

Qualitätsaspekte von Cannabisextrakten

Markus Lüdi, Cannapharm AG



Wirksamkeits(mit)bestimmende Inhaltsstoffe von Cannabis sativa

Cannabinoide

- THC(A)
 - CBD(A)
 - CBV(A)
 - CBG(A)
 - CBC(A)
- + ca. 120 weitere

Terpene

- Myrcen
 - Caryophyllen
 - Pinen
 - Limonen
 - Linalool
 - Humulen
- + ca. 120 weitere

Flavonoide

- Apigenin
 - Kaempferol
 - Quercetin
 - Luteolin
 - Cannflavin A/B
- + ca. 20 weitere

Körperliche und psychische Wirkungen von THC und CBD

THC

- Schmerzlindernd, antispastisch, appetitfördernd, augeninnendrucksenkend, antiemetisch
- Immunstimulation, entzündungshemmend, neuroprotektiv
- Sedierend, beeinflusst Angstwahrnehmung
- Tachykardie, Mundtrockenheit, Augenrötung
- Psychotrope, cannabimimetische Effekte
- Erreichen vieler somatischer Effekte bereits unter der psychotropen Schwelle

CBD

- Sedierend, schlafinduzierend, augeninnendrucksenkend, antiepileptisch, antidystonisch
- entzündungshemmend, neuroprotektiv
- Angstlösend, antipsychotisch
- Kann die berauschende und psychotrope Wirkung von THC dämpfen

Grotenhermen F. (2001). Pharmakologie und Pharmakokinetik & Indikationen für Cannabis und THC. *Cannabis und Cannabinoide*. (S. 73-138 & 139-256). Bern: Verlag Hans Huber.

Fankhauser M. & Eigenmann D. (2020). Cannabis in der Medizin Geschichte – Praxis – Perspektiven. Solothurn: Nachtschattenverlag

Carlini, E.A. and Cunha, J.M. (1981), Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 21: 417S-427S.

Zuardi, A. W., Rodrigues, J. A., & Cunha, J. M. (1991). Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology*, 104(2), 260-264.

Therapeutische Wirkung von Terpenen und Flavonoiden

Terpene

- **Myrcen:** sedierend, muskelrelaxierend, entzündungshemmend, antinozizeptiv
- **Caryophyllen:** entzündungshemmend, krebshemmend, analgetisch
- **Pinen:** entzündungshemmend, antibakteriell, anxiolytisch
- **Limonen:** antidepressiv, krebshemmend, sedativ, muskelrelaxierend, antiviral
- **Linalool:** anxiolytisch, antidepressiv, antinozizeptiv, gastroprotektiv

Flavonoide

- **Apigenin, Kaempferol, Quercetin, Luteolin:** Antioxidativ, hepatoprotektiv, antibakteriell, antiviral, entzündungshemmend, Krebs hemmend (Apoptose, antiproliferativ)
- **Cannflavin A:** Prostaglandin Inhibitor
- **Cannflavin B:** Apoptose

Fankhauser M. & Eigenmann D. (2020). Cannabis in der Medizin Geschichte – Praxis – Perspektiven. Solothurn: Nachtschattenverlag

Jäger S., Scheffler A., & Schmellenkamp H. (2006). Pharmakologie ausgewählter Terpene. Pharmazeutische Zeitung, 151(22). 4: Zuardi, A. W., Rodrigues, J. A., & Cunha, J. M. (1991).

Nuutinen, T. (2018). Medicinal properties of terpenes found in Cannabis sativa and Humulus lupulus. European journal of medicinal chemistry, 157, 198-228.

Kumar, S. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. The Scientific World Journal, Volume 2013

Tomko, A.M. (2020) Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes and Flavonoids Present in Cannabis. Cancers 2020, 12, 1985.

Barrett, M.L. (1985). Isolation from Cannabis sativa L of Cannflavin – A novel inhibitor of prostaglandin production. Biochemical Pharmacology, Vol. 34, No. 11, 2019-2024.

Entourage-Effekt, Synergie, Antagonismus

- THC & CBD: Verminderung der psychedelischen Effekte und der Tachykardie
- Signifikante Synergien und Antagonismen zwischen THC und CBC
- Terpene können selektiv die Wirkung von Cannabinoiden modulieren
- Direkte Wirkung über Cannabinoid-Rezeptoren und via andere Rezeptoren/Mechanismen
- Spezifische Unterschiede bei weiblichen und männlichen Tieren
- Intensität und Art der cannabimimetischen Effekte nicht allein abhängig vom THC-Gehalt
- Spezifische Cannabinoid-Kompositionen = signifikant mehr UAW's

Müller-Vahl K.R., Grotenhermen F. (2020) Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. MWV Berlin.

Davis W.M. et al (1983) Neurobehavioral actions of cannabichromene and interactions with δ -9-teretrahydrocannabinol. Gen. Pharmac. Vol. 14 No. 2

LaVigne J.E. et al (2021) Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. www.nature.com/scientificreports

Aviram J. et al (2021) Specific phytocannabinoid compositions are associated with analgesic response and adverse effects in chronic pain patients treated with medical cannabis. Pharmacological Research 169

Cannabis ≠ Cannabis

- Cannabinoide: sortenspezifisch, bis ca. 30% Cannabinoide, alle THC/CBD-Verhältnisse, bis ca. 5% weitere Cannabinoide (z.B. CBG, CBC, CBDV)
- Terpene: sortenspezifisch, Myrcen und/oder β -Caryophyllen üblicherweise dominant (bis ca. 0.5%), erhöhte Mengen von einzelnen oder mehreren Terpenen (bis ca. 0.3%), z.B. α - und/oder β -Pinen, Terpinolen, Limonen, Linalool, Humulen etc.
- Flavanoide: keine Daten
- Laufend neue Züchtungen
- Fazit: Grosse genetische Variabilität

Qualitätspolitik, Reproduzierbarkeit

- Einstellung (Standardisierung) auf Hauptwirkstoff(e), THC (CBD, CBG etc.)
- Gleichbleibende Begleitstoffe
 - Gleichbleibende und stabile Genetik
 - Mutterpflanzenhaltung + Vermehrung über Stecklinge
- Naturnaher Freilandanbau (für Extrakte möglich)
- Schonende Trocknung und Verarbeitung
- Pharmakopoe & GMP-konforme Herstellung der Extrakte
- Pharmakopoe-konforme Analytik von Ausgangs-, Zwischen- und Fertigprodukten (Identität, Gehalt, Reinheit)

Patient ≠ Patient

- Breite der Indikationen
 - Verschiedene Schmerzzustände, Spastik, Übelkeit/Erbrechen, Anorexie, Schlaf, Epilepsie, Tourette-Syndrom, ADHS, Depression, Angst, Palliativmedizin, Demenz
 - Antibiotikum gegen MRSA (CBG)
- Interindividuelle Variation
 - Tolerierung (2.5 bis 120mg THC)
 - Dosierung
 - ca. $\frac{1}{3}$ Non-Responders, $\frac{1}{3}$ Teil-Responders, $\frac{1}{3}$ Responders

Effekte/Ziele einer enggefassten Cannabisextrakt-Monographie

- Vergleichbarkeit von verschiedenen Präparaten (?)
- Erleichterung bzw. Erschwerung bei der Zulassung
- Hemmung der Forschung und Innovation
 - Neue Cannabinoide
 - Welche Cannabinoide/Cannabinoid-Verhältnisse bei welchen Indikationen?
 - Personalisierte Medizin
- Plädoyer für eine weitgefaste Monographie

Anforderungen an eine weitgefasste Cannabisextrakt-Monographie

Eingestellter Cannabisextrakt DAB 2020	
Herstellung	Kommentar
Der Extrakt wird durch ein geeignetes Extraktionsverfahren, vorzugsweise eine CO ₂ -Extraktion, hergestellt.	Unsinnige Bevorzugung eines teuren, technologisch aufwendigen Verfahrens → Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel
Der erhaltene Extrakt wird gegebenenfalls raffiniert und mit einem inerten Hilfsstoff, vorzugsweise mit mittelkettigen Triglyceriden, auf den angegebenen Gehalt eingestellt.	Unsinnige Bevorzugung eines Hilfsstoffs. Erschwert die Verwendung eines potentiell synergistisch wirkenden Hilfsstoffs wie z.B. Hanfsamenöl → ... mit einem geeigneten Hilfsstoff ...
Die Cannabinoidsäuren werden während der Extrakterstellung oder während der Trocknung des pflanzlichen Ausgangsmaterials decarboxyliert.	Schliesst die Verwendung von pharmakologisch aktiven, eventuell gegenüber den freien Cannabinoiden metabolisch vorteilhaften Cannabinoid-Säuren aus. → keine Vorschrift zur Decarboxilierung

Eingestellter Cannabisextrakt DAB 2020	
Identität	Kommentar
Dünnschichtchromatographische Prüfung auf THC und CBD	Methode geeignet, bei nicht oder tief THC oder CBD-haltigen Extrakten eventuell ergänzen mit spezifischen Cannabinoiden

Eingestellter Cannabisextrakt DAB 2020	
Gehalt	Kommentar
<p>Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC; C₂₁H₃₀O₂; Mr 314,5): mindestens 1 Prozent und höchstens 25 Prozent (m/m) für den Extrakt und 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts.</p>	<p>Schliesst die Verwendung von nicht oder tief THC-haltigen Extrakten aus. → 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts. → Für nicht oder tief THC-haltige Extrakte: < 0.1% bzw. < 1mg/g → Angaben besser in mg/g oder mg/ml</p>
<p>Cannabidiol (CBD; C₂₁H₃₀O₂; Mr 314,5): 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts.</p>	<p>Setzt die Anwesenheit von CBD voraus → Weitere Cannabinoide mit einem Gehalt > 1%: 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts.</p>

Eingestellter Cannabisextrakt DAB 2020	
Reinheit	Kommentar
Cannabinol: Höchstens 2,5 Prozent.	<p>Cannabinol ist ein Abbauprodukt von THC und deutet auf alte oder nicht korrekt gelagerte Ware hin. Bei Blüten gilt ein Wert von höchstens 1%.</p> <p>Der Wert wurde durch die Arzneibuch-Kommission nach Konsultationen mit interessierten Kreisen (z.B. Industrie) von 1% auf 2.5% heraufgesetzt.</p> <p>2.5% CBN deuten für uns eher auf ungeeignete Herstellungsverfahren hin.</p>
Wasser: Höchstens 0.5%	Schliesst alkoholische Tinkturen mit z.B. 70% Ethanol aus.
Lösungsmittel-Rückstände: Gem. Ph. Eur. 5.4	Kein Kommentar
Anforderungen der Allgemeinen Monographie Extrakte aus pflanzlichen Drogen der Ph. Eur.	Kein Kommentar

Besten Dank für Ihre
Aufmerksamkeit