swissmedic

Einsatz von Cannabis sativa als Arzneimittel: Herausforderungen für die Pharmakopöe

Virtuelle Swissmedic Expertentagung Pharmakopöe, 11. Juni 2021

Dr. M. E. Hernandez Perni | Wissenschaftliche Mitarbeiterin | Abteilung Pharmakopöe

Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Hallerstrasse 7, 3012 Bern
www.swissmedic.ch

Inhalt

- Grundlegendes zur Pharmakopöe
- Cannabis als Arzneimittel
- Regelung der Cannabis-Qualität in der Pharmakopöe
- Monographie Cannabisblüten der Ph. Helv.
- Cannabis-Monographien der Ph. Eur.

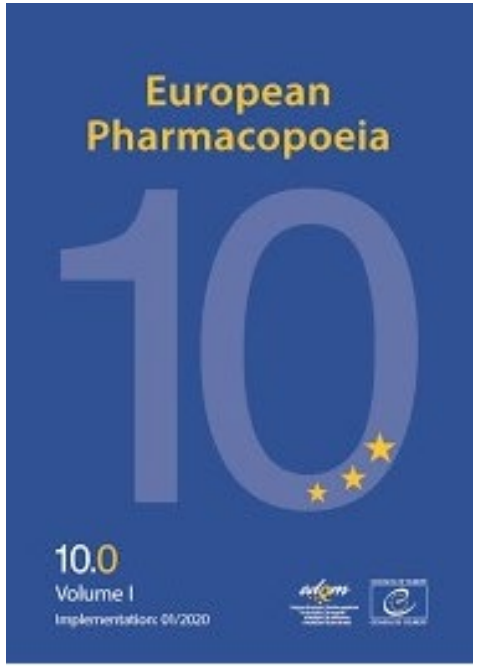
Foto: Michael / Fotolia

Sinn und Zweck der Pharmakopöe

- Sammlung von Vorschriften über die Qualität von Arzneimitteln
  (Definition ⇨ Art. 4 Abs. 1 Bst. g HMG)
- Nicht irgendeine Sammlung - ein gesetzlich verbindlicher Standard
  (beim Inverkehrbringen von Arzneimitteln in der Schweiz einzuhalten ⇨ Art. 8 HMG)
- Die Pharmakopöe dient den Patientinnen und Patienten
  - Das Heilmittelgesetz fordert, dass Arzneimittel sicher, wirksam und von hoher Qualität sind
  - Sie definiert, was «hohe Qualität» konkret heisst
    (hohe Qualität = Basis für sichere und wirksame Arzneimittel)
- Die Pharmakopöe schafft einen klaren Referenzpunkt für:
  - Hersteller & Zulassungsinhaberinnen (einzuhaltende Qualität)
  - Zulassungs- & Kontrollbehörden (Zulassung, Marktüberwachung, Inspektorat, Kantonsapotheker/innen)

Die Pharmakopöe

- „Die Pharmakopöe“ in der Schweiz besteht aus 2 Werken
  - Ph. Eur. = Europäische Pharmakopöe
  - Ph. Helv. = Schweizerische Pharmakopöe



Bildquelle: EDQM

Bildquelle: Swissmedic

Schweizerische Pharmakopöe: nationale Ergänzung zur Europäischen Pharmakopöe (keine Doppelspurigkeiten)!

Allgemeine Monographien

- Die Europäische Pharmakopöe enthält eine Anzahl Allgemeiner Monographien, die Gruppen von Produkten umfassen.
- Diese «Allgemeinen Monographien» beinhalten Anforderungen, die grundsächlich auf alle Produkte der entsprechenden Gruppe anwendbar sind (Ph. Helv. ⇨ Kapitel III.3)

— Ätherische Öle
— Allergenzubereitungen
— Chemische Vorläufersubstanzen für radioaktive Arzneimittel
— Darreichungsformen (siehe Kapitel «Monographien zu Darreichungsformen» oder, falls zutreffend, im Kapitel «Homöopathische Zubereitungen und Stoffe für homöopathische Zubereitungen»)
— DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte
— Extrakte aus pflanzlichen Drogen
— Fermentationsprodukte
— Homöopathische Zubereitungen (siehe Kapitel «Homöopathische Zubereitungen und Stoffe für homöopathische Zubereitungen»)
— Immunsera für Tiere
— Immunsera von Tieren zur Anwendung am Menschen
— Impfstoffe für Menschen
— Impfstoffe für Tiere
— Instantteezubereitungen aus pflanzlichen Drogen
— Monoklonale Antikörper für Menschen
— Pflanzliche Drogen
— Pflanzliche Drogen für homöopathische Zubereitungen (siehe Kapitel «Homöopathische Zubereitungen und Stoffe für homöopathische Zubereitungen»)
— Pflanzliche Drogen zur Teebereitung
— Pflanzliche fette Öle
— Pharmazeutische Zubereitungen
— Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs
— Radioaktive Arzneimittel
— Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung
— Urtinkturen für homöopathische Zubereitungen (siehe Kapitel «Homöopathische Zubereitungen und Stoffe für homöopathische Zubereitungen»)
— Vorschriften zur Herstellung homöopathischer konzentrierter Zubereitungen und zur Potenzierung (siehe Kapitel «Homöopathische Zubereitungen und Stoffe für homöopathische Zubereitungen»)
— Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen

Allgemeine Monographien

- Immer wenn eine Ph. Helv. / Ph. Eur. Monographie angewendet wird, muss unbedingt abgeklärt werden, ob eine Allgemeine Monographie auf das jeweilige Produkt anwendbar ist.
- Allgemeine Monographien und Einzelmonographien ergänzen sich. Wenn die Angaben einer Allgemeine Monographie auf ein bestimmtes Produkt nicht anwendbar sind, wird in der Einzelmonographie ausdrücklich darauf hingewiesen!

Pflanzliche Drogen (1433): Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (2.8.2): Eine Prüfung auf fremde Bestandteile ist durchzuführen, sofern nichts anderes vorgeschrieben ist oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen. Der Gehalt an fremden Bestandteilen darf höchstens 2 Prozent (*m/m*) betragen, sofern nichts anderes vorgeschrieben ist oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen. Eine geeignete spezifische Prüfung einer getrockneten pflanzlichen Droge kann erforderlich sein, um mögliche Verfälschungen auszuschließen. Eine wie unter „Definition" beschrieben zu einem bestimmten Zweck oder zur Extraktion geschnittene getrocknete pflanzliche Droge kann möglicherweise nicht auf fremde Bestandteile geprüft werden. In diesem Fall wird angenommen, dass das geschnittene Material der Prüfung auf fremde Bestandteile entspricht, wenn die ungeschnittene getrocknete pflanzliche Droge dieser Prüfung entsprochen hat.

Trocknungsverlust (2.2.32): Die Bestimmung ist durchzuführen, sofern nichts anderes vorgeschrieben ist oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen.

Wasser (2.2.13): Bei getrockneten pflanzlichen Drogen mit einem hohen Gehalt an ätherischem Öl kann eine Bestimmung des Wassergehalts anstelle einer Bestimmung des Trocknungsverlusts durchgeführt werden.

Pestizid-Rückstände (2.8.13): Getrocknete pflanzliche Drogen müssen den Anforderungen der Prüfung entsprechen. Die Anforderungen berücksichtigen die Art der Pflanze, falls erforderlich die Zubereitung, für die die Pflanze vorgesehen ist, und, falls Angaben vorliegen, die vollständige Dokumentation über die Behandlung der Charge.

Integrierte Verordnung (EG) Nr. 396/2005 nicht vergessen, wenn man vermutet, dass andere Pestiziden vorhanden sein können.

Schwermetalle (2.4.27): Falls in der Einzelmonographie nichts anderes vorgeschrieben oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen gelten folgende Grenzwerte:

- Cadmium: höchstens 1,0 ppm
- Blei: höchstens 5,0 ppm
- Quecksilber: höchstens 0,1 ppm

Mikrobielle Verunreinigungen: Bei getrockneten pflanzlichen Drogen, die in ganzer, geschnittener oder pulverisierter Form Bestandteil eines Arzneimittels sind, muss die mikrobielle Verunreinigung kontrolliert werden („5.1.8 Mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln zum Einnehmen und von Extrakten zu deren Herstellung", oder „5.1.4 Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und von Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung" (zum Beispiel bei Zubereitungen zur kutanen Anwendung)).

Falls erforderlich können Grenzwerte für weitere Schwermetalle festgelegt sein.

Falls erforderlich müssen getrocknete pflanzliche Drogen weiteren Prüfungen, wie zum Beispiel den nachfolgend aufgeführten, entsprechen.

Asche (2.4.16)

Salzsäureunlösliche Asche (2.8.1)

Extrahierbare Bestandteile

Quellungszahl (2.8.4)

Bitterwert (2.8.15)

Aflatoxin B_1 (2.8.18): Falls erforderlich können Grenzwerte für Aflatoxine festgelegt sein.

Ochratoxin A (2.8.22): Falls erforderlich kann ein Grenzwert für Ochratoxin A festgelegt sein.

Radioaktive Kontamination: In besonderen Fällen ist das Risiko einer radioaktiven Kontamination in Betracht zu ziehen.

Verbindlich

Falls erforderlich

Pflanzliche Drogen (1433): Prüfung auf Reinheit (cont.)

- Pestizid-Rückstände (2.8.13) / Schwermetalle (2.4.27) / Mikrobielle Verunreinigungen:
  - Grundsätzlich erforderlich bei pflanzlichem Ausgangsmaterial, welches selbst als Wirkstoff oder zur Herstellung einer pflanzlichen Zubereitung (= Wirkstoff) verwendet wird
  - Im Rahmen einer Zulassung eines pflanzlichen Arzneimittels sind (selten) Ausnahmen möglich. Diese müssen aber ausreichend und nachvollziehbar mittels Datenmaterial beantragt werden.

    Voraussetzung:
    - Ausgangsmaterial stammt ausschliesslich aus kontrolliert biologischem Anbau, was belegt werden muss und es kann nachgewiesen werden (an einer repräsentativen Anzahl an Chargen), dass in der Vergangenheit keine Pestizidrückstände / Schwermetalle und Mikrobielle Verunreinigungen nachgewiesen werden konnten.

Pflanzliche Drogen (1433): Prüfung auf Reinheit (cont.)

- Aflatoxin B1 (2.8.18) / Ochratoxin A (2.8.22):
  - Es muss abgeschätzt werden, ob eine Prüfung auf Aflatoxin B1 (2.8.18) / Ochratoxin A (2.8.22) erfolgen muss oder ob man auf diese Prüfungen ganz oder teilweise verzichtet werden kann.
  - Im Rahmen einer Zulassung eines pflanzlichen Arzneimittels muss aber die Gesuchstellerin einen Verzicht auf diese Prüfungen immer begründen und mittels Datenmaterial belegen. Ausnahmen:
    - Diese Prüfungen sind ein fixer Bestandteil einer Einzelmonographie (dann ist die Prüfung unumgänglich)
    - Es handelt es sich um heikles Ausgangsmaterial, z.B. getrocknete Früchte.

Cannabis als Arzneimittel

- Ausgangslage
  - Cannabis gilt in der Schweiz als verbotenes Betäubungsmittel. Es darf grundsätzlich weder angebaut, hergestellt, eingeführt noch abgegeben werden. Das 2011 teilrevidierte Betäubungsmittelgesetz (BetmG) erlaubt jedoch unter bestimmten Umständen eine ärztliche Verschreibung zu medizinischen Zwecken
    - Ohne Ausnahmebewilligung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)
      - Anwendung von Sativex® (zugelassenes Arzneimittel) für zugelassene Indikationen
    - Mit Ausnahmebewilligung des BAG
      - Anwendung von Sativex® für eine andere Indikation (sog. «off-label-use»)
      - Anwendung von Cannabis-Arzneimittel, das nach Formula magistralis hergestellt wurde

Qualitätsvorgaben

- Es besteht schon länger der Wunsch, dass die Pharmakopöe Vorgaben zur Qualität machen soll, welche verbindlich beschreiben, wie Cannabis-Arzneimittel überprüft werden müssen und welche Limiten hierbei einzuhalten sind
- Das Problem ist, dass die Pharmakopöe jeweils diejenige Qualität abbildet, die im Rahmen der Zulassung als für den Arzneimitteleinsatz geeignet befunden wurde («zugelassene Qualität»)
- Die Qualität von Sativex® wurde im Rahmen der Zulassung festgelegt. Für nach Formula magistralis hergestellte Cannabis-Arzneimittel hingegen gibt es keine zugelassenen Qualitätsvorgaben. Deshalb müsste von den zuständigen Vollzugsbehörden (in CH: Kantone) festgelegt werden, welche Qualität zu verwenden ist (behördlich akzeptierte Qualität)
- In CH ist dies bisher nicht erfolgt. Hingegen bestehen in verschiedenen anderen europäischen Ländern derartige Vorgaben. Deshalb wurde Cannabis ins Arbeitsprogramm der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) aufgenommen (1. Schritt: Erarbeitung einer Monographie für Cannabisblüten [Ausgangsstoff], 2. Schritt: Erarbeitung von Cannabis-Extrakt-Monographien)

Erarbeitung der Cannabisblüten-Monographie der Ph. Helv.

- Da die Arbeiten in der Ph. Eur. jedoch nicht so schnell vorangehen, hat Swissmedic dem Wunsch des BAG entsprochen und die Monographie Cannabisblüten in das Supplement 11.3 der Ph. Helv. aufgenommen (Inkraftsetzungsdatum: 01.07.2019)
  - Dies ist allerdings eine Interimslösung: sobald die in Erarbeitung befindende Ph. Eur. Monographie in Kraft tritt, wird die Ph. Helv.- Monographie wie üblich ausser Kraft gesetzt
  - Die Cannabisblüten-Monographie der Ph. Helv. enthält:
    - Identitäts- und Reinheitsprüfungen
    - eine standardisierte Bestimmung des THC- und CBD-Gehalts
  - Damit wird zumindest ein Beitrag zur Qualität des Rohstoffs geleistet, der zur Herstellung von Cannabis-Extrakte verwendet wird

Cannabisblüten-Monographie der Ph. Helv.

- Standardisierte Charakterisierung des vorliegenden Ausgangsmaterials:
  - Es konnten keine einzuhaltenden Gehalts-Limiten festgelegt werden, da die gewünschte Qualität der Cannabis-Zubereitungen nicht bekannt ist
  - Man konnte nur festlegen, mit welchen Methoden Cannabisblüten überprüft werden müssen

11.3/CH 311

Cannabisblüten

Cannabis flos

Definition

Cannabisblüten bestehen aus den ganzen oder zerkleinerten, getrockneten Blütenständen der weiblichen Pflanzen von Cannabis sativa L. (Cannabaceae). Die Droge enthält mindestens 90,0 und höchstens 110,0 Prozent der in der Beschriftung angegebenen Mengen an Cannabinoiden, wie Δ^9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol, sowie Cannabinoid-Carbonsäuren, wie Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure und Cannabidiolsäure, berechnet als Δ^9-Tetrahydrocannabinol ($C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314,5) beziehungsweise Cannabidiol ($C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314,5), bezogen auf die getrocknete Droge.

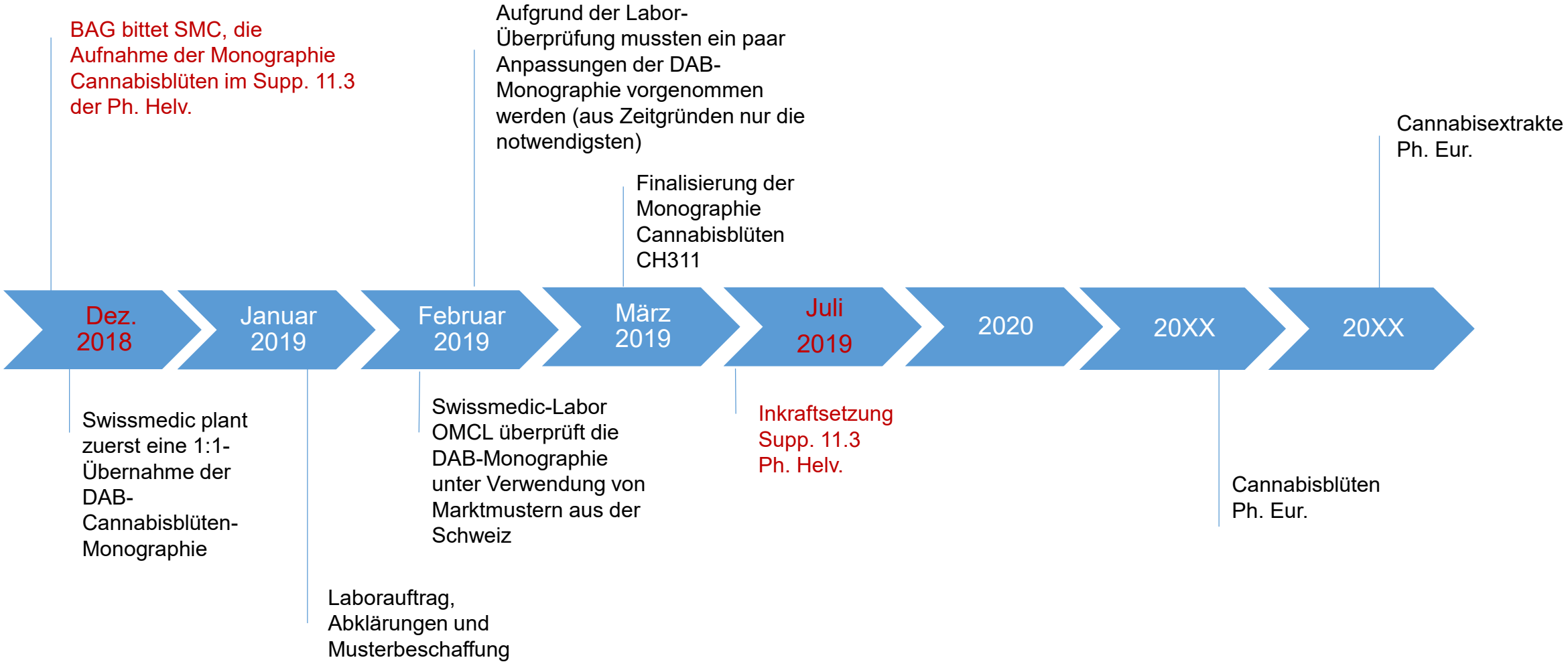
Beschriftung

Die Beschriftung gibt den Prozentgehalt an Δ^9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol an.

Erarbeitung der Cannabis-Extrakt-Monographien der Ph. Helv.

- Die Erarbeitung einer schweizerischen (Interims-) Monographie für Cannabis-Extrakte ist zurzeit nicht möglich, da folgende Informationen von den zuständigen Vollzugsbehörden fehlen:
  - Gewünschte Art des Cannabis-Extraktes
    - ethanolischer Extrakt? öliger Extrakt?
  - Anforderungen an einen bestimmten THC-und CBD-Soll-Gehalt (Gehalts-Limiten)
    - welcher Minimal-Maximalgehalt ist erforderlich? welches THC-CBD Verhältnis wird gewünscht?

Erarbeitung Cannabisblüten Monographie der Ph. Helv.: Zeitstrahl



Cannabis in der Ph. Eur.

- Ph. Eur.
  - Im Arbeitsprogramm der Ph. Eur. befinden sich folgende Cannabis-Monographien:
    - Cannabis flos
    - Cannabis dry extract (Cannabis extractum siccum)
    - Cannabis soft extract (Cannabis extractum spissum) (Sativex®)
  - Erst wenn die Cannabisblüten - Monographie publiziert wird, werden die Cannabis-Extrakte weiter erarbeitet
  - Die Arbeiten gehen seit Januar 2020 gut voran. Trotzdem ist immer noch keine baldige Finalisierung der Cannabisblüten - Monographie in Sicht

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

"Mother, are you sure your marijuana use is purely medicinal?"

CartoonStock.com

Cannabisblüten

Cannabis flos

Definition

Cannabisblüten bestehen aus den ganzen oder zerkleinerten, getrockneten Blütenständen der weiblichen Pflanzen von Cannabis sativa L. (Cannabaceae). Die Droge enthält mindestens 90,0 und höchstens 110,0 Prozent der in der Beschriftung angegebenen Mengen an Cannabinoiden, wie Δ^9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol, sowie Cannabinoid-Carbonsäuren, wie Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure und Cannabidiolsäure, berechnet als Δ^9-Tetrahydrocannabinol ($C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314,5) beziehungsweise Cannabidiol ($C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314,5), bezogen auf die getrocknete Droge.

Eigenschaften

Charakteristischer Geruch nach Cannabisblüten

Prüfung auf Identität

A. Die weiblichen Blütenstände liegen unzerteilt vor oder sind in ihre Einzelteile zerfallen. Die dicht zusammenstehenden Tragblätter und Blüten der ganzen Blütenstände bilden eine stark gestauchte Rispe von etwa 1 bis 10 cm Länge und Breite, bei der die dunkelgrünen Tragblätter etwas herausragen. Die hellbraunen bis braunen Griffel und Narbenäste sind insgesamt bis zu 1 cm lang. Die Blütenhüllblätter sind grün bis hellgrün und wie die Tragblätter dicht mit gelblich weissen Haaren besetzt und durch Harz verklebt. Bei der zerfallenen Droge liegen Fragmente der Blütenstandsstiele, Tragblätter und Rispenabschnitte sowie einzelne Blüten und Blütenorgane vor. Die Einzelblüte ist etwa 5 bis 10 mm lang, manchmal kurz gestielt, und besteht aus dem kapuzenartigen, grünen bis hellgrünen Blütenhüllblatt, dem 1 bis 2 mm grossen weisslichen Fruchtknoten, der eine kleine braune Samenanlage enthalten kann, und dem braunen Griffel mit 2 langen, schlanken Narbenästen. Die Fragmente der Tragblätter sind dunkelgrün bis grün, die Blütenstandsstiele hellgrün. Die Tragblätter und alle Blütenorgane ausser den Griffeln sind mehr oder weniger dicht mit klebrigen Drüsenhaaren besetzt. Durch ausgeschiedenes Harz kann die Droge sehr klebrig sein.

B. Die Prüfung erfolgt unter dem Mikroskop, wobei Chloralhydrat-Lösung *R* verwendet wird. Die pulverisierte Droge zeigt folgende Merkmale: grosse Drüsenhaare mit vielzelligem Stiel und mehrzelligem Köpfchen (A), isolierte Stiele (B) und isolierte Köpfchen (C); vielzelliger Drüsenstiel von unten (D); grosse, spitz zulaufende Deckhaare unterschiedlicher Länge mit verdickten Zellwänden, isoliert oder auf Epidermen (E), manchmal mit Cystolith (F); Blattfragmente der Tragblätter mit kurzen, breiten Cystolithenhaaren auf der oberen Epidermis (G, H), die obere Epidermis mit polygonalen oder gebuchteten Zellwänden, die Cystolithenhaare mit verdickter Zellwand, die Cystolithen sind als traubenförmige Strukturen zu erkennen, unter der Epidermis erkennt man das Palisadenparenchym; Fragmente der Tragblätter mit feinen, einzelligen Deckhaaren (I); Blattfragmente der unteren Epidermis mit Spaltöffnungen vom anomocytischen Typ; Blattfragmente, die dicht mit Ansatzstellen der vielzelligen Stiele der grossen Drüsenhaare besetzt sind; Blattfragmente mit sehr zahlreichen Calciumoxalatdrusen im Mesophyll (J); Blattfragmente mit Spiralgefässen; die Blattepidermen können kleine Drüsenhaare mit einzelligem Stiel und ein- bis vierzelligem Köpfchen zeigen (N); Fragmente des Fruchtblatts, dessen obere Epidermis Zellen gerade oder leicht gebuchtete (K) und dessen untere Epidermis Zellen stark gewellte Zellwände besitzen (L); Fragmente der braunen Griffel und Narben, dicht mit langen, keulenförmigen Papillen besetzt; selten Pollenkörner, tricolpat und mit glatter Exine.

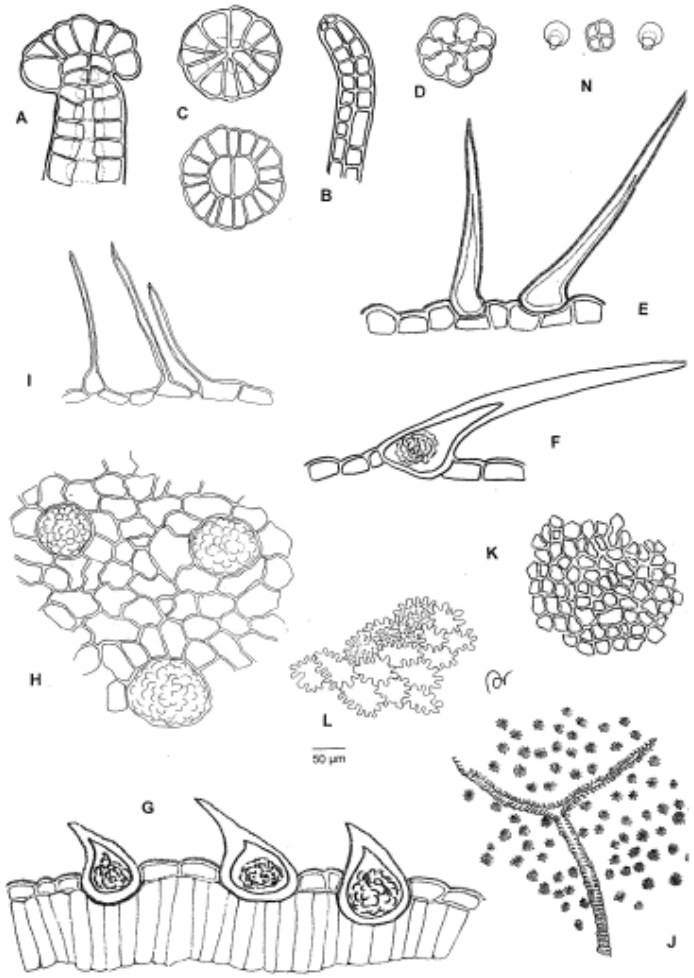


Abb. 311-1 Zeichnerische Darstellung zu «Prüfung auf Identität, B» von pulverisierten Cannabisblüten

C. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (2.2.27).

Untersuchungslösung: 0,1 g pulverisierte Droge (710)(2.9.12) werden mit 5 ml Methanol *R* versetzt. Die Mischung wird 10 min lang mit Ultraschall behandelt und durch einen Membranfilter aus regenerierter Cellulose (nominale Porengrösse 0,45 µm) filtriert.

Referenzlösung a: eine Lösung von Cannabidiolsäure *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[1] in Acetonitril *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel

Referenzlösung b: eine Lösung von Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[1] in 2-Propanol *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel

[1] kommerziell erhältliche Lösung

Platte: DC-Platte mit octadecylsilyliertem Kieselgel F_{254} *R* (2 bis 10 µm)

Fliessmittel: Methanol *R*, Wasser *R*, Essigsäure 99% *R* (70:15:15 *V/V/V*)

Auftragen: 5 µl, bandförmig 8 mm

Laufstrecke: 6 cm

Trocknen: an der Luft

Detektion: Die Platte wird mit Vanillin-Reagenz *R* besprüht und etwa 15 min lang bei 100 bis 105 °C erhitzt. Die Auswertung erfolgt im Tageslicht.

Ergebnis: Die Zonenfolge in den Chromatogrammen der Referenzlösungen und der Untersuchungslösung ist aus den nachstehenden Angaben ersichtlich. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung kann die Zone der Cannabidiolsäure nur schwach ausgeprägt sein oder ganz fehlen oder die Zone der Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure nur schwach ausgeprägt sein oder ganz fehlen. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung können weitere, schwächer gefärbte Zonen vorhanden sein.

Oberer Plattenrand	
Cannabidiolsäure: eine violette Zone	eine violette Zone (Cannabidiolsäure, kann fehlen)
	eine violette Zone
Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure: eine violette Zone	eine violette Zone (Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure, kann fehlen)
Referenzlösungen a und b	**Untersuchungslösung**

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (2.8.2): höchstens 2 Prozent

Trocknungsverlust (2.2.32): Höchstens 15 Prozent, mit 1,000 g pulverisierter Droge (710) (2.9.12) durch 2 h langes Trocknen im Trockenschrank bei 105 °C bestimmt.

Cannabinol: Höchstens 1,0 Prozent. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (2.2.29) wie unter Gehaltsbestimmung beschrieben unter Verwendung der Referenzlösung V.

Der Prozentgehalt an Cannabinol ($C_{21}H_{26}O_2$) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{C_r \cdot G \cdot 10}{C_u \cdot (100 - t)}$$

C_r = Konzentration an Cannabinol in der Untersuchungslösung in Mikrogramm je Milliliter, berechnet mit Hilfe der Kalibrierfunktion der Kalibrierlösungen V_a bis V_c

G = Gehalt an Cannabinol *RN* der Stammlösung V in Milligramm je Milliliter

C_u = Konzentration der Droge in Milligramm je Milliliter in der Untersuchungslösung

t = Trocknungsverlust der Droge in Prozent

Gehaltsbestimmung

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (2.2.29).

Untersuchungslösung: 0,100 g pulverisierte Droge (710) (2.9.12) werden in einem 20-ml-Messkolben mit 15 ml Ethanol 96% *R* versetzt. Die Mischung wird 20 min lang mit Ultraschall behandelt und anschliessend erkalten gelassen (etwa 30 min lang). Die Lösung wird mit Ethanol 96% *R* zu 20,0 ml ergänzt und gemischt. Diese Lösung wird durch einen Membranfilter aus regenerierter Cellulose (nominale Porengrösse 0,45 µm) filtriert. 1,0 ml Filtrat wird mit Ethanol 96% *R* zu 10,0 ml verdünnt.

Referenzlösung I: Mit einer Lösung von Δ^9-Tetrahydrocannabinol *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[2] in wasserfreiem Ethanol *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (Stammlösung I) werden durch Verdünnen mit Methanol *R* 3 Kalibrierlösungen I_a bis I_c in den Konzentrationen von 0,5, 5 und 50 µg je Milliliter hergestellt.

Referenzlösung II: Mit einer Lösung von Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[2] in 2-Propanol *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (Stammlösung II) werden durch Verdünnen mit Methanol *R* 3 Kalibrierlösungen II_a bis II_c in den Konzentrationen von 0,5, 15 und 150 µg je Milliliter hergestellt.

Referenzlösung I: Mit einer Lösung von Δ^9-Tetrahydrocannabinol *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[2] in wasserfreiem Ethanol *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (Stammlösung I) werden durch Verdünnen mit Methanol *R* 3 Kalibrierlösungen I_a bis I_c in den Konzentrationen von 0,5, 5 und 50 µg je Milliliter hergestellt.

Referenzlösung II: Mit einer Lösung von Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[2] in 2-Propanol *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (Stammlösung II) werden durch Verdünnen mit Methanol *R* 3 Kalibrierlösungen II_a bis II_c in den Konzentrationen von 0,5, 15 und 150 µg je Milliliter hergestellt.

Referenzlösung III: Mit einer Lösung von Cannabidiol *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[2] in Methanol *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (Stammlösung III) werden durch Verdünnen mit Methanol *R* 3 Kalibrierlösungen III_a bis III_c in den Konzentrationen von 0,5, 5 und 50 µg je Milliliter hergestellt.

Referenzlösung IV: Mit einer Lösung von Cannabidiolsäure *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[2] in Acetonitril *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (Stammlösung IV) werden durch Verdünnen mit Methanol *R* 3 Kalibrierlösungen IV_a bis IV_c in den Konzentrationen von 0,5, 10 und 100 µg je Milliliter hergestellt.

Referenzlösung V: Mit einer Lösung von Cannabinol *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[2] in Methanol *R* oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel (Stammlösung V) werden durch Verdünnen mit Methanol *R* 3 Kalibrierlösungen V_a bis V_c in den Konzentrationen von 0,25, 1 und 5 µg je Milliliter hergestellt.

Referenzlösung VI: 10 µl einer Lösung von Δ^8-Tetrahydrocannabinol *RN* (1,0 mg · ml^{-1})[2] in wasserfreiem Ethanol *R* werden mit 10 µl der Stammlösung der Referenzlösung I gemischt und mit Methanol *R* zu 1,0 ml ergänzt.

---

[2] kommerziell erhältliche Lösung

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

Vorsäule

- Material: rostfreier Stahl
- Grösse: *l* = 5 mm, ∅ = 3 mm
- Stationäre Phase: octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R*[3] (Filmdicke 2,7 µm)

Säule

- Material: rostfreier Stahl
- Grösse: *l* = 0,15 m, ∅ = 3 mm
- Stationäre Phase: octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie *R*[2] (Filmdicke 2,7 µm)
- Temperatur: 40 °C

Mobile Phase A: Lösung von Phosphorsäure 85% *R* (8,64 g · l^{-1})

Mobile Phase B: Acetonitril *R*

Durchflussrate: 1,0 ml · min^{-1}

Zeit (min)	Mobile Phase A (% *V/V*)	Mobile Phase B (% *V/V*)	Erläuterungen
0–16	36 → 18	64 → 82	linearer Gradient
16–17	18 → 36	82 → 64	linearer Gradient
17–20	36	64	Äquilibrierung

Detektion: Spektrometer bei einer Wellenlänge von 225 nm (für Δ^8-Tetrahydrocannabinol, Δ^9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol und Cannabinol) beziehungsweise 306 nm (für Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure und Cannabidiolsäure)

Einspritzen: 5 µl

Chromatographiedauer: 2,5fache Retentionszeit von Δ^9-Tetrahydrocannabinol

Relative Retention (bezogen auf Δ^9-Tetrahydrocannabinol, t_R etwa 8,4 min)

- Cannabidiolsäure: etwa 0,49
- Cannabidiol: etwa 0,58
- Cannabinol: etwa 0,83
- Δ^8-Tetrahydrocannabinol: etwa 1,03
- Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure: etwa 1,23

Eignungsprüfung:

- Auflösung: Mindestens 1,2 zwischen den Peaks von Δ^9-Tetrahydrocannabinol und Δ^8-Tetrahydrocannabinol im Chromatogramm der Referenzlösung VI.
- Wiederholpräzision: Die Referenzlösung II_c wird 6-mal eingespritzt und die Flächen der Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure entsprechenden Peaks werden ermittelt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn die relative Standardabweichung der Einzelwerte vom Mittelwert höchstens 1,0 Prozent beträgt.

Auswertung

A. Der Prozentgehalt an Δ^9-Tetrahydrocannabinol ($C_{21}H_{30}O_2$) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{C_{r-a} \cdot G_{r-a} \cdot 10}{C_u \cdot (100 - t)}$$

C_{r-a} = Konzentration an Δ^9-Tetrahydrocannabinol in der Untersuchungslösung in Mikrogramm je Milliliter, berechnet mit Hilfe der Kalibrierfunktion der Kalibrierlösungen I_a bis I_c

G_{r-a} = Gehalt an Δ^9-Tetrahydrocannabinol der Stammlösung I in Milligramm je Milliliter

C_u = Konzentration der Droge in Milligramm je Milliliter in der Untersuchungslösung

t = Trocknungsverlust der Droge in Prozent

B. Der Prozentgehalt an Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure ($C_{22}H_{30}O_4$) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{C_{r-b} \cdot G_{r-b} \cdot 10}{C_u \cdot (100 - t)}$$

C_{r-b} = Konzentration an Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure in der Untersuchungslösung in Mikrogramm je Milliliter, berechnet mit Hilfe der Kalibrierfunktion der Kalibrierlösungen II_a bis II_c

G_{r-b} = Gehalt an Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure der Stammlösung II in Milligramm je Milliliter

C_u = Konzentration der Droge in Milligramm je Milliliter in der Untersuchungslösung

t = Trocknungsverlust der Droge in Prozent

C. Der Prozentgehalt an Cannabidiol ($C_{21}H_{30}O_2$) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{C_{r-c} \cdot G_{r-c} \cdot 10}{C_u \cdot (100 - t)}$$

C_{r-c} = Konzentration an Cannabidiol in der Untersuchungslösung in Mikrogramm je Milliliter, berechnet mit Hilfe der Kalibrierfunktion der Kalibrierlösungen III_a bis III_c

G_{r-c} = Gehalt an Cannabidiol der Stammlösung III in Milligramm je Milliliter

C_u = Konzentration der Droge in Milligramm je Milliliter in der Untersuchungslösung

t = Trocknungsverlust der Droge in Prozent

D. Der Prozentgehalt an Cannabidiolsäure ($C_{22}H_{30}O_4$) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{C_{r-d} \cdot G_{r-d} \cdot 10}{C_u \cdot (100 - t)}$$

C_{r-d} = Konzentration an Cannabidiolsäure in der Untersuchungslösung in Mikrogramm je Milliliter, berechnet mit Hilfe der Kalibrierfunktion der Kalibrierlösungen IV_a bis IV_c

G_{r-d} = Gehalt an Cannabidiolsäure der Stammlösung IV in Milligramm je Milliliter

C_u = Konzentration der Droge in Milligramm je Milliliter in der Untersuchungslösung

t = Trocknungsverlust der Droge in Prozent

Berechnung der Prozentgehalte

$A + (B \cdot 0{,}877)$ = Summe der Gehalte an Δ^9-Tetrahydrocannabinol und Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure, berechnet als Δ^9-Tetrahydrocannabinol

$C + (D \cdot 0{,}877)$ = Summe der Gehalte an Cannabidiol und Cannabidiolsäure, berechnet als Cannabidiol

Beschriftung

Die Beschriftung gibt den Prozentgehalt an Δ^9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol an.

(3) z.B. Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 ist geeignet

Pflanzliche Drogen

Plantae medicinales

Definition

Pflanzliche Drogen bestehen im Allgemeinen aus unverarbeiteten ganzen, zerkleinerten oder zerbrochenen Pflanzen oder Pflanzenteilen und werden gewöhnlich in getrocknetem, manchmal auch in frischem Zustand verwendet. In dieser Allgemeinen Monographie wird das Wort „Pflanze" in einem weiteren Sinn verwendet und schließt auch Algen, Pilze und Flechten ein. Bestimmte Ausscheidungen, die nicht weiterverarbeitet worden sind, werden ebenfalls als pflanzliche Drogen betrachtet. Pflanzliche Drogen müssen durch den wissenschaftlichen botanischen Namen, entsprechend dem binominalen System (Gattung, Art, Varietät, Autor) eindeutig definiert sein.

Ganze Drogen sind pflanzliche Drogen, die in Bezug auf die Größe wie zum Erntezeitpunkt vorliegen. Sie können frisch oder getrocknet sein. Beispiele: Hagebutte, Süßer und Bitterer Fenchel, Römische Kamille.

Zerkleinerte Drogen sind pflanzliche Drogen, die nach der Ernte in kleinere Teile zerlegt wurden, damit sie besser gehandhabt, getrocknet und/oder verpackt werden können. Beispiele: Chinarinde, Rhabarberwurzel, Passionsblumenkraut.

Zerbrochene Drogen sind pflanzliche Drogen, deren brüchigere Anteile während des Trocknens, Verpackens oder Transports zerfallen sind. Beispiele: Belladonnablätter, Kamillenblüten, Hopfenzapfen.

Geschnittene Drogen sind pflanzliche Drogen, die in einem Maße zerkleinert (aber nicht pulverisiert) wurden, dass die makroskopische Beschreibung der Monographie dieser Droge nicht länger anwendbar ist. Wird eine pflanzliche Droge für einen bestimmten Zweck (zum Beispiel zur Teebereitung) zu einem homogenen Produkt geschnitten, so handelt es sich hierbei um eine Zubereitung aus pflanzlichen Drogen. Bestimmte pflanzliche Drogen dieser Art können Gegenstand einer Einzelmonographie sein.

Abgesehen von begründeten Fällen muss eine pflanzliche Droge, die ihrer Monographie entspricht und zur Extraktion geschnitten wird, auch in geschnittener Form dieser Monographie, ausgenommen ihrer makroskopischen Beschreibung, entsprechen.

Der Begriff „Pflanzliche Droge" ist ein Synonym für den in den Gesetzestexten der Europäischen Union zu pflanzlichen Arzneimitteln verwendeten Begriff „Pflanzlicher Stoff".

Getrocknete pflanzliche Drogen

Herstellung

Getrocknete pflanzliche Drogen können sowohl aus Pflanzenkulturen als auch von Wildpflanzen stammen. Fachgerechtes Sammeln, Kultivieren, Ernten, Trocknen und Zerkleinern sowie geeignete Lagerungsbedingungen sind ausschlaggebend für die Qualität.

Getrocknete pflanzliche Drogen müssen möglichst frei von Erde, Staub, Schmutz und anderen Verunreinigungen, wie Pilzen, Insekten und sonstigen tierischen Verunreinigungen, sein. Die getrockneten pflanzlichen Drogen dürfen keine Anzeichen von Verderb zeigen.

Wird ein Entkeimungsverfahren verwendet, muss sichergestellt sein, dass die Pflanzeninhaltsstoffe nicht verändert werden und keine schädlichen Rückstände in der Droge verbleiben. Ethylenoxid darf zur Entkeimung von pflanzlichen Drogen nicht verwendet werden.

Prüfung auf Identität

Zur Identifizierung von getrockneten pflanzlichen Drogen werden die makroskopischen und mikroskopischen Merkmale herangezogen. Weitere Prüfungen können erforderlich sein (zum Beispiel Dünnschichtchromatographie).

Prüfung auf Reinheit

Fremde Bestandteile (2.8.2): Eine Prüfung auf fremde Bestandteile ist durchzuführen, sofern nichts anderes vorgeschrieben ist oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen. Der Gehalt an fremden Bestandteilen darf höchstens 2 Prozent (*m/m*) betragen, sofern nichts anderes vorgeschrieben ist oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen. Eine geeignete spezifische Prüfung einer getrockneten pflanzlichen Droge kann erforderlich sein, um mögliche Verfälschungen auszuschließen. Eine wie unter „Definition" beschrieben zu einem bestimmten Zweck oder zur Extraktion geschnittene getrocknete pflanzliche Droge kann möglicherweise nicht auf fremde Bestandteile geprüft werden. In diesem Fall wird angenommen, dass das geschnittene Material der Prüfung auf fremde Bestandteile entspricht, wenn die ungeschnittene getrocknete pflanzliche Droge dieser Prüfung entsprochen hat.

Trocknungsverlust (2.2.32): Die Bestimmung ist durchzuführen, sofern nichts anderes vorgeschrieben ist oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen.

Wasser (2.2.13): Bei getrockneten pflanzlichen Drogen mit einem hohen Gehalt an ätherischem Öl kann eine Bestimmung des Wassergehalts anstelle einer Bestimmung des Trocknungsverlusts durchgeführt werden.

Pestizid-Rückstände (2.8.13): Getrocknete pflanzliche Drogen müssen den Anforderungen der Prüfung entsprechen. Die Anforderungen berücksichtigen die Art der Pflanze, falls erforderlich die Zubereitung, für die die Pflanze vorgesehen ist, und, falls Angaben vorliegen, die vollständige Dokumentation über die Behandlung der Charge.

Schwermetalle (2.4.27): Falls in der Einzelmonographie nichts anderes vorgeschrieben oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen gelten folgende Grenzwerte:

- Cadmium: höchstens 1,0 ppm
- Blei: höchstens 5,0 ppm
- Quecksilber: höchstens 0,1 ppm

Falls erforderlich können Grenzwerte für weitere Schwermetalle festgelegt sein.

Falls erforderlich müssen getrocknete pflanzliche Drogen weiteren Prüfungen, wie zum Beispiel den nachfolgend aufgeführten, entsprechen.

Asche (2.4.16)

Salzsäureunlösliche Asche (2.8.1)

Extrahierbare Bestandteile

Quellungszahl (2.8.4)

Bitterwert (2.8.15)

Aflatoxin B_1 (2.8.18): Falls erforderlich können Grenzwerte für Aflatoxine festgelegt sein.

Ochratoxin A (2.8.22): Falls erforderlich kann ein Grenzwert für Ochratoxin A festgelegt sein.

Radioaktive Kontamination: In besonderen Fällen ist das Risiko einer radioaktiven Kontamination in Betracht zu ziehen.

Mikrobielle Verunreinigungen

Bei getrockneten pflanzlichen Drogen, die in ganzer, geschnittener oder pulverisierter Form Bestandteil eines Arzneimittels sind, muss die mikrobielle Verunreinigung kontrolliert werden („5.1.8 Mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln zum Einnehmen und von Extrakten zu deren Herstellung", oder „5.1.4 Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung" (zum Beispiel bei Zubereitungen zur kutanen Anwendung)).

Gehaltsbestimmung

Sofern nichts anderes vorgeschrieben ist oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen ist bei getrockneten pflanzlichen Drogen eine Gehaltsbestimmung mit Hilfe einer geeigneten Methode durchzuführen.

Lagerung

Vor Licht geschützt

Bei getrockneten pflanzlichen Drogen, die für die Herstellung von ätherischen Ölen verwendet werden, können einige der beschriebenen Prüfungen nicht mehr notwendig sein. Von Fall zu Fall wird je nach Herkunft der getrockneten pflanzlichen Droge und dem Herstellungsverfahren entschieden, ob eine Prüfung (wie die Prüfung auf mögliche Verunreinigungen) erforderlich ist und in welchem Stadium die Prüfung (pflanzliche Droge/ätherisches Öl) erfolgen soll.

Frische pflanzliche Drogen

Eine frische pflanzliche Droge ist eine Droge, die zur Weiterverarbeitung in eine Zubereitung aus pflanzlichen Drogen (wie ätherisches Öl, Saft, Tinktur) innerhalb einer relativ kurzen Zeit nach der Ernte vorgesehen ist. In diesem Fall sind die vorgeschriebenen, umfassenden Analysen für getrocknete pflanzliche Drogen nicht zweckmäßig und die folgenden analytischen Anforderungen, die auf der Herkunft der frischen pflanzlichen Droge basieren, werden als geeignet betrachtet, vorausgesetzt die Weiterverarbeitung der pflanzlichen Droge erfolgt innerhalb eines validierten Zeitabschnitts nach der Ernte.

1) Für eine frische pflanzliche Droge, die zum Beispiel aus Samen oder Stecklingen kultiviert wurde, deren Herkunft und Rückverfolgbarkeit nachgewiesen werden können und für die die vollständige Historie der pflanzlichen Droge von der Anpflanzung bis zur Ernte dokumentiert ist:
   - makroskopische Identifizierung der zu verarbeitenden Pflanze und Pflanzenteile
   - Übereinstimmung mit einem für die Prüfung auf fremde Bestandteile geeigneten Grenzwert

2) Für eine kultivierte frische pflanzliche Droge, bei der die Daten zum Lebenszyklus vom Samen bis zur Ernte, wie unter 1) beschrieben, nicht vollständig sind, gelten die gleichen analytischen Anforderungen wie unter 1) beschrieben sowie zusätzliche Prüfungen, die eventuell erforderlich sein können, je nachdem welche Daten zu der zu verarbeitenden pflanzlichen Droge verfügbar sind und abhängig von bekannten oder möglichen Qualitätsproblemen.

3) Für eine frische pflanzliche Droge aus Wildsammlung müssen die analytischen Anforderungen je nach Fall evaluiert werden und hängen davon ab, wie leicht oder schwer die pflanzliche Droge/Zubereitung aus pflanzlichen Drogen und die potenziellen Verfälschungen zu identifizieren und zu charakterisieren sind sowie von der Methode der Verarbeitung oder der Art der herzustellenden Zubereitung aus pflanzlichen Drogen. Zum Beispiel kann bei der Analyse von ätherischen Ölen die Zusammensetzung weitgehend bestimmt werden, während diese Analysemöglichkeit bei einem Saft oder einer Tinktur begrenzt ist. Was die Verarbeitung von Pflanzenteilen angeht ist eine Blüte einer frischen Wildpflanze an Hand des charakteristischen Aussehens und der charakteristischen Farbe leichter zu identifizieren und erfordert wahrscheinlich weniger analytische Kontrollparameter als eine Wurzel einer frischen Wildpflanze mit wenigen oder keinen visuellen charakteristischen Merkmalen. Die unter 1) beschriebenen analytischen Anforderungen können akzeptabel sein, wenn sie vollständig begründet sind.

Für frische pflanzliche Drogen, bei denen vor der Verarbeitung die für die getrockneten pflanzlichen Drogen vorgeschriebenen umfassenden Analysen nicht durchführbar sind, werden geeignete Prüfungen (zum Beispiel auf Kontaminationen) an einer angemessenen, zurückbehaltenen Probe der frischen pflanzlichen Droge oder an der Zubereitung aus pflanzlichen Drogen durchgeführt.

Frische pflanzliche Drogen können zur Lagerung eingefroren werden. Zum Einfrieren und Auftauen sind festgelegte Verfahren erforderlich, damit die Qualität der pflanzlichen Drogen sichergestellt ist. Geeignete, durch Einfrierungs- und Herstellungsverfahren begründete Prüfungen der pflanzlichen Drogen werden angewendet und können Prüfungen vor dem Einfrieren und zum Zeitpunkt der Verwendung einschließen.

Bei der Behandlung und Verarbeitung frischer pflanzlicher Drogen muss durch visuelle Überprüfung oder durch andere geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine unerwünschte Fermentation, die die Qualität der Zubereitung aus pflanzlichen Drogen insbesondere durch die Bildung von Mykotoxinen verändern könnte, stattgefunden hat.