

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:806–810
<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02963-5>
 Online publiziert: 28. Mai 2019
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2019



Detlef Manns · Jochen Norwig · Klaus Reh

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland

Cannabis für medizinische Zwecke: Entwicklung von Arzneibuchmonographien als Qualitätsstandard

Einleitung

Pflanzliche Drogen und Extrakte müssen wie alle pharmazeutischen Ausgangsstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, eine geeignete pharmazeutische Qualität aufweisen. Die Qualitätsnormen werden in den Einzelmonographien des Arzneibuchs nach § 55 des deutschen Arzneimittelgesetzes beschrieben (bestehend aus Europäischem Arzneibuch, Deutschem Arzneibuch und Homöopathischem Arzneibuch; [1]).

Um eine gleichbleibende definierte Qualität sicherzustellen, werden in den Monographien der Arzneibücher Normen in Bezug auf Identität, Reinheit und Gehalt der relevanten Stoffe festgelegt und gegebenenfalls Angaben zu den Lagerungsbedingungen gemacht. Diese Normen sind für die Nutzer der Monographien rechtsverbindlich.

Die rechtlichen Voraussetzungen für die medizinische Anwendung von Cannabisblüten und Cannabisextrakten wurden 2017 mit dem „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ geschaffen [2]. Bereits 2015 wurden mit Bekanntwerden dieser beabsichtigten Neuregelung erste Arbeiten zur Erstellung einer Monographie für das Deutsche Arzneibuch (DAB) begonnen.

In diesem Beitrag soll zunächst die Entwicklung der Cannabisblütenmonographie für das Deutsche Arzneibuch (DAB) dargestellt werden. Die darin enthaltenen Qualitätsanforderungen und nötigen Lagerungsbedingungen werden

beschrieben. Folgend wird der Entwicklungsstand von Monographien für das Europäische Arzneibuch aufgezeigt.

Entwicklung der Monographie „Cannabisblüten“ für das Deutsche Arzneibuch

Auf Basis einer bereits im Entwurf für den Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) vorliegenden Monographie wurde in Zusammenarbeit mit dem DAC an einer Optimierung des Entwurfs gearbeitet. Auf der 90. Sitzung der Kommission Deutscher Arzneimittel-Codex am 15.03.2016 wurde beschlossen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Zusammenarbeit mit dem DAC zwischenzeitlich erarbeitete Optimierung hinsichtlich der Identifizierung und der Gehaltsbestimmung in den Monographieentwurf aufzunehmen. Dieser wurde mit der Publikation im DAC im Juli 2016 [3] für die Anwendung freigegeben.

Bereits im Mai 2016 wurde ein nahezu identischer Monographieentwurf zu Cannabisblüten für das Deutsche Arzneibuch im Bundesanzeiger [4] zur Kommentierung durch die Marktteiligen publiziert. Nach Ablauf der Anhörungsfrist und Prüfung der eingegangenen Kommentare wurde die Monographie überarbeitet, angepasst und am 30.09.2016 dem Ausschuss für Pharmazeutische Biologie der Deutschen Arzneibuchkommission vorgelegt. Mit einer Empfehlung des Ausschusses wurde der Entwurf am 14.10.2016 der DAB-Kommission zur Beschlussfassung vor-

gelegt und angenommen. Gleichzeitig beauftragte die DAB-Kommission den Ausschuss für Pharmazeutische Biologie mit der Ausarbeitung einer entsprechenden Extraktmonographie.

Nach Durchlaufen des Notifizierungsverfahrens der EU und des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) konnte die Monographie Cannabisblüten am 12.05.2017 durch Publikation im Bundesanzeiger [5] in Kraft gesetzt werden und im September 2017 ins DAB 2017 aufgenommen werden. Damit verlor die DAC-Monographie ihre Anwendbarkeit.

Eine Revision der DAB-Monographie mit einer weiter optimierten Gehaltsbestimmung wurde am 24.04.2018 durch Publikation im Bundesanzeiger [6] in Kraft gesetzt und im DAB 2018 publiziert. Die Erarbeitung einer Monographie zu „eingestellter Cannabisextrakt“, die einen auf einen bestimmten Gehalt an THC und CBD normierten Extrakt aus Cannabisblüten beschreibt, ist derzeit in Arbeit und steht kurz vor der Anhörung im Bundesanzeiger.

Anforderungen an die Qualität des Ausgangsmaterials im Deutschen Arzneibuch

Die DAB-Monographie definiert Cannabisblüten wie folgt: Cannabisblüten bestehen aus den blühenden, getrockneten Triebspitzen der weiblichen Pflanzen von *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). Die Droge enthält mindestens 90,0% und höchstens 110,0% der in der Beschriftung angegebenen Mengen an

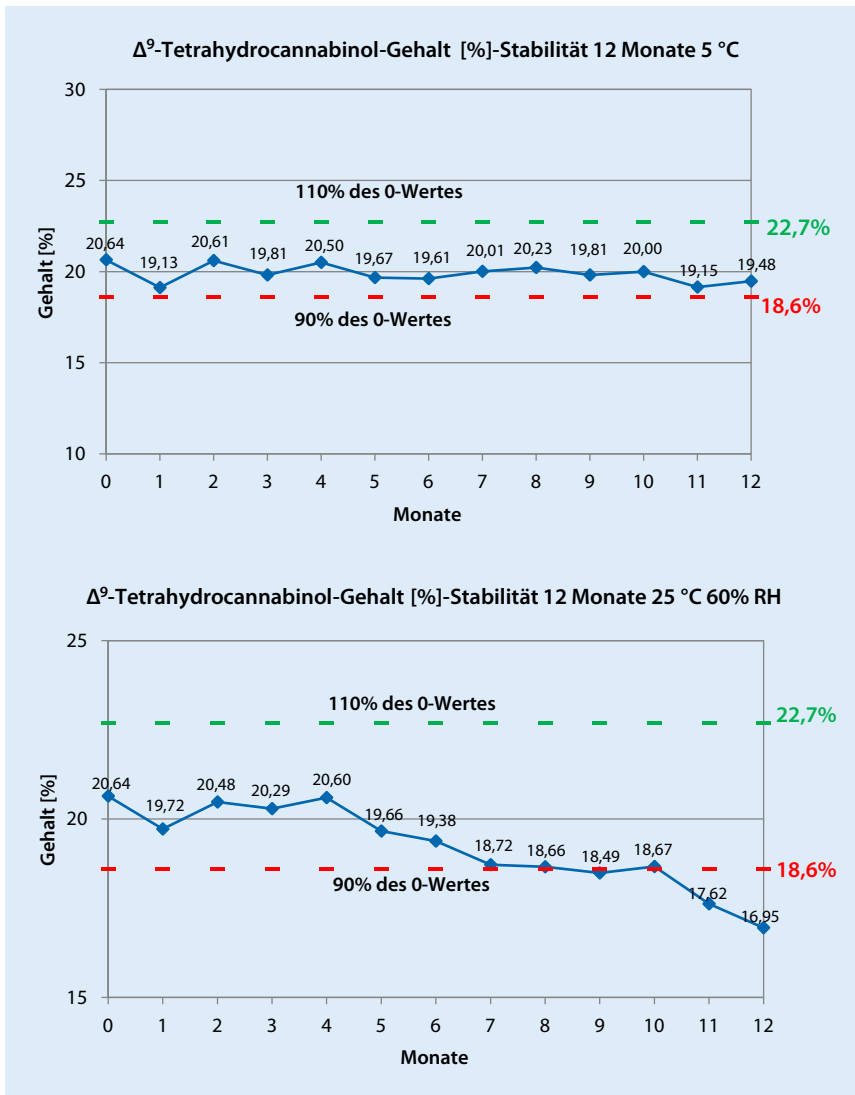


Abb. 1 ▲ Stabilitätswerte von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) in Cannabisblüten-Typ I bei Lagerung über 12 Monate und Temperaturen von 5 °C und 25 °C (Charge-Nr.: 16119EY16J04-325861. Gehalt laut Abgabebehältnis: THC: 19,7 %, CBD: 0,1 %). RH Relative Luftfeuchte

Cannabinoiden, wie Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), sowie Cannabinoid-Carbonsäuren, wie TBC-Säure und CBD-Säure, berechnet als THC ($C_{21}H_{30}O_2$; M_r ¹ 314,5) beziehungsweise CBD ($C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314,5), bezogen auf die getrocknete Droge.

Die Prüfung auf Identität erfolgt makroskopisch und mikroskopisch sowie mit einer Dünnschichtchromatographie (hier als HPTLC [„High Performance Thin Layer Chromatography“]) mit CBD und TBC-Säure als Referenzlösung. Der Gehalt an Cannabinol, einem Oxidati-

onsprodukt von THC bzw. Dehydrationsprodukt von CBD, ist auf maximal 1 % begrenzt. Zusätzlich gelten übergeordnete Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an pflanzliche Drogen, die insbesondere eine mögliche Verunreinigung mit Pestiziden, Schwermetallen, Aflatoxinen und eine mögliche mikrobiologische Verunreinigung begrenzen.

Eine Gehaltsbestimmung der wesentlichen Cannabinoide wird über eine Flüssigchromatographie ermittelt. Die berechneten Gehalte an THC und CBD sind auf dem Abgabebehältnis anzugeben und beziehen sich auf die geprüfte Charge und nicht wie bei anderen Mo-

nographien für Cannabisblüten auf ein gewünschtes Anbauziel für den Cannabinoidgehalt der Droge. Bei einer erneuten Prüfung dürfen die in der Definition genannten relativen Grenzen nicht unterschritten werden. Vorgesehen sind drei verschiedene Produktgruppen, die sich anhand der High Performance Thin Layer Chromatography (HPTLC)-Prüfung bereits erkennen lassen:

- Typ I: Gehalt von THC deutlich höher als von CBD,
- Typ II: Gehalt von THC entspricht etwa dem von CBD,
- Typ III: Gehalt von THC deutlich niedriger als von CBD.

Zukünftig könnten etwas genauere Grenzen eingefügt werden.

Stabilität der Cannabinoide und Lagerungsbedingungen

Zum Schluss der Monographie werden Angaben zur Lagerung gemacht, die für die Aufbewahrung im Handel und Verkauf von besonderer Bedeutung sind. Danach sollen Cannabisblüten dicht verschlossen, vor Licht geschützt und unterhalb von 25 °C gelagert werden. Mit Marktmustern des niederländischen Cannabisbüros (Lieferant Fa. Fagron) wurden im BfArM 2017/2018 über 12 Monate Untersuchungen zur Stabilität der Cannabisblüten durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass in Cannabisblüten einer Sorte vom Typ I (THC 19,7 %; CBD 0,1 %) bei einer Lagertemperatur von 5 °C der Gehalt an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) über 12 Monate stabil bleibt.

Bei einer Lagertemperatur von 25 °C und einer relativen Luftfeuchte (RH) von 60 % jedoch wurde nach 9 Monaten die Untergrenze von 90 % bezüglich des THC-Gehaltes unterschritten (Abb. 1). In Cannabisblüten einer Sorte vom Typ III (THC 0,3 %; CBD 7,4 %) bleibt bei den Lagertemperaturen von 5 °C und 25 °C, 60 % RH der CBD-Gehalt bis über 12 Monate hinaus stabil (Abb. 2).

Die ermittelten Gehalte wurden als THC bzw. als CBD berechnet.

Somit ist bei der untersuchten Charge vom Typ I bereits nach 9 Monaten die vom DAB geforderte untere Gehalts-

¹ M_r : Relative Molekülmasse.

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:806–810 <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02963-5>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019

D. Manns · J. Norwig · K. Reh

Cannabis für medizinische Zwecke: Entwicklung von Arzneibuchmonographien als Qualitätsstandard

Zusammenfassung

Pflanzliche Drogen und Extrakte müssen wie alle pharmazeutischen Ausgangsstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, eine geeignete pharmazeutische Qualität aufweisen. Entsprechende Qualitätsnormen werden in den Einzelmonographien des Arzneibuchs nach § 55 des deutschen Arzneimittelgesetzes beschrieben. Darin enthalten sind u. a. Informationen zu Inhaltsstoffen und Wirkstoffgehalt. In diesem Beitrag sollen zunächst die Entwicklung der Cannabisblütenmonographie für das Deutsche Arzneibuch (DAB) und die darin enthaltenen Qualitätsanforderungen und Lagerungsbedingungen beschrieben werden. Danach wird der Entwicklungsstand von Monographien für das Europäische Arzneibuch dargestellt.

Bereits 2015 wurde mit den ersten Arbeiten an der Cannabisblütenmonographie für das DAB begonnen, nachdem bekannt geworden war, dass es gesetzliche Neuregelungen zur medizinischen Anwendung von Cannabisblüten und Cannabisextrakten geben würde. Zunächst wurde im Mai 2016 eine Monographie für Cannabisblüten im Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) veröffentlicht. Diese konnte im Mai 2017 durch die Publikation der DAB-Monographie ersetzt werden. Eine revidierte Version der DAB-Monographie ist seit April 2018 als nationaler Qualitätsstandard in Kraft getreten. Derzeit wird eine harmonisierte Cannabisblütenmonographie für das Europäische Arzneibuch erarbeitet, die die nationalen Qualitätsstandards ersetzen soll. Außerdem

werden im Deutschen Arzneibuch und nachfolgend im Europäischen Arzneibuch Monographien für Zubereitungen aus Cannabisblüten entwickelt. Mit harmonisierten Monographien im Europäischen Arzneibuch können zukünftig Mehrfachuntersuchungen nach jeweiligen nationalen Standards vermieden und Untersuchungen in Labors und Apotheken erleichtert werden.

Schlüsselwörter

Cannabisblüten · Pharmazeutische Qualität · Stabilität · Deutsches Arzneibuch · Europäisches Arzneibuch

Cannabis for medicinal use: development of pharmacopoeia monographs as a quality standard

Abstract

Herbal drugs and extracts, like all pharmaceutical starting materials used in the manufacture of medicinal products, must have an appropriate pharmaceutical quality. Corresponding quality standards are described in the individual monographs of the pharmacopoeia according to § 55 of the German Drug Law. This includes information on ingredients and active substance content, among other things. This article describes the development of the Cannabis Flower Monograph for the German Pharmacopoeia (DAB) and the quality requirements and storage conditions contained therein. The state of development of monographs for the European Pharmacopoeia is also presented.

After it was announced that there would be new legal regulations for the medical use of cannabis flowers and cannabis extracts, the first work on the cannabis flower monograph for the DAB began as early as 2015. First, a monograph on cannabis flowers was published in May 2016 in the German Drug Codex (DAC). The monograph was replaced in May 2017 by the publication of the DAB monograph. A revised version of the DAB monograph has been in force since April 2018 as a national quality standard. A harmonised cannabis flower monograph for the European Pharmacopoeia is currently being prepared to replace national quality standards. In addition, the German Phar-

macopoeia and subsequently the European Pharmacopoeia develops monographs for preparations from cannabis flowers. In future, harmonised monographs in the European Pharmacopoeia will make it possible to avoid multiple testing according to the respective national standards and to facilitate analyses in laboratories and pharmacies.

Keywords

Cannabis flowers · Pharmaceutical quality · Stability · German Pharmacopoeia · European Pharmacopoeia

grenze von 90 % des anfangs bestimmten Gehalts bei einer Lagerung bei 25 °C und 60 % RH unterschritten.

Entwicklungen im Europäischen Arzneibuch

Parallel zur Entwicklung der Cannabisblütenmonographie für das DAB wurde im März 2016 auf der 154. Sitzung der Europäischen Arzneibuchkommission der Beschluss zur Ausarbeitung einer europäischen Monographie zu Canna-

bis flos (Cannabisblüten) gefasst. Die mit der Ausarbeitung beauftragte Experten-Gruppe 13B nahm die Arbeiten im April 2016 auf Basis der Monographie des DAB und der Prüfvorschriften des niederländischen Cannabisbüros [7] auf. Im März 2017 hat die Europäische Arzneibuchkommission in ihrer 157. Sitzung die Monographien Cannabis extractum siccum (Cannabistrockenextrakt) und Cannabis extractum spissum (Cannabisdickextrakt) in das Arbeitsprogramm aufgenommen.

Ende 2018 wurde im dänischen Arzneibuch eine Monographie zu Cannabisblüten veröffentlicht [8]. Damit gibt es aktuell drei Arzneibuchmonographien, bzw. offizielle Prüfvorschriften, die bei der Erarbeitung der Monographien berücksichtigt werden sollen.

Die Einstufung der Cannabisblüten als Betäubungsmittel ist eine besondere Herausforderung bei der Erarbeitung der Monographie. Normalerweise arbeiten in den Expertengruppen des Europäischen Arzneibuchs multinationale Teams

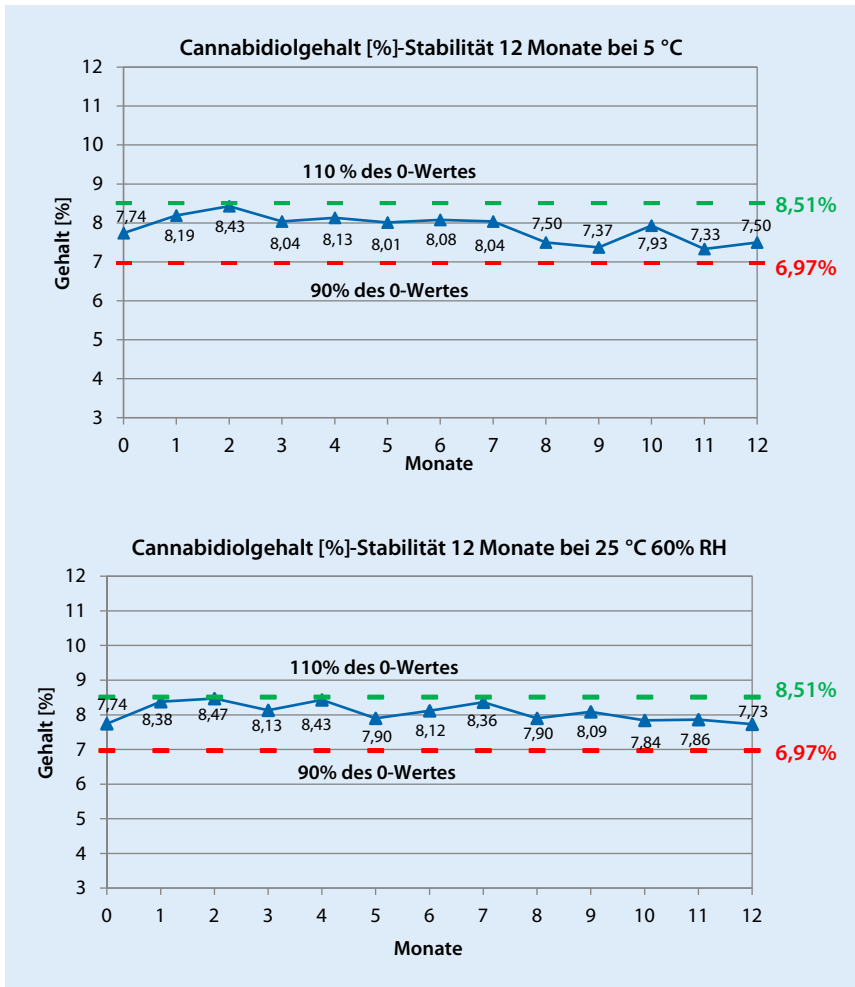


Abb. 2 ▲ Stabilitätswerte von Cannabidiol (CBD) in Cannabisblüten-Typ III bei Lagerung über 12 Monate und Temperaturen von 5 °C und 25 °C (Charge-Nr.: 16D11FR16E03-319918. Gehalt laut Abgabehältnis: THC: 0,3 %, CBD: 7,4 %). RH Relative Luftfeuchte

an einer Monographie. Der hierfür erforderliche Austausch von Probenmaterial und Referenzsubstanzen ist bei Betäubungsmitteln mit einem sehr großen administrativen Aufwand verbunden.

Eine Arzneibuchmonographie sollte möglichst alle in Arzneimitteln verwendete Qualitäten eines Wirkstoffes abdecken. Dies ist bei Cannabisblüten besonders schwierig, da neben reinen THC- und CBD-Typen, die jeweils nur Spuren von CBD bzw. THC enthalten, viele Typen, die sowohl THC als auch CBD in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten, in den Verkehr gebracht werden. Um kein Material auszuschließen, werden deshalb in der DAB-Monographie die Typen I–III ohne konkrete Gehaltsangabe aufgeführt. Für das Europäische Arzneibuch ist die Angabe von verschie-

denen Typen mit definierten Gehaltsspannen geplant, die die im Markt verfügbaren Qualitäten berücksichtigen sollen.

Es ist unstrittig, zur Gehaltsbestimmung eine flüssigchromatographische Methode einzusetzen. Es ist noch offen, ob eine High Performance Liquid Chromatography (HPLC)- oder eine Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC)-Methode eingesetzt wird. Eine HPLC-Methode verursacht geringere Kosten und die Geräte sind weiterverbreitet. Die UHPLC-Methode führt zu geringfügig kürzeren Analysezeiten.

Ein Vorteil der Monographien des Europäischen Arzneibuchs ist die Verfügbarkeit geeigneter Referenzsubstanzen. Bei den drei bisher veröffentlichten Methoden ist das jeweilige Untersuchungs-

labor für die Qualität der eingesetzten Referenzsubstanzen verantwortlich. Da das Handling einiger Cannabinoide schwierig ist und es zudem Stabilitätsprobleme gibt, soll der Gehalt über eine geeignete Referenzsubstanz berechnet werden. In der niederländischen Methode wird dafür 2-tert-Butylanthrachinon (TBA) eingesetzt, was in den Cannabisblüten nicht vorkommt. Für das Europäische Arzneibuch ist die Etablierung von CBD als chemische Referenzsubstanz (CRS) vorgesehen. CBD ist als kristallines Pulver ausreichend stabil und fällt außerdem nicht unter das Betäubungsmittelrecht, was den Versand der Substanz durch das EDQM wesentlich erleichtert.

Ausblick

Während die DAB-Monographien die Versorgung der deutschen Patientinnen und Patienten mit qualitativ hochwertigem Cannabis garantieren, erfordert die auch in anderen europäischen Ländern zunehmende Anwendung von Cannabis die Erarbeitung von harmonisierten Monographien im Europäischen Arzneibuch. Damit werden Mehrfachuntersuchungen nach dem jeweiligen nationalen Standard vermieden. Gegebenenfalls könnten mit den Referenzstandards des Europäischen Arzneibuchs auch die Untersuchungen in Labors und Apotheken erleichtert werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Detlef Manns
 Bundesinstitut für Arzneimittel und
 Medizinprodukte
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,
 Deutschland
 Detlef.Manns@bfarm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Manns, J. Norwig und K. Reh geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Hörnig M (2017) Die DAC-Monographie „Cannabisblüten“. *Pharmakon* 5(2):2–8
2. Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften, Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz Jahrgang 2017 Teil I Nr. 11, ausgegeben zu Bonn am 9. März 2017
3. DAC-Monografie „Cannabisblüten“ (C-053, Stand DAC 2016-1 Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn
4. Bekanntmachung einer Mitteilung zum Deutschen Arzneibuch (Empfehlungen der Fachausschüsse der Deutschen Arzneibuch-Kommission); Cannabisblüten; 06.06.2016; BAnz AT 6. Juni 2016 B9; S 1–9
5. Bekanntmachung zum Deutschen Arzneibuch 2017; Cannabisblüten; 12.05.2017; BAnz AT 12. Mai 2017 B7; S 1–9
6. Bekanntmachung zum Deutschen Arzneibuch 2018; Cannabisblüten; 24.04.2018; BAnz AT 24. Apr. 2018 B5; S 1–9
7. Cannabis-Büro der Niederlande Cannabis-Büro der Niederlande. <https://www.cannabisbureau.nl/english>. Zugegriffen: 17. Jan. 2019
8. Dänisches Arzneibuch Danske Lægemiddelstandarder DLS 2019.0. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/kontrol-og-inspektion/danske-laegemiddelstandarder>. Zugegriffen: 17. Jan. 2019