



Andreas S. Ziegler

Arbeitshilfen Defektur

Risikobeurteilung, Prüfeempfehlungen
mit Musterdokumenten

Unter Mitarbeit von Beate Riek



Deutscher
Apotheker Verlag

Andreas S. Ziegler

Arbeitshilfen Defektur

Risikobeurteilung, Prüfeempfehlungen
mit Musterdokumenten

Von

Andreas S. Ziegler, Großhabersdorf

Unter Mitarbeit von

Beate Riek, Esslingen

Mit 11 Abbildungen und 11 Tabellen



Deutscher
Apotheker Verlag

Die Autoren

Dr. rer. nat. Andreas S. Ziegler

Flurstr. 2
90613 Großhabersdorf

Beate Riek

Weiberstraße 16/1
73730 Esslingen

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2014

ISBN 978-3-7692-6252-0 (Print)

ISBN 978-3-7692-6312-1 (E-Book, PDF)

© 2014 Deutscher Apotheker Verlag
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.deutscher-apotheker-verlag.de
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: Druckerei Djurcic, Schorndorf
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin
Umschlagabbildung: Sinisa Botas – Fotolia.com

Vorwort

Mit der Novellierung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) im Jahr 2012 wurde die Prüfung von Defekturarzneimitteln zur Pflicht. Während dem Verordnungstext selbst wenig Konkretes zur Ausgestaltung der Defekturprüfung zu entnehmen ist, geht aus der Ph. Eur.-Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“ hervor, dass der Prüfumfang für Defekturarzneimittel gegenüber industriell hergestellten Arzneimitteln reduziert werden kann. Konkret heißt es dort: „Die relevanten Prüfungen, die zur Sicherstellung einer angemessenen Qualität einer bestimmten Darreichungsform durchzuführen sind, sind in der Allgemeinen Monographie für die entsprechende Darreichungsform beschrieben. In den Fällen, in denen es bei nicht zulassungspflichtigen pharmazeutischen Zubereitungen unmöglich ist, die Prüfungen durchzuführen (zum Beispiel aufgrund der Chargengröße, der begrenzten Zeit), werden andere geeignete Methoden eingesetzt, um zu gewährleisten, dass die angemessene Qualität in Bezug auf die durchgeführte Risikobeurteilung, die geltenden lokalen Leitlinien und die gesetzlichen Anforderungen erzielt wird.“

Einen Anhaltspunkt, wie eine solche risikoorientierte Ausgestaltung der Herstellung und Prüfung von Defekturarzneimitteln aussehen kann, liefert die Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats aus dem Jahr 2011. Das in diesem Werk vorgestellte Konzept zur Risikobewertung von Defekturarzneimitteln basiert soweit als möglich auf diesen international konsentierten Empfehlungen des Europarats, berücksichtigt aber – wo notwendig oder vorgesehen – auch die Spezifika des deutschen Apothekenwesens sowie die verlautbarten Positionen einschlägiger Fachkreise bzw. nationaler Überwachungsinstanzen. Es soll alle Apotheken in die Lage versetzen, das Risiko der von ihnen hergestellten Defekturarzneimittel nach transparenten und nachvollziehbaren Kriterien zu beurteilen. Aus der jeweiligen Risikobeurteilung werden Prüfeempfehlungen abgeleitet, dies es den Apotheken ermöglichen eine greifbare

Vorstellung des notwendigen Prüfaufwands zu entwickeln und aus einer Vielzahl potentiell in Frage kommender Prüfmethode in Abhängigkeit von Risikoklasse und Darreichungsform eine oder mehrere aussagekräftige Prüfmethode für das jeweilige Defekturarzneimittel auszuwählen.

Der Nutzen der vor Ihnen liegenden Arbeitshilfen geht jedoch über eine zubereitungsspezifische Risikoermittlung sowie die bloße Unterstützung bei der Auswahl potentiell geeigneter Prüfmethode weit hinaus. Der Hauptnutzen liegt in einer Rationalisierung der in § 8 ApBetrO vorgeschriebenen Prüfdokumentation. Durch die einfache Bezugnahme in Prüfanweisung und Prüfprotokoll auf die in diesem Werk enthaltenen Mustertexte reduziert sich die Schreibearbeit auf ein absolutes Minimum. Aufgrund der großen Auswahl an Mustertexten ist für nahezu jede Darreichungsform, jede Risikoklasse, jede Laborausstattung und jedes Budget eine passende Prüfmethode zu finden. Dadurch wird sichergestellt, dass in jeder Apotheke unabhängig von ihren individuellen Rahmenbedingungen ein Höchstmaß an Effizienz bei der Defekturherstellung und -prüfung gewährleistet wird. Hierbei ist anzumerken, dass die Auswahlmöglichkeiten der einzelnen Apotheke keineswegs auf die hier genannten Prüfmethode beschränkt sind. Andere geeignete Prüfmethode können selbstredend ebenfalls zum Einsatz kommen.

Erklärtes Ziel dieser Arbeitshilfen ist es, die Defektur auch und gerade bei kleinen Chargengrößen wieder zu einer effizienten, vor allem aber wirtschaftlichen Alternative zur Rezeptur machen. Auf diese Weise sollen sie einen Beitrag leisten, die Defektur und damit die Arzneimittelherstellung als ureigenstes Betätigungsfeld des Apothekers auch unter den neuen rechtlichen und regulatorischen Gegebenheiten dauerhaft in den Apotheken zu verankern!

Großhabersdorf,
im Frühjahr 2014

Dr. Andreas S. Ziegler

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	V
1 Risikobeurteilung von Defektoren.....	1
2 Ermittlung des Gesamtrisikoscores.....	2
3 Auswahl der Prüfmethode anhand des risikobasierten Stufenmodells.....	15
4 Vorformulierte Prüfmethoden.....	20
5 Densitometrie, Aräometer (nach Ph. Eur. 2.2.5).....	24
6 Densitometrie, Pyknometer (nach Ph. Eur. 2.2.5).....	26
7 Dünnschichtchromatographie, qualitativ (nach Ph. Eur. 2.2.27).....	28
8 Dünnschichtchromatographie, halbquantitativ (nach Ph. Eur. 2.2.27).....	30
9 Erweichungszeit lipophiler Suppositorien (nach Ph. Eur. 2.9.22).....	32
10 Extensometrie.....	34
11 Fließverhalten, Ausflusstrichter (nach Ph. Eur. 2.9.16).....	36
12 Fließverhalten, Schüttwinkel (modifiziert nach Ph. Eur. 2.9.36).....	38
13 Gehaltsbestimmung.....	40
14 Gehaltsbestimmung, Chloridionen gravimetrisch.....	42
15 Gehaltsbestimmung, Sulfationen gravimetrisch.....	44
16 Gleichförmigkeit der Masse (nach Ph. Eur. 2.9.5).....	46
17 Gleichförmigkeit der Masse der abgegebenen Dosen aus Mehr Dosenbehältnissen (nach Ph. Eur. 2.9.27).....	48
18 Gleichförmigkeit des Gehalts (nach Ph. Eur. 2.9.6).....	50
19 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen/Masse (nach Ph. Eur. 2.9.40).....	52
20 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen/Gehalt (nach Ph. Eur. 2.9.40).....	54
21 Grindometrie.....	56
22 Identitätsprüfung von Wirkstoffen.....	58
23 Konduktometrie (nach Ph. Eur. 2.2.38).....	60
24 Nahinfrarot-Spektroskopie, qualitativ (nach Ph. Eur. 2.2.40).....	62
25 Nahinfrarot-Spektroskopie, (halb)quantitativ (nach Ph. Eur. 2.2.40).....	64
26 Osmometrie, Beckmann-Apparatur (modifiziert nach Ph. Eur. 2.2.35).....	66
27 Osmometrie, Osmometer (nach Ph. Eur. 2.2.35).....	68
28 Partikelgrößenbestimmung, mikroskopisch (modifiziert nach Ph. Eur. 2.9.37).....	70
29 Partikelgrößenbestimmung, Siebanalyse (modifiziert nach Ph. Eur. 2.9.12).....	72
30 Penetrometrie (nach Ph. Eur. 2.9.9).....	74
31 Phasenlage.....	76
32 Phasentrennung im Zentrifugentest.....	78
33 pH-Wert-Bestimmung, Indikatormethode (nach Ph. Eur. 2.2.4).....	80

34	pH-Wert-Bestimmung, Potentiometrie (nach Ph. Eur. 2.2.3)	82
35	Polarimetrie (nach Ph. Eur. 2.2.7)	84
36	Refraktometrie (nach Ph. Eur. 2.2.6)	86
37	Schütt- und Stampfdichte (nach Ph. Eur. 2.9.34)	88
38	Sedimentationsanalyse nach Andreasen (modifiziert nach DIN 66 115)	90
39	Sedimentvolumenanalyse im Messzylinder	92
40	Verlesen von Teemischungen (nach DAC 2013)	94
41	Viskosimetrie, Kapillarviskosimeter (nach Ph. Eur. 2.2.9)	96
42	Viskosimetrie, Kugelfallviskosimeter (nach Ph. Eur. 2.2.49)	98
43	Viskosimetrie, Rotationsviskosimeter (nach Ph. Eur. 2.2.10)	100
44	Wasseraufnahmevermögen	102
45	Zerfallszeit von Suppositorien und Vaginalzäpfchen (nach Ph. Eur. 2.9.2)	104
	Bestandteile des Dokumentationssystems	107
	Literaturverzeichnis	109
	Sachregister	111
	Die Autoren	115

1 Risikobeurteilung von Defektur

Die Formulierung des §8 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) sieht bei Defekturarzneimitteln zwar die verpflichtende Erstellung von Prüfanweisung und Prüfprotokoll sowie eine über die organoleptische Beurteilung hinausgehende Endprüfung der Zubereitung vor, zur konkreten Ausgestaltung dieser Prüfpflicht sagt der Verordnungstext jedoch nichts (ApBetrO, 2012). Dadurch eröffnet sich ein erheblicher Interpretationsspielraum, den es im Sinne der Apotheken konstruktiv zu nutzen gilt. Hierbei ist grundsätzlich von einem einheitlichen Qualitätsstandard für alle Arzneimittel auszugehen, ganz gleich ob sie industriell oder offizinell hergestellt werden. Allerdings sind einige Aspekte zu berücksichtigen, in denen sich Defektur und industriell hergestellte Fertigarzneimittel deutlich voneinander unterscheiden:

Im Gegensatz zur industriellen Fertigung

- sind Defekturchargen mengenmäßig begrenzt (ApBetrO 2012).
- werden Defekturarzneimittel ausschließlich von pharmazeutischem Fachpersonal hergestellt (ApBetrO 2012).
- handelt es sich bei Defekturarzneimitteln um Zubereitungen, die für spezifische Bedürfnisse kleiner Patientengruppen hergestellt werden und daher von der Zulassungspflicht sowie der damit einhergehenden Evaluierung durch staatliche Behörden ausgenommen sind. Deshalb unterliegen laut Ph. Eur. alle an der Verordnung und Herstellung von Defekturarzneimitteln Beteiligten (wie verschreibender Arzt und/oder herstellender Apotheker) innerhalb ihres Verantwortungsbereichs einer besonderen Sorgfaltpflicht gegenüber dem Patienten (Ph. Eur. 2013).

In Summe rechtfertigt es die Kombination der genannten Aspekte, die Prüfanforderungen bei Defekturarzneimitteln auf das unerlässliche Minimum zu reduzieren. Die Überlegungen, wo genau dieses Minimum zu verorten ist, obliegen dem für die Herstellung bzw. Freigabe verantwortlichen Apotheker. Sie sollen risikoorientiert durchgeführt und zum Zweck der Nachvollziehbarkeit dokumentiert werden (Pharm. Helv. XI 2012; Ph. Eur. 2013). Ein solcher risikobasierter Ansatz bei der Festlegung der zur Endkontrolle von Defekturarzneimitteln erforderlichen Prüfung/en findet sich auch in den Resolutionen der Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD 2012, 2013) sowie in der Monographie „Pharmazeutische Zubereitungen“, die 2013 in die Ph. Eur. aufgenommen wurde. Die Beurteilung des Risikos, das von einer Zubereitung für ein bestimmtes Patientenkollektiv ausgeht, ist demnach die Voraussetzung für die Auswahl konkreter Prüfmethoden für die Endkontrolle eines Defekturarzneimittels. Was auf den ersten Blick nach Mehraufwand aussieht, erweist sich bei genauerem Hinsehen als attraktive Möglichkeit den Prüfaufwand bei Defekturarzneimitteln enorm zu reduzieren – mitunter sogar so weit, dass die Wirtschaftlichkeitsschwelle erreicht und ihre Herstellung wieder als sinnvoll angesehen werden kann. Vor diesem Hintergrund ist es im wahrsten Sinne des Wortes lohnend, sich etwas Zeit zu nehmen, um eine Risikobeurteilung der entsprechenden Zubereitung vorzunehmen, zumal diese nicht mit umfassenden Literaturrecherchen verbunden sein muss und bei Verwendung geeigneter Arbeitshilfen mit geringem Aufwand realisiert werden kann.

2 Ermittlung des Gesamtrisikoscores


Das hier umgesetzte Konzept zur Risikobeurteilung von Defektur Arzneimitteln basiert auf den Empfehlungen der Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats (Europarat, 2011). Es geht konform mit den gesetzlichen Vorgaben der Defekturprüfung sowie dem nationalen und internationalen pharmazeutisch-regulatorischen Umfeld; soweit möglich werden die Empfehlungen internationaler Leitlinien aufgegriffen, wo erforderlich deutsche Spezifika berücksichtigt. Das Konzept und die damit erzielte Risikobewertung stehen im Einklang mit den bisherigen Verlautbarungen einschlägiger Fachkreise bzw. nationaler Überwachungsinstanzen. Es entspricht demnach den anerkannten pharmazeutischen Regeln und kann von den verantwortlichen Apothekern zur Risikobeurteilung der von ihnen bzw. unter ihrer Aufsicht hergestellten Defektur Arzneimittel herangezogen werden. Darüber hinaus können apothekenspezifische Gesichtspunkte, soweit fachlich vertretbar, Berücksichtigung finden.

Die auf europäischer Ebene ausgearbeitete Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats benennt die folgenden fünf Entscheidungskriterien als Grundlage einer Risikobeurteilung:

- Jährliche Produktionsmenge
- Applikationsart und Darreichungsform
- Inhärente Risiken des Wirkstoffs
- Herstellungsprozess
- Abgabe


Die Kriterien werden einzeln mit abgestuften Risikofaktoren von 1 (wenig kritisch) bis 5 (sehr kritisch) bewertet. Durch Multiplikation aller fünf Risikofaktoren ergibt sich der Gesamtrisikoscore eines Defektur Arzneimittels, aus dem sich die Mindestanforderungen für dessen analytische Prüfung ableiten lassen (vgl. ▶ Kap. 3).

Zum Zwecke der Nachvollziehbarkeit sollte die Risikobeurteilung eines Defektur Arzneimittels dokumentiert werden (Pharm. Helv. XI, 2012; Ph. Eur., 2013). So kann jederzeit schlüssig dargelegt werden, welche rationalen Entscheidungen der Risikoeinstufung zugrunde gelegt wurden. Die Dokumentation kann auf dem Pro-

tokollformular aus  Abb. 2.1 erfolgen und wird gemeinsam mit der Prüfanweisung des jeweiligen Defektur Arzneimittels archiviert.

Ausführliche Erläuterungen zur Risikobeurteilung von Defektur Arzneimitteln finden Sie in Ziegler AS. Defektur. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2014

2.1 Jährliche Produktionsmenge

Für jede Zubereitung wird in Abhängigkeit von der jährlichen Produktionsmenge ein Risikofaktor zwischen 1 (sehr kleine Produktionsmengen) und 5 (sehr große Produktionsmengen) festgelegt. Die Grenzwerte sind für verschiedene Darreichungsformen separat definiert ( Tab. 2.1).

Bei den Mengenangaben handelt es sich um jährliche Produktionsmengen, nicht um Chargengrößen. Dabei erscheint es legitim, die Jahresproduktion zunächst defensiv zu schätzen. Übertrifft die tatsächliche Produktionsmenge im Laufe eines Jahres die ursprünglichen Erwartungen, sollte die Risikobeurteilung der entsprechenden Zubereitung überprüft und ggf. angepasst werden.

2.2 Applikationsart und Darreichungsform

Ein weiteres Kriterium für die Risikobeurteilung ist die Applikationsart, die in direktem Zusammenhang mit der Darreichungsform steht. Wie ein Blick in das Arzneibuch oder andere einschlägige pharmazeutische Fachliteratur zeigt, steigen die pharmazeutischen Qualitätsanforderungen von Dermatika über Peroralia bis hin zu Parenteralia kontinuierlich an. Hierbei gilt: Je höher die Qualitätsanforderungen an ein Arzneimittel, desto schwieriger sind diese einzuhalten und desto größer ist auch das Risiko für den Patienten, falls Letzteres nicht gelingt. Aber auch den aus der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit herrührenden Risikounterschieden ist

Risikobeurteilung für Defekturarzneimittel

Modifiziert nach Resolution CM/ResAP(2011) des Europarats

Defekturarzneimittel: _____ Applikationsart: _____

Inhaltsstoffe	Menge

Jährliche Produktionsmenge				
Faktor	Flüssige Arzneiformen (einschl. Augentropfen) in üblichen Packungseinheiten	Feste, oral applizierte Arzneiformen (z.B. Kapseln) in Stück	Feste, rektal oder vaginal applizierte Arzneiformen (z.B. Suppositorien) in Stück	Halbfeste Arzneiformen oder Teemischungen in Gramm
5	> 3.000	> 180.000	> 60.000	> 300.000
4	1.500 – 3.000	90.000 – 180.000	30.000 – 60.000	150.000 – 300.000
3	750 – 1.499	45.000 – 89.999	15.000 – 29.999	75.000 – 149.999
2	150 – 749	9.000 – 44.999	3.000 – 14.999	15.000 – 74.999
1	< 150	< 9.000	< 3.000	< 15.000

Applikationsart und Darreichungsform	
Faktor	Applikationsart und Darreichungsform
5	Parenteralia
4	Ophthalmika in der Chirurgie oder bei traumatischen Verletzungen
4	Inhalanda
4	Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (steril)
4	Topisch applizierte Darreichungsformen (steril)
3	Ophthalmika am unverletzten Auge
3	Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (unsteril)
2	Teemischungen
1	Topisch applizierte Darreichungsformen (unsteril)

Inhärente Risiken des Wirkstoffs		
Faktor	Inhärente Risiken des Wirkstoffs	
5	Hohes Risiko	Bei der Einstufung des Risikos eines Wirkstoffs werden mindestens folgende Kriterien berücksichtigt: pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität), Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität, therapeutische Breite, Betäubungsmittel, Allergierisiko, Umwelttoxizität, Stabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert), Dosierung
3	Mittleres Risiko	
1	Geringes Risiko	

Herstellungsprozess	
Faktor	Herstellungsprozess
5	Aseptische Herstellung
4	Aseptische Herstellung mit Sterilisation im Endbehältnis
3	Befüllen von Kapseln
3	Gießen von Suppositorien/Ovula
2	Lösen und Mischen
2	Verdünnen
1	Abfüllen nicht steriler Zubereitungen

Abgabe	
Faktor	Mengenverhältnis der inner- bzw. außerhalb der herstellenden Apotheke abgegebenen Packungseinheiten
5	Abgabe ausschließlich außerhalb der herstellenden Apotheke
4	Abgabe von mehr als 75 % außerhalb der herstellenden Apotheke
3	Abgabe von mehr als 50 % außerhalb der herstellenden Apotheke
2	Abgabe von mehr als 25 % außerhalb der herstellenden Apotheke
1	Abgabe hauptsächlich in der herstellenden Apotheke

x	x	x	x	=	
					Gesamtrisikoscore Risikoklasse <input type="checkbox"/> niedrig (Gesamtrisikoscore < 30) <input type="checkbox"/> mittel (Gesamtrisikoscore 30 – 100) <input type="checkbox"/> hoch (Gesamtrisikoscore > 100)

Deutscher Apotheker Verlag, Vordruck 121400211/2014

• Abb. 2.1 Formular zur Risikobeurteilung von Defekturarzneimitteln

▣ **Tab. 2.1** Maßzahlen zur Risikobewertung der jährlichen Produktionsmenge von in öffentlichen Apotheken und Krankenhausapotheken hergestellten Defekturzneimitteln

Jährliche Produktionsmenge				
Flüssige Arzneiformen (einschließlich Augentropfen) in üblichen Packungseinheiten	Feste, oral applizierte Arzneiformen (z. B. Kapseln) in Stück	Feste, rektal oder vaginal applizierte Arzneiformen (z. B. Suppositorien) in Stück	Halbfeste Arzneiformen oder Teemischungen in Gramm	Risikofaktor
> 3 000	> 180 000	> 60 000	> 300 000	5
1 500–3 000	90 000–180 000	30 000–60 000	150 000–300 000	4
750–1 499	45 000–89 999	15 000–29 999	75 000–149 999	3
150–749	9 000–44 999	3 000–14 999	15 000–74 999	2
< 150	< 9 000	< 3 000	< 15 000	1

▣ **Tab. 2.2** Risikofaktoren für verschiedene Applikationsarten/Darreichungsformen (modifiziert nach Europarat 2011)

Applikationsart/Darreichungsform	Risikofaktor
Parenteralia	5
Ophthalmika in der Chirurgie oder bei traumatischen Verletzungen	4
Inhalanda	4
Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (steril)	4
Topisch applizierte Darreichungsformen (steril)	4
Ophthalmika am unverletzten Auge	3
Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (unsteril)	3
Teemischungen	2
Topisch applizierte Darreichungsformen (unsteril)	1

Rechnung zu tragen. Arzneimittel, deren Inhaltsstoffe unmittelbar und vollständig in den Blutkreislauf gelangen, sind demnach mit einem höheren Risiko behaftet als Arzneimittel, deren Wirkstoffe zunächst im Darm resorbiert werden oder die Hautbarriere überwinden müssen. Zumal Letztere beim Auftreten unerwünschter Wirkungen jederzeit entfernt werden können, sodass eine weitere Resorption unterbleibt. Die Einstufungen verschiedener Applikationsarten bzw. Darreichungsformen können der ▣ Tab. 2.2 entnommen werden.

2.3 Inhärente Risiken des Wirkstoffs

Hauptrisikoträger eines Arzneimittels ist der Wirkstoff selbst, dessen pharmakologische Wirkung in aller Regel untrennbar mit einem gewissen toxikologischen Potential einhergeht. Dem besonderen Stellenwert der inhä-

renten Wirkstoffrisiken wird durch eine Dynamisierung der Risikofaktoren Rechnung getragen. Es gibt daher nur drei Gruppen, deren Risikofaktoren sich jeweils um zwei Zähler unterscheiden:

▣ **Tab. 2.3** Risikofaktoren für die Bewertung der inhärenten Risiken eines Wirkstoffs (modifiziert nach Europarat 2011)

Inhärente Risiken des Wirkstoffs	Risikofaktor
Hohes Risiko	5
Mittleres Risiko	3
Geringes Risiko	1

Bei der Einstufung des Risikos eines Wirkstoffs werden mindestens folgende Kriterien berücksichtigt: pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität), Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität, therapeutische Breite, Betäubungsmittel, Allergierisiko, Umwelttoxizität, Stabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert), Dosierung

