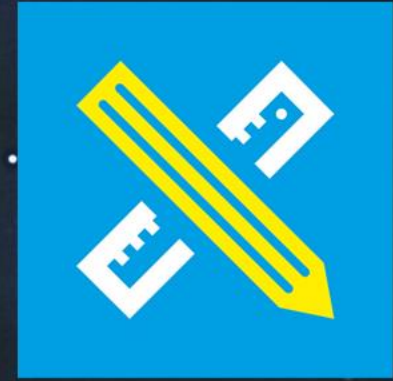
# Rechenhilfen im Rezepturalltag

- Rechenhilfen können den Rezepturalltag vereinfachen.
- Einwaagekorrekturfaktoren und stöchiometrische Umrechnungen
- Ansatzberechnung
- Inprozessprüfungen
  
- Was brauchen/wünschen sie sich?





# DAC NRF



Wenn Rezeptur, dann DAC/NRF!