

Cannabis-Arzneimittel

Inhalt

1	Einführung und Geltungsbereich	2
1.1	Definition Cannabisarzneimittel	2
2	Grundlagen	2
2.1	Allgemeine Hinweise	2
2.2	Gesetze und Verordnungen	3
3	Herstellung, Prüfung und Abgabe	3
3.1	Cannabisblüten	3
3.2	Cannabisextrakte	5
4	Beschriftung	5
5	Vorbehalt	6
6	Dank	6

Abkürzungen, Begriffe

AMBV	Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (SR 812.212.1)
AWV	Arzneimittel-Werbeverordnung (SR 812.212.5)
BetmG	Betäubungsmittelgesetz (SR 812.121)
BetmKV	Betäubungsmittelkontrollverordnung (SR 812.121.1)
BetmVV-EDI	Betäubungsmittelverzeichnisverordnung (SR 812.121.11)
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC/NRF	Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium
Formula-Arzneimittel	Nicht zulassungspflichtige Arzneimittel nach Art. 9 Abs. 2 Bst. a-c ^{bis} HMG
GMP kleine Mengen	Regeln der guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen der Ph. Helv.
Heilmittel	Arzneimittel und Medizinprodukte (Art. 2 Abs. 1 Bst. a HMG)
HMG	Heilmittelgesetz (SR 812.21)
KAV	Kantonsapothekervereinigung
KAV Pos. 0010	KAV Positionspapier 0010 Anerkannte Fachliteratur zur Herstellung von Arzneimitteln nach "Eigener Formel"
KAV Pos. 0020	Formula-Arzneimittel: Herstellung und Inverkehrbringen
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
Pharmakopöe	Pharmacopoea Europaea und Pharmacopoea Helvetica
VAM	Arzneimittelverordnung (SR 812.212.21)

Erstellt:	Dr. Josiane Tinguely Casserini, Dr. Eva Caronni, Philipp von Euw, Theresa Fachruddin, Mariette Furrer-Ruppen, Dr. Urs Künzle, Dr. Manuela Langos-Mabboux, Dr. Stephan Luterbacher, Ingrid Möll, Simone Schwerzmann, Giovan Maria Zanini	Datum:	19.05.2022
Geprüft:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022
Genehmigt:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022

Cannabis-Arzneimittel

1 Einführung und Geltungsbereich

Aufgrund der Aufhebung des Verkehrsverbots im Betäubungsmittelgesetz (BetmG; SR 812.121) wird Cannabis für medizinische Zwecke von Verzeichnis d des Anhangs 5 (verbotene, kontrollierte Substanzen) in Verzeichnis a des Anhangs 2 (kontrollierte Substanzen, die allen Kontrollmassnahmen unterstellt sind) der BetmVV-EDI verschoben.

Entsprechend kommen für die Verwendung von Cannabis für medizinische Zwecke die regulären Kontrollmassnahmen, wie für andere medizinisch verwendete Betäubungsmittel, zur Anwendung. Diese Kontrollmassnahmen sind in der Betäubungsmittelkontrollverordnung (BetmKV; SR 812.121.1) geregelt. Betäubungsmittel des Wirkungstyps Cannabis, soweit sie nicht für medizinische Zwecke verwendet werden, fallen weiterhin unter Artikel 8 Absatz 1 BetmG und sind im Verzeichnis d des Anhangs 5 der BetmVV-EDI aufgeführt.

Der Anbau, die Verarbeitung, die Herstellung und der Handel mit Cannabisarzneimitteln werden, wie andere medizinisch verwendete Betäubungsmittel (z.B. Kokain, Morphin oder Methadon), somit dem Bewilligungs- und Kontrollsystem von Swissmedic unterstellt. Eine Ausnahmegewilligung des BAG für das Inverkehrbringen von Cannabisarzneimitteln wird nicht mehr erforderlich sein. Insbesondere muss für die Behandlung keine Ausnahmegewilligung mehr eingeholt werden. Die Gesetzesänderung erlaubt auch die Herstellung als Formula-Arzneimittel nach Artikel 9 Abs. 2 Bst. a HMG.

Arzneimittel, die in Verkehr gebracht werden, müssen den Anforderungen der Pharmakopöe oder anderer von der Swissmedic anerkannter Arzneibücher entsprechen, sofern entsprechende Vorschriften aufgeführt sind. Für Cannabisblüten existiert eine Monographie in der Ph. Helv.. Für Cannabisextrakte ist derzeit keine Monographie in der Ph. Helv. vorhanden. Cannabisblüten und Cannabisextrakte befinden sich derzeit auf dem Arbeitsprogramm der Ph. Eur. mit dem Ziel einer entsprechenden Monographierung.

Dieses Dokument soll die Herstellung und Prüfung dieser Arzneimittel regeln, bis die Monographierung in der Pharmakopöe erfolgt ist. Dies beinhaltet unter anderem die Prüfungen auf Identität, Reinheit, Gehalt sowie die Beschriftung.

In diesem Positionspapier werden die Rahmenbedingungen für die patientenindividuelle Herstellung auf ärztliche Verschreibung von Cannabisarzneimitteln (Formula magistralis) in öffentlichen Apotheken und Spitalapotheken unter Einhaltung der Guten Herstellungspraxis beschrieben.

1.1 Definition Cannabisarzneimittel

Das Positionspapier bezieht sich auf Cannabisarzneimittel, welche aus Cannabis für medizinische Zwecke hergestellt werden.

2 Grundlagen

2.1 Allgemeine Hinweise

- Heilmittel, die in Verkehr gebracht werden, müssen qualitativ hochstehend, sicher und wirksam sein (Art. 1 Abs. 1 HMG).
- Beim Umgang mit Heilmitteln gilt die Sorgfaltspflicht nach Art. 3 HMG.
- Arzneimittel, die in Verkehr gebracht werden, müssen den Anforderungen der Pharmakopöe oder anderer von der Swissmedic anerkannter Arzneibücher entsprechen, sofern entsprechende Vorschriften aufgeführt sind (Art. 8 HMG).
- Bei der Verschreibung, Abgabe und Anwendung von Arzneimitteln müssen die anerkannten

Erstellt:	Dr. Josiane Tinguely Casserini, Dr. Eva Caronni, Philipp von Euw, Theresa Fachruddin, Mariette Furrer-Ruppen, Dr. Urs Künzle, Dr. Manuela Langos-Mabboux, Dr. Stephan Luterbacher, Ingrid Möll, Simone Schwerzmann, Giovan Maria Zanini	Datum:	19.05.2022
Geprüft:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022
Genehmigt:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022

Cannabis-Arzneimittel

Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften beachtet werden, bei Komplementärarzneimitteln ohne Indikationsangabe zudem die Prinzipien der entsprechenden Therapierichtung (Art. 26 Abs. 1 HMG).

- Die Bestimmungen nach Art. 59 HMG und Art. 61ff VAM betreffend die Meldung von unerwünschten Wirkungen und Qualitätsmängeln¹.
- In den Apotheken darf die Abgabe von Cannabis-Arzneimitteln an das Publikum nur auf ärztliche Verordnung (Betäubungsmittelrezept) hin erfolgen (Art. 13. BetmG).

2.2 Gesetze und Verordnungen

- Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21)
- Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (Betäubungsmittelgesetz, BetmG, SR 812.121)
- Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV; SR 812.212.1)
- Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21)
- Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV; SR 812.212.22)
- Verordnung über die Arzneimittelwerbung (Arzneimittel-Werbeverordnung, AWV; SR 812.212.5)
- Verordnung über die Betäubungsmittelkontrolle (Betäubungsmittelkontrollverordnung, BetmKV; SR 812.121.1)
- Verordnung über die Pharmakopöe (Pharmakopöeverordnung, PhaV; SR 812.211)
- Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über den Erlass der Pharmakopöe und die Anerkennung von Arzneibüchern (SR 812.214.11)

3 Herstellung, Prüfung und Abgabe

Es gelten die Anforderungen sowie Erläuterungen der Pharmakopöe, insbesondere Ph. Eur. «Pflanzliche Drogen», Ph. Eur. «Extrakte aus pflanzlichen Drogen» sowie Ph. Helv. Kapitel 17.1 und 17.2 „Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln“, Ph. Helv. Kapitel 20.1 und 21.1 «Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen» sowie die Ph. Helv. Monographie «Cannabisblüten».

Apotheken und Lohnherstellern wird empfohlen, die Ausgangsstoffe (Cannabisblüten, Cannabisextrakte) mit gebindeweiser Garantierung der Identität zu beziehen.

3.1 Cannabisblüten

Bei Cannabisblüten handelt es sich um einen Ausgangsstoff. **Deshalb muss eine vollständige Prüfung gemäss den Anforderungen der Pharmakopöe, d.h. insbesondere nach den in der Ph. Eur. «Pflanzliche Drogen» sowie der Ph. Helv. «Cannabisblüten» angegebenen Vorschriften durchgeführt werden.** Sofern Cannabisblüten in einer Apotheke verarbeitet werden und ein Analysenzertifikat einer zertifizierten, vollumfängliche nach Pharmakopöe geprüften Charge vorliegt, ist durch die Apotheke mindestens eine vollständige Prüfung auf Identität durchzuführen, falls die Droge nicht mit gebindeweiser Garantierung der Identität bezogen wurde.

Alternative Prüfungen z.B. Teststreifen oder Methoden nach DAC/NRF sind nur gestattet, wenn die Gleichwertigkeit der Analysemethoden zweifelsfrei nachgewiesen wurde (Crossvalidierung) und diese für die Analytik von Cannabisblüten ausgelegt sind.

¹ Swissmedic I-SMI.TI.24d «Herstellung und Inverkehrbringen von Formula-Arzneimitteln» vom 19.01.2021 (www.swissmedic.ch) ⇒ Humanarzneimittel ⇒ Bewilligungen ⇒ Betriebsbewilligungen ⇒ Inspektorate)

Erstellt:	Dr. Josiane Tinguely Casserini, Dr. Eva Caronni, Philipp von Euw, Theresa Fachruddin, Mariette Furrer-Ruppen, Dr. Urs Künzle, Dr. Manuela Langos-Mabboux, Dr. Stephan Luterbacher, Ingrid Möll, Simone Schwerzmann, Giovan Maria Zanini	Datum:	19.05.2022
Geprüft:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022
Genehmigt:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022

Cannabis-Arzneimittel

3.1.1 Anwendung Cannabisblüten

Zur Verschreibung befugte Ärztinnen und Ärzte dürfen Cannabis-Arzneimittel als Formula magistralis verschreiben. Im Hinblick auf die gesetzliche Sorgfaltspflicht sind sie aber verpflichtet, die Empfehlungen der wissenschaftlichen und medizinischen Fachgesellschaften zu beachten und zu berücksichtigen. Nur im individuellen Einzelfall, nach Abwägen von Nutzen und Risiko, kann der Arzt oder die Ärztin von Empfehlungen der Fachgesellschaften abweichen (ärztliche Therapiefreiheit).

Cannabisblüten stellen in der Regel nicht Arzneimittel zur unmittelbaren Anwendung dar, sondern sind pharmazeutische Ausgangsstoffe, aus welchen Arzneimittel hergestellt werden.

Cannabisblüten, welche der Monographie der Pharmacopoea Helvetica entsprechen, können immer noch sehr grosse Unterschiede des Gehalts an angegebenen Cannabinoiden aufweisen (zwischen 90 – 110 %). Eine standardisierte Therapie kann so nur schwer erfolgen.

Die Anwendung von Cannabisblüten sollte sich nach evidence-based medicine (EBM) und den medizinischen Fachgesellschaften richten². Bisher wurden aber noch keine Empfehlungen zur direkten Verwendung von Cannabisblüten aufgenommen. Es wird aber erwartet, dass zukünftig Anwendungsempfehlungen für inhalative Formen oder eventuell auch als Tee entwickelt werden.

Bei der Verschreibung von Cannabisblüten muss der Arzt zusätzlich zu den Anforderungen nach Art. 47 der BetmKV die Applikationsart auf dem Rezept angeben (z. B. Inhalation mittels Verdampfer). Die Dosierung bezieht sich auf den Gehalt an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. Die Abgabemenge soll dabei 1500 mg THC pro Monat in der Regel nicht überschreiten³.

Insbesondere die Inhalation der Cannabisblüten mittels Verdampfer ist eine neue Darreichungsform, welche bisher in keinem zugelassenen Arzneimittel zur Anwendung kommt. Die gesundheitlichen Folgen durch Inhalation über Verdampfer können deswegen hinsichtlich der möglichen Risiken zurzeit noch nicht abgeschätzt werden. Auf jeden Fall dürfen nur Geräte verwendet werden, welche die gesetzlichen Anforderungen an Medizinprodukte erfüllen und für die Verdampfung von Cannabisblüten explizit entwickelt und vorgesehen sind.

Das Rauchen von Cannabisblüten stellt aufgrund des Schadenspotentials von Rauch keine sichere Verabreichungsform für medizinische Zwecke dar und ist nach Nutzen-Risiko-Abwägung aufgrund der nachgewiesenen gesundheitsschädigenden Wirkungen abzulehnen⁴.

3.1.2 Abgabebehältnis

Cannabisblüten müssen kindersicher verpackt werden. Es ist zu beachten, keine beschichteten Materialien zu verwenden, da lipophile Substanzen in das Wachs übergehen könnten. Geeignet sind beispielsweise Pulverkapseln aus Papier (keine Hartgelatine kapsel) oder Schraubdeckeldosen.

² Z. B. Therapieempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Cannabis in der Medizin (SGCM)

³ Allgemeine Informationen zur Anwendung von Medizinalcannabis für Fachpersonen (Schweizerische Gesellschaft für Cannabis in der Medizin (SGCM-SSCM), Stand: 27.09.2022, www.sgcm-sscm.ch)

⁴ Cannabis in der Apotheke, Erwerb – Abgabe – Beratung, Christian Ude, Mario Wurglics, 3. überarbeitete Auflage 2020

Erstellt:	Dr. Josiane Tinguely Casserini, Dr. Eva Caronni, Philipp von Euw, Theresa Fachruddin, Mariette Furrer-Ruppen, Dr. Urs Künzle, Dr. Manuela Langos-Mabboux, Dr. Stephan Luterbacher, Ingrid Möll, Simone Schwerzmann, Giovan Maria Zanini	Datum:	19.05.2022
Geprüft:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022
Genehmigt:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022

Cannabis-Arzneimittel

3.1.3 Darreichungsformen

Die Darreichungsformen richten sich nach den anerkannten pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaften sowie den Behandlungsempfehlungen der Fachgesellschaften (Art. 26 Abs. 1 HMG).

3.1.4 Lagerung

Die Lagerung erfolgt dicht verschlossen, vor Licht geschützt. Zudem gelten die gesetzlichen Vorgaben für die Lagerung von kontrollierten Substanzen nach Verzeichnis a der BetmVV-EDI.

3.2 Cannabisextrakte

Es gelten die Anforderungen der Allgemeinen Monographie «Extrakte aus pflanzlichen Drogen» der Ph. Eur. Bei Cannabisextrakt handelt es sich um einen Ausgangsstoff. **Deshalb muss eine vollständige Prüfung gemäss den Anforderungen der Pharmakopöe, d.h. insbesondere nach den in der Ph. Eur. «Extrakte aus pflanzlichen Drogen» angegebenen Vorschriften durchgeführt werden. Ausserdem gelten die Anforderungen der DAB 2021 Monographie «Eingestellter Cannabisextrakt» (siehe Anhang).** Alternative Prüfungen sind nur gestattet, wenn die Gleichwertigkeit der Analysemethoden zweifelsfrei nachgewiesen wurde (Crossvalidierung) und diese für die Analytik von Cannabisextrakten ausgelegt sind.

Sofern Cannabisextrakt in einer Apotheke verarbeitet wird und ein Analysenzertifikat einer zertifizierten, vollumfängliche nach Pharmakopöe und den oben aufgeführten Anforderungen geprüften Charge vorliegt, ist mindestens eine vollständige Prüfung auf Identität nach der DAB Monographie «Eingestellter Cannabisextrakt» durchzuführen, falls der Extrakt nicht mit gebindeweiser Garantieung der Identität bezogen wurde.

Zusätzlich gelten folgende Anforderungen:

3.2.1 Lagerung

Es gelten die gesetzlichen Vorgaben für die Lagerung von kontrollierten Substanzen nach Verzeichnis a der BetmVV-EDI.

3.2.2 Beschriftung

Die Vorschriften zur Kennzeichnung gemäss Ph. Eur. „Extrakte aus Pflanzlichen Drogen“ sind zu beachten.

3.2.3 Abgabeheltnis

Idealerweise ist eine Braunglas-Flasche mit Kolbenpipette zu verwenden. Ein Tropfeinsatz ist aufgrund ungenauer Dosierung zu vermeiden.

4 Beschriftung

Die Vorschriften und Erläuterungen zur Kennzeichnung gemäss Ph. Helv. Kapitel 17.1 und 17.2 und der Betäubungsmittelgesetzgebung (Cave: BtM-Vignette benutzen) sind zu beachten.

Erstellt:	Dr. Josiane Tinguely Casserini, Dr. Eva Caronni, Philipp von Euw, Theresa Fachruddin, Mariette Furrer-Ruppen, Dr. Urs Künzle, Dr. Manuela Langos-Mabboux, Dr. Stephan Luterbacher, Ingrid Möll, Simone Schwerzmann, Giovan Maria Zanini	Datum:	19.05.2022
Geprüft:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022
Genehmigt:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022

Cannabis-Arzneimittel

5 Vorbehalt

Vorbehalten bleiben anderslautende kantonale Bestimmungen.

6 Dank

Wir danken dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, dass wir die DAB Monographie «Eingestellter Cannabisextrakt» als Anhang zum Positionspapier verwenden dürfen.

Erstellt:	Dr. Josiane Tinguely Casserini, Dr. Eva Caronni, Philipp von Euw, Theresa Fachruddin, Mariette Furrer-Ruppen, Dr. Urs Künzle, Dr. Manuela Langos-Mabboux, Dr. Stephan Luterbacher, Ingrid Möll, Simone Schwerzmann, Giovan Maria Zanini	Datum:	19.05.2022
Geprüft:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022
Genehmigt:	KAV Plenarversammlung	Datum:	16.11.2022

Eingestellter Cannabisextrakt

Cannabis extractum normatum

Definition

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

Gehalt: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC; $C_{21}H_{30}O_2$; M_r 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.

Cannabidiol (CBD; $C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314,5): 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts.

Herstellung

Der Extrakt wird durch ein geeignetes Extraktionsverfahren, vorzugsweise eine CO_2 -Extraktion, hergestellt. Der erhaltene Extrakt wird gegebenenfalls raffiniert und mit einem inerten Hilfsstoff, vorzugsweise mit mittelkettigen Triglyceriden, auf den angegebenen Gehalt eingestellt.

Die Cannabinoidsäuren werden während der Extrakterstellung oder während der Trocknung des pflanzlichen Ausgangsmaterials decarboxyliert.

Zusätzlich gelten die Anforderungen der Allgemeinen Monographie **Extrakte aus pflanzlichen Drogen (Plantarum medicinalium extracta)** der Ph. Eur.

Eigenschaften

Aussehen: Grünliche oder gelbe bis braune Flüssigkeit.

Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (2.2.27).

Untersuchungslösung: 0,5 mg · ml⁻¹ des Hauptcannabinoids THC oder CBD.

Die Einwaage des Extrakts ist unter Berücksichtigung des angegebenen Hauptcannabinoids anzupassen. Die entsprechende Einwaage wird mit einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise Methanol *R*) zu 10,0 ml ergänzt. Die Lösung wird anschließend durch ein Membranfilter von 0,45 µm nominaler Porenweite filtriert. Diese Lösung dient als Untersuchungslösung.

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

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

Auftragen: 5 µl; bandförmig 8 mm.

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

Laufstrecke: 6 cm.

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.

Ergebnis: Die Zonenfolge in den Chromatogrammen von Referenzlösung und Untersuchungslösung ist aus den nachfolgenden Angaben ersichtlich. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung sind im unteren und oberen Drittel weitere, schwache bis sehr schwache violette Zonen vorhanden. Die Zone von Cannabidiol ist je nach Produkttyp unterschiedlich oder kann fehlen.

Oberer Plattenrand	
	
Cannabidiol: eine violette Zone	eine violette Zone (Cannabidiol)
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol: eine violette Zone	eine violette Zone (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol)
Referenzlösung	Untersuchungslösung

Prüfung auf Reinheit

Cannabinol: Höchstens 2,5 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:

$$\frac{F_u \cdot e_r \cdot G_r}{F_r \cdot e_u \cdot D} \cdot 100$$

F_u = Peakfläche des Cannabinols im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

e_r = Einwaage von Cannabinol *RN* in Milligramm.

G_r = Prozentgehalt an Cannabinol in Cannabinol *RN*.

F_r = Peakfläche des Cannabinols im Chromatogramm der Referenzlösung III.

e_u = Einwaage des Extrakts in Milligramm.

D = Verdünnungsfaktor der Referenzlösung III.

Wasser (2.5.12): Höchstens 0,5 Prozent, mit 0,200 g Extrakt bestimmt.

Lösungsmittel-Rückstände: Die Rückstände müssen den Vorgaben gemäß Kapitel 5.4 (Ph. Eur.) entsprechen.

Gehaltsbestimmung

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (2.2.29).

Untersuchungslösung: 0,2 mg · ml⁻¹ des Hauptcannabinoids THC oder CBD.

Die Einwaage des Extrakts ist unter Berücksichtigung der angegebenen Hauptcannabinoide 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 Referenzlösung I hat eine Konzentration von 0,200 mg · ml⁻¹.

Referenzlösung II: 5,0 mg Cannabidiol RN werden in Methanol R zu 25,0 ml gelöst. Die Referenzlösung II hat eine Konzentration von 0,200 mg · 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 die Referenzlösung III hergestellt, die der erwarteten Konzentration des Cannabinols in der Untersuchungslösung entspricht.

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

Abmessungen: Länge 5 mm, Durchmesser 3,0 mm.

Stationäre Phase: Octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (2,7 µm).

SÄULE

Abmessungen: Länge 0,15 m, Durchmesser 3,0 mm.

Stationäre Phase: Octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (2,7 µm).

Säulentemperatur: 40 °C.

ELUTION

Mobile Phase

- Mobile Phase A: Eine wässrige Lösung von Phosphorsäure 85 % R (8,64 g · l⁻¹).
- Mobile Phase B: Acetonitril R.

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	Äquilibration

Durchflussrate: 1,0 ml · min⁻¹.

DETEKTOR

Spektrometer bei 225 nm.

UNTERSUCHUNGSBEDINGUNGEN

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

Auflösungsvermögen (2.2.46): 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 Peaks von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol werden ermittelt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn die relative Standardabweichung der Einzelwerte vom Mittelwert höchstens 3,0 Prozent beträgt.

AUSWERTUNG

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

$$\frac{F_{u-a} \cdot e_{r-a} \cdot G_{r-a}}{F_{r-a} \cdot e_u} \cdot 100$$

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

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

G_{r-a} = Prozentgehalt an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Δ^9 -Tetrahydrocannabinol RN zur Herstellung der Referenzlösung I.

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

e_u = Einwaage des Extrakts in Milligramm.

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

$$\frac{F_{u-b} \cdot e_{r-b} \cdot G_{r-b}}{F_{r-b} \cdot e_u} \cdot 100$$

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

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

G_{r-b} = Prozentgehalt an Cannabidiol in Cannabidiol RN zur Herstellung der Referenzlösung II.

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

e_u = Einwaage des Extrakts in Milligramm.

Lagerung

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt, unterhalb von 25 °C, vorzugsweise bei 2 bis 8 °C.

Beschriftung

Der berechnete Prozentgehalt (*m/m*) an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol ist auf dem Behältnis anzugeben.

Falls erforderlich ist der Gehalt des Lösungsmittels Ethanol zu deklarieren.