



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Bekanntmachung einer Mitteilung zum Deutschen Arzneibuch (Empfehlungen der Fachausschüsse der Deutschen Arzneibuch-Kommission)

Vom 3. April 2019

Auf Grund des § 7 Absatz 5 der Geschäftsordnung für die Deutsche Arzneibuch-Kommission und deren Gremien vom 17. Juli 2009 (Bekanntmachung vom 8. Oktober 2009, BfArM-Internetseite) sind Empfehlungen der Fachausschüsse der Deutschen Arzneibuch-Kommission den betroffenen Fach- und Wirtschaftskreisen zur Kenntnis zu bringen.

Der Ausschuss Pharmazeutische Biologie hat einen Entwurf einer neuen Monographie für die Aufnahme in das DAB empfohlen (Anlage).

Neue Monographie

Eingestellter Cannabisextrakt (Cannabis extractum normatum)

Der Entwurf wird hiermit bekannt gemacht.

Stellungnahmen zu den Entwürfen für das Deutsche Arzneibuch sind bis spätestens 1. Juli 2019 einschließlich an die Geschäftsstelle der Arzneibuch-Kommissionen im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, zu richten.

Bonn, den 3. April 2019
65.1.02-3660-7412-8631/19

Bundesinstitut
für Arzneimittel und Medizinprodukte

In Vertretung
Knöss



Anlage

Eingestellter Cannabis-Extrakt *Cannabis extractum normatum*

Definition

Der aus den ganzen oder zerkleinerten, blühenden, getrockneten Triebspitzen der weiblichen Pflanzen von *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae) hergestellte und eingestellte Extrakt.

Gehalt:

- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol ($C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314,5): mindestens 1 % und höchstens 25 % (m/m) für den Extrakt und 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts
- Cannabidiol ($C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314,5): höchstens 10 % (m/m) für den Extrakt und 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts

Herstellung

Der Extrakt wird durch ein geeignetes Extraktionsverfahren wie beispielsweise eine Heptan-, Ethanol- oder CO_2 -Extraktion hergestellt. Der erhaltene Rohextrakt wird gegebenenfalls raffiniert, in einem geeigneten fetten Öl wie beispielsweise in mittelkettigen Triglyceriden, Traubenkernöl oder Ähnlichem gelöst, und damit auf den angegebenen Gehalt eingestellt.

Die Cannabinoidsäuren werden, an geeigneter Stelle während der Herstellung, decarboxyliert.

Eigenschaften

Aussehen: gelbe bis braune Flüssigkeit.

Die in einem geeigneten fetten Öl gelösten Extrakte haben charakteristische *Relative Dichten* und *Brechungsindizes*.

Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Hochleistungsdünnschichtchromatographie (2.8.25).

Untersuchungslösung: (0,5 mg/ml THC bzw. CBD) Die Einwaage der Zubereitung ist unter Berücksichtigung der angegebenen Hauptcannabinoide anzupassen. Die entsprechende Einwaage wird mit einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. 2-Propanol *R* oder Methanol *R*) zu 10,0 ml ergänzt. Die Lösung wird anschließend durch ein Membranfilter von 0,45 μ m nominaler Porenweite filtriert. Diese Lösung dient als Untersuchungslösung.

Referenzlösung a: 5 mg Cannabidiol *RN* und 5 mg Δ^9 -Tetrahydrocannabinol *RN* werden in 10,0 ml Methanol *R* gelöst.

Referenzlösung b: 2,5 ml Referenzlösung a werden mit Methanol *R* zu 10,0 ml verdünnt (Intensitätsmarker IM).

Referenzlösung c: 5 mg Cannabinol *RN* und 5 mg Cannabidiol *RN* werden in 10,0 ml Methanol *R* gelöst.

Intensitätsmarker: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.

Stationäre Phase: DC-Platte mit octadecylsilyliertem Kieselgel F_{254} *R* (2 bis 10 μ m).

Auftragen: 5 μ l; bandförmig 8 mm.

Fließmittel: Mischung von 15 Volumenteilen Essigsäure 99 % *R*, 15 Volumenteilen Wasser *R* und 70 Volumenteilen Methanol *R*.

Laufstrecke: 60 mm

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

Eignungsprüfung: Referenzlösung c

Das Chromatogramm muss im unteren Drittel 2 deutliche Zonen zeigen. Die untere Zone (Cannabinol) ist hell-violett, die obere Zone (Cannabidiol) violett.

Ergebnis: Die Zonenfolge in den Chromatogrammen von Referenzlösung a und Untersuchungslösung ist aus den nachfolgenden Angaben ersichtlich. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung können weitere schwache bis sehr schwache violette Zonen vorhanden sein.

Eingestellter Cannabis-Extrakt

Oberer Plattenrand

CBD: violette Zone	violette Zone (CBD)
CBN: hell-violette Zone Δ^9-THC: violette Zone	violette Zone (Δ^9-THC)
Referenzlösung	Untersuchungslösung



Prüfung auf Reinheit

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

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

$$\text{Gehalt} = F_u \cdot e_r \cdot G_r \cdot d / F_r \cdot e_u \cdot 100 \text{ in } \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1} \text{ } C_{21}H_{26}O_2.$$

F_u = Peakfläche des Cannabinol im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

e_r = Einwaage Cannabinol in Milligramm.

G_r = Gehalt Cannabinol in Prozent.

F_r = Peakfläche des Cannabinol im Chromatogramm der Referenzlösung III.

e_u = Einwaage Zubereitung in Gramm.

d = relative Dichte in $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$.

Wasser (2.5.12): höchstens 0,5 Prozent, mit 0,200 g Substanz bestimmt.

Gehaltsbestimmung

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: (0,2 mg/ml THC bzw. CBD) Die Einwaage der Zubereitung ist unter Berücksichtigung der angegebenen Hauptcannabinoiden anzupassen. Die entsprechende Einwaage wird mit Ethanol 96 % R zu 25,0 ml ergänzt. Die Lösung dient nach Filtration durch ein Membranfilter aus regenerierter Cellulose von 0,20 μm nominaler Porenweite als Untersuchungslösung.

Referenzlösung I: 5,0 mg Δ^9 -Tetrahydrocannabinol RN werden in Methanol R zu 25,0 ml gelöst. Die Kalibrierlösung hat eine Konzentration von 0,200 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Referenzlösung II: 5,0 mg Cannabidiol RN werden in Methanol R zu 25,0 ml gelöst. Die Kalibrierlösung hat eine Konzentration von 0,200 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Referenzlösung III: 5,0 mg Cannabinol RN werden in Methanol R zu 25,0 ml gelöst (Stammlösung). Aus dieser Lösung wird durch Verdünnen mit Methanol R eine Kalibrierlösung mit der Konzentration von 0,002 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ hergestellt.

Referenzlösung IV: 5,0 mg Δ^8 -Tetrahydrocannabinol RN werden in Methanol R zu 25,0 ml gelöst. 1,0 ml Lösung wird mit 1,0 ml der Referenzlösung I gemischt und mit Methanol R zu 10,0 ml ergänzt.

Die Chromatographie kann folgendermaßen durchgeführt werden:

Vorsäule

– Größe: $l = 5 \text{ mm}$, $\varnothing = 3,0 \text{ mm}$

– Stationäre Phase: octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (2,7 μm)

Säule

– Größe: $l = 0,15 \text{ m}$, $\varnothing = 3,0 \text{ mm}$

– Stationäre Phase: octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (2,7 μm)

Poroshell 120 EC-C18 – Säule Fa. Agilent

– Temperatur: 40 °C

Elution

Mobile Phase: A: wässrige Lösung von Phosphorsäure 85 % R (8,64 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

Mobile Phase B: Acetonitril R

Durchflussrate: 1,0 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$

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

Untersuchungsbedingungen

Detektion: Spektrometer bei 225 nm

Aufgabesystem: Probenschleife

Injektionsvolumen: 10 μl ; Untersuchungslösung, Referenzlösung

Aufzeichnungsdauer: 20 min



Relative Retention (bezogen auf Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, t_R etwa 8,7 min)

- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol: etwa 1,04
- Cannabidiol: etwa 0,58
- Cannabinol: etwa 0,83

Eignungsprüfung

Auflösung: Mindestens 1,5 zwischen den Peaks von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Δ^8 -Tetrahydrocannabinol im Chromatogramm der Referenzlösung IV.

Präzision: Die Referenzlösungen I und II werden 6-mal eingespritzt und die Flächen der Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol 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:

Gehalt = $F_{u-a} \cdot e_{r-a} \cdot G_{r-a} \cdot d / F_{r-a} \cdot e_u \cdot 100$ in $mg \cdot ml^{-1} C_{21}H_{30}O_2$.

F_{u-a} = Peakfläche des Δ^9 -Tetrahydrocannabinol im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

e_{r-a} = Einwaage Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Milligramm.

G_{r-a} = Gehalt Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Prozent.

F_{r-a} = Peakfläche des Δ^9 -Tetrahydrocannabinol im Chromatogramm der Referenzlösung I.

e_u = Einwaage Zubereitung in Gramm.

d = relative Dichte in $g \cdot cm^{-3}$.

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

Gehalt = $F_{u-b} \cdot e_{r-b} \cdot G_{r-b} \cdot d / F_{r-b} \cdot e_u \cdot 100$ in $mg \cdot ml^{-1} C_{21}H_{30}O_2$.

F_{u-b} = Peakfläche des Cannabidiol im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

e_{r-b} = Einwaage Cannabidiol in Milligramm.

G_{r-b} = Gehalt Cannabidiol in Prozent.

F_{r-b} = Peakfläche des Cannabidiol im Chromatogramm der Referenzlösung II.

e_u = Einwaage Zubereitung in Gramm.

d = relative Dichte in $g \cdot cm^{-3}$.

Lagerung

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt, bei 2 bis 8 °C.

Beschriftung

Der berechnete Prozentgehalt an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol ist auf dem Behältnis anzugeben.

Stabilisatoren sind nach Art und Menge anzugeben.