

Stellungnahme

**zum Monografie-Entwurf „Eingestellter Cannabis-Extrakt“
(Cannabis extractum normatum) für das DAB**

Aufgrund der schwankenden qualitativen Zusammensetzung des pflanzlichen Ausgangsmaterials unterliegen die resultierenden nicht-normierten Extrakte naturgemäß einer hohen Variabilität. Daher ist die Etablierung einer allgemein verbindlichen Arzneibuch-Monografie in Form eines *eingestellten* Cannabis-Extrakts, wie in dem veröffentlichten Entwurf vorliegend, sehr vorteilhaft. Der BPI begrüßt diesen ausdrücklich.

Nach eingehender fachlichen Prüfung möchte der BPI gerne die folgenden weiteren Verbesserungsvorschläge einbringen:

Herstellung

Für die Gewinnung der Cannabis-Extrakte wird sowohl auf Ebene des Cannabis flos als auch auf Ebene des Cannabis-Extrakts decarboxyliert. Dies muss im Absatz der Herstellung entsprechend abgebildet werden, so dass sich die beigefügte Formulierung ergibt:

„Die Cannabinoid-Säuren werden an geeigneter Stelle, während der Herstellung oder während der Trocknung des pflanzlichen Ausgangsmaterials decarboxyliert.

Gehalt

Gehaltsgrenzen

Für Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol werden im vorliegenden Monografie-Entwurf die folgenden Gehaltsgrenzen definiert.

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

1. Züchterische Aspekte

Aufgrund des allgemeinen züchterischen Fortschritts konnten die Gehalte der beiden in dem Monografie-Entwurf beschriebenen Cannabinoide in dem pflanzlichen Ausgangsmaterial deutlich gesteigert werden. Für die nahe Zukunft zeichnen sich bereits weitere Gehaltsverbesserungen ab.

Der Gehalt an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol des pflanzlichen Ausgangsmaterials beeinflusst maßgeblich den Cannabinoid-Gehalt der unmittelbar resultierenden nicht-normierten Cannabis-Extrakte, welche eine Zwischenstufe der eingestellten Cannabis-Extrakte darstellen.

Eine Erhöhung der Gehalte des pflanzlichen Ausgangsmaterials führt zu einer Erhöhung der Gehalte der nicht-normierten Cannabis-Extrakte, welche wiederum höhere Zielwerte für die eingestellten Cannabis-Extrakte ermöglichen.

Wir schlagen daher vor, die Höchstgrenzen für Δ^9 -Tetrahydrocannabinol auf 75 % (m/m) und bei Cannabidiol auf bis zu 75 % (m/m) anzuheben.

Für Cannabidiol-haltige Cannabis-Varietäten sowie den zugehörigen Cannabidiol basierten Cannabis-Extrakten werden aktuell eine Vielzahl von züchterischen und technischen Entwicklungen entfaltet, um schon während des Anbaus Tetrahydrocannabinol-freie Cannabis-Varietäten zu erhalten oder nachfolgend Cannabis-Extrakte herstellen zu können, welche vollkommen frei von Tetrahydrocannabinol sind.

2. Fehlende Rationale für eine Begrenzung

Aus pharmazeutischer Sicht ist nicht erklärbar, weshalb der CBD-Gehalt in Cannabis-Extrakten begrenzt werden soll, während er bei Cannabisblüten keinerlei entsprechenden Einschränkung unterliegt.

Bei der inhalativen Anwendung von CBD-haltigen Cannabisblüten gibt es Bedenken, ob eine ausreichende Dosierung des CBDs erreicht werden kann. Dies ist bei Extrakten nicht der Fall: Durch die orale Einnahme eines CBD-haltigen Extraktes kann dies einfacher sichergestellt werden.

CBD ist neben THC das wichtigste der natürlichen Cannabinoide der Cannabispflanze. Dem Wirkstoff werden entkrampfende und angstlösende Wirkungen zugesprochen, zudem soll es gegen Übelkeit wirken. Fertigarzneimittel mit CBD sind in Deutschland nicht im Verkehr, doch auch hierzulande gibt es einen Bedarf an CBD-Arzneimitteln.

In den USA erhielt Epidiolex (GW Pharmaceuticals), eine ölige Lösung mit 100 mg/ml CBD, kürzlich eine Zulassung von der US-Gesundheitsbehörde (FDA). Das Arzneimittel kann unter bestimmten Bedingungen aus dem Ausland importiert werden. Es ist indiziert bei zwei seltenen und schweren Formen der Epilepsie (Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) und Dravet-Syndrom).

Doch Ärzte haben im Rahmen ihrer Therapiefreiheit auch die Möglichkeit, CBD-Rezepturen zu verordnen. Das Neue Rezeptur Formularium (NRF) listet in diesem Zusammenhang die Vorschrift NRF 22.10. zur Herstellung einer öligen Cannabidiol-Lösung 50 mg/ml oder 100mg/ml auf. Die Dosierung legt der Arzt patientenindividuell fest.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen stellt sich aus wissenschaftlicher Sicht die Frage, warum der CBD-Gehalt der Extrakte relativ eng gefasst wird (< 10 % (m/m)). Dieser CBD-Gehalt ist im Hinblick auf die sonst zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (Epidiolex, CBD-Rezepturen) nicht als konsequent zu bewerten.

Gleichzeitig ist auch die Vorgabe eines Mindestgehalts an THC von 1 % (m/m) nicht nachvollziehbar. Hier können erneut die beiden oben genannten Beispiele, das Fertigarzneimittel Epidiolex und die NRF Vorschrift 22.10 als Beispiele für CBD-haltige, aber THC-freie Arzneimittel

herangezogen werden. Für den Einsatz bei Anfallsleiden, insbesondere im pädiatrischen Bereich, sind Extrakte mit einem möglichst geringen THC-Gehalt sinnvoll und stellen einen wichtigen Beitrag zu bestehenden Therapiemöglichkeiten dar. Auch bei Vorliegen von Kontraindikationen bezüglich des Einsatzes von THC wie psychiatrischer Erkrankungen oder Suchtmittelmissbrauch könnten sie nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Neben der soeben erörterten fehlenden pharmazeutischen Rationale verstößt die im Monografie-Entwurf vorgenommene Einschränkung des Cannabidiol-Gehalts (CBD-Gehalt) auf 10 % (m/m) zudem gegen den Grundgedanken des Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 06.03.2017 (BGBl. Teil I 2017 Nr. 11 vom 09.03.2017, S. 403 ff.).

Mit dem vorgenannten Gesetz wollte der Gesetzgeber ausweislich der Gesetzesbegründung für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung in eng begrenzten Ausnahmefällen einen Anspruch auf die Versorgung mit Cannabis u.a. in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten schaffen. Dieser Anspruch ist weder nach dem Gesetzeswortlaut des § 31 Abs. 6 SGB V noch nach der dazu gegebenen Gesetzesbegründung in irgendeiner Weise hinsichtlich der Inhaltsstoffe (THC und CBD) beschränkt, wobei der Anspruch selbstverständlich nur für solchen Cannabis in Form von getrockneten Blüten erfasst, der die betäubungsmittelrechtlichen sowie arzneimittel- und apothekenrechtlichen Anforderungen erfüllt.

Die Auswahl des konkret einzusetzenden Produkts (Blüten, Extrakte, Rezeptur- und Fertigarzneimittel) hat der Gesetzgeber ausdrücklich in die Hand der jeweils behandelnden Ärztin bzw. des jeweiligen behandelnden Arztes gelegt, der nach dem Inhalt der Gesetzesbegründung mit seiner Verwaltungsentscheidung über die Art und die Zusammensetzung des einzusetzenden Produkts entscheidet.

Eine (gehaltmäßige) Einschränkung der Inhaltsstoffe THC und CBD oder irgendwelche Vorgaben zu deren Verhältnis zueinander ist weder dem Gesetzestext noch der Gesetzesbegründung zu entnehmen.

Der Arzt muss also frei entscheiden können, welche wirksamen Bestandteile in welcher Konzentration das von ihm verordnete Arzneimittel enthalten soll. Dies nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass mit der gesetzlich verpflichtend als Voraussetzung mit dem Leistungsanspruch verbundenen Teilnahme an der nicht-interventionellen Begleiterhebung des BfArM Erkenntnisse über den Einsatz von Cannabis in der Medizin insgesamt und nicht nur hinsichtlich eines der Wirkstoffe!

Wörtlich heißt es dazu in der Gesetzesbegründung (vgl. BT-Drs. 18/8965, S. 24):

„Die Begleiterhebung dient dazu, Erkenntnisse über die Wirkung von Cannabis zu medizinischen Zwecken zu gewinnen, um so eine Grundlage für die Entscheidung über die dauerhafte Aufnahme in die Versorgung zu schaffen.“

Die für eine dementsprechend ganzheitliche Betrachtung und Auswertung der medizinischen Möglichkeiten des Cannabis erforderliche Therapiefreiheit würde dem Arzt durch den Monografie-Entwurf in seiner derzeitigen Fassung mit der darin enthaltenen mengenmäßigen Beschränkung des CBD-Gehalts im Extrakt genommen, so dass der Entwurf insoweit gegen die

mit dem Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften aufgestellten Vorgaben für den Versorgungsanspruch des Versicherten verstößt.

Die Einführung faktischer Ausschlussstatbestände für bestimmte Wirkstärkenkombinationen „durch die Hintertür“ hat der Gesetzgeber des Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften gerade nicht vorgesehen.

Insbesondere ist die vorgenommene Beschränkung des CBD-Gehalts auch nicht aus Gründen des Patientenschutzes geboten

Um mit diesem Monografie-Entwurf auch Cannabidiol basierte Cannabis-Extrakte abzubilden und insbesondere für die Anwendung der Cannabis-Extrakte in der Pädiatrie verbindliche Qualitätsanforderungen zu definieren, schlagen wir daher vor, für Δ^9 -Tetrahydrocannabinol den Mindestgehalt von 1 % (m/m) entfallen zu lassen.

Schlussfolgerung:

Der betreffende Absatz sollte wie folgt angepasst werden:

„ Δ^9 -Tetrahydrocannabinol ($C_{21}H_{30}O_2$; Mr 314,5): höchstens 75 % (m/m) für den Extrakt und 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts“

„Cannabidiol ($C_{21}H_{30}O_2$; Mr 314,5): bis zu 75 % (m/m) für den Extrakt und 90 bis 110 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts“

Weitere Anmerkung:

Die Angaben in diesem Kapitel bezüglich Gehalt sind nicht konsistent zum untenstehenden Kapitel der Gehaltsbestimmung. Die Einheit sollte konsistent auf die pharmazeutisch übliche Einheit % (m/m) angepasst werden.

Lösungsmittel

Cannabinoide sind aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung instabil und unterliegen ungeschützt einem raschen oxidativen Abbau. Der Abbau kann durch die Auswahl eines geeigneten Lösungsmittels und geeigneter Stabilisatoren maßgeblich beeinflusst werden.

Fette Öle mit hohen Anteilen an ungesättigten Fettsäuren unterliegen selbst dem oxidativen autokatalytischen Abbau durch eine radikalischen Kettenreaktion und beeinflussen aufgrund dieser Eigenschaft oxidativ sensitive Wirkstoffe wie Cannabinoide negativ in ihrer Stabilität.

Der beispielhaften Nennung der mittelkettigen Triglyceride stimmen wir daher voll zu. Mittelkettige Triglyceride bestehen aus gesättigten kurzkettigen Fettsäuren und besitzen somit einen grundsätzlichen Stabilitätsvorteil gegenüber pflanzlichen fetten Ölen, die aus einfach- und mehrfachungesättigten Fettsäuren zusammengesetzt sind.

Aus unserer Sicht stellen daher die mittelkettigen Triglyceride für Cannabis-Extrakte bereits das Lösungsmittel der Wahl dar. Eine weitergehende Aufzählung ist aus fachlicher Sicht nicht notwendig.

Wenn dennoch weitere Lösungsmittel genannt werden sollen, insbesondere solche welche aus einfach- und mehrfachungesättigten Fettsäure zusammengesetzt sind, schlagen wir vor, diese ausschließlich auf explizit in den Arzneibüchern beschriebene fette Öle zu beschränken, um so verbindliche Qualitätsanforderungen gemäß gültiger Arzneibuch-Monografien festzulegen.

Wir empfehlen daher, das nicht in der Ph. Eur. und nicht in dem DAB eigens monografierte fette Öl „Traubenkernöl“ sowie die allgemeine unspezifische Beschreibung „oder Ähnlichem“ entfallen zu lassen.

Der betreffende Absatz lautet dann wie folgt:

„Der erhaltene Rohextrakt wird gegebenenfalls raffiniert, in einem geeigneten fetten Öl wie beispielsweise in mittelkettigen Triglyceriden gelöst, und damit auf den angegebenen Gehalt eingestellt.“

oder lautet alternativ wie folgt, falls dennoch weitere Lösemittel genannten werden sollen:

„Der erhaltene Rohextrakt wird gegebenenfalls raffiniert, in einem geeigneten fetten Öl wie beispielsweise in mittelkettigen Triglyceriden oder in weiteren fetten Ölen, welche Arzneibuchqualität besitzen, gelöst, und damit auf den angegebenen Gehalt eingestellt.“

Eigenschaften

Die Nennung der relativen Dichte und des Brechungsindex impliziert eine sinnvolle Spezifizierung dieser Parameter als zusätzliche Prüfung. Im Zuge der Gehaltsbestimmung ist die relative Dichte erforderlich.

Prüfung auf Identität

Gemäß dem Entwurf soll die Prüfung auf Identität mit Hilfe der Hochleistungsdünnschichtchromatographie (Ph. Eur. 2.8.25) (HPTLC) erfolgen. Der Mehraufwand für die Identitätsprüfung eines Cannabis-Extraktes nach den Vorgaben des Monografie-Entwurfs besteht in zeitlicher und sachlicher Hinsicht und führt zu Mehrkosten in erheblicher Höhe, die einen wirtschaftlichen Verlust bedeuten können, bei einem gleichzeitigen erheblichen zeitlichen Mehraufwand pro Identitätsprüfung (siehe Anhang 1, Stellungnahme von Dr. Michale Sax).

Durch die Methode 2.2.27 ist eine bessere Durchführbarkeit in der Apotheke gewährleistet.

Wir schlagen daher vor, die Methoden-Vorgaben 2.8.25 durch 2.2.27 zu ersetzen.

Weitere Erläuterungen:

Prüfung auf Cannabinol unverhältnismäßig

Die dem Apotheker auferlegte Prüfung (auch) auf Cannabinol-Identität ist unverhältnismäßig, da eine Identitätsprüfung auf THC und CBD mit zwei Referenzlösungen als ausreichend valide anzusehen ist.

Das Deutsche Arzneibuch (DAB) hat Rechtsgültigkeit und damit eine Verbindlichkeit. Im Zuge des Cannabisgesetzes 2017 wurde auch die Monografie „Cannabisblüten“ vom DAB publiziert. Allerdings können Apotheker danach auch auf alternative Prüfmethode zurückgreifen, z.B. auf die Alternative Identifizierung der Cannabisblüten nach NRF/DAC. An einer vergleichbaren Regelung fehlt es hier, ohne dass dafür ein sachlicher Grund zu erkennen wäre:

Nach § 6 ApBetrO dürfen alternativ zu den Arzneibuchmethoden auch eigene Prüfmethode angewendet werden, sofern diese dieselben Ergebnisse, wie die validierten Methoden nach DAB oder NRF/DAC, liefern:

„Arzneimittel, die in der Apotheke hergestellt werden, müssen die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität aufweisen. Sie sind nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln herzustellen und zu prüfen; enthält das Arzneibuch entsprechende Regeln, sind die Arzneimittel nach diesen Regeln herzustellen und zu prüfen. Dabei können für die Prüfung auch andere Methoden angewandt und andere Geräte benutzt werden, als im Deutschen Arzneibuch beschrieben sind, unter der Voraussetzung, dass die gleichen Ergebnisse wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden. Soweit erforderlich, ist die Prüfung in angemessenen Zeiträumen zu wiederholen.“

Der mit der Prüfung auf Cannabinol-Identität verbundene Mehraufwand sowie die dadurch entstehenden Kosten für Apotheker sind daher unverhältnismäßig. Zudem ist unverständlich, weshalb diese Prüfung bei den Extrakten durchgeführt werden soll, während sie bei der Identitätsprüfung der Blüten nicht vorgeschrieben ist.

Auch der vom Monografie-Entwurf offenbar verfolgte Zweck der Bestimmung des CBN-Gehalts als Verlaufskontrollmarker für die qualitative Auswertung der Hochleistungsdünnschichtchromatographie (octadecylsilylierte DC-Platte) rechtfertigt den mit der Bestimmung verbundenen sachlichen und zeitlichen Aufwand nicht, da durch die Verwendung einer octadecylsilylierten DC-Platte bereits eine bessere Auftrennung von THC und CBD erreicht wird, die für die Bestimmung des THC- und CBD-Gehalts vollkommen ausreichend ist. Die Verwendung einer octadecylsilylierten DC-Platte bietet insoweit bereits Vorteile gegenüber der Verwendung einer herkömmlichen DC-Platte, wobei auch die letztgenannte für die Bestimmung des THC- und CBD-Gehalts ausreichend sicher wäre (siehe beispielsweise NRF-Monografie C-054 „Eingestelltes, raffiniertes Cannabisölharz“).

In Abhängigkeit vom Fließmittel und der aufzutrennenden Substanzen ist der Erfolg einer chromatographischen Trennung maßgeblich auf die Eigenschaften der verwendeten DC-Platte zurückzuführen. Bei der im Monografie-Entwurf aufgeführten octadecylsilylierten DC-Platte handelt es sich um eine DC-Platte auf Basis von Kieselgel, die chemisch mit C18-Gruppen modifiziert wurde und daher einen erhöhten Kohlenstoffgehalt aufweist.

Aus pharmazeutisch-wissenschaftlicher Sicht ist es möglich, THC und CBD mithilfe dieser unpolaren DC-Platte und der vorgeschlagenen Fließmittelmischung (Essigsäure, Wasser, 70 Methanol; Verhältnis 15:15:70) hinreichend aufzutrennen, so dass die Identität einwandfrei festgestellt werden kann. Dem BPI liegen hierzu Daten einer validierten Methode vor. Die Ergebnisse der Validierung belegen die Eignung der Methode zur Identitätsprüfung von THC und CBD in Cannabisextrakten und dies ohne eine weitere Prüfung auf CBN. Der Validierungsbericht kann auf Anfrage gerne – vertraulich – zur Verfügung gestellt werden.

Die zusätzliche Bestimmung des CBN-Gehalts bietet daher keinen relevanten Sicherheits- oder Erkenntnismehrgewinn, so dass der damit für den Apotheker verbundene sachliche und zeitliche Mehraufwand nicht zu rechtfertigen und damit unverhältnismäßig ist.

Davon abgesehen bleibt unverständlich, warum der CBN-Gehalt, der für die Prüfung der Cannabisblüten irrelevant ist, nun bei den Extrakten im Rahmen der Identitätsprüfung erhoben werden muss.

Weitere Kritikpunkte an der Methode

Tests im Labor haben ergeben, dass die Zonen der DC-Identität für Referenzlösungen und Cannabisextrakte in der oberen Hälfte der Platte lagen und nicht im unteren Drittel. Hier sollte die Beschreibung und Darstellung der Zonen überprüft werden.

Referenzlösung a

Die verpflichtende Verwendung von konkreten Referenzsubstanzen sollte gestrichen werden. Vielmehr sollte es ermöglicht werden, die Referenzlösungen auch selbst herzustellen, sofern sie mit zertifizierten Cannabinoid-Standards hergestellt werden.

Folgende Ergänzung in die Monografie erscheint sinnvoll:

„Alternativ können andere Referenzlösungen mit THC und CBD eingesetzt werden, wenn die Zielkonzentration auf diesem Weg ebenfalls erreicht wird“.

Prüfung auf Reinheit

- In der Berechnung des Gehalts Cannabinol ist die Einheit der relativen Dichte nicht korrekt. Diese ist einheitenlos. Entsprechend sollte die Berechnungsformel dahingehend angepasst werden, dass die Formel als Einheit des Gehalts % (m/m) ergibt.
- Die Anforderungen sind zwar im Arzneibuch (Ph. Eur. 2.4.24) beschrieben, das sollte aber der Vollständigkeit halber auch in der Extrakt-Monografie aufgeführt werden.
- Zu d (relative Dichte) = Für die Dichtebestimmung sollte eine Referenz bzw. ein Verfahren angegeben werden -> **Ph. Eur. 2.2.5**

Wasser

Der Prüfung auf Wasser stimmen wir zu.

Gehaltsbestimmung (inkl. Eignungsprüfung und Auswertung)

Allgemeines

Die chromatographische Methode erscheint uns nach selbst durchgeführten Tests im Labor als geeignet. Die Einwaagen der Referenzsubstanzen sind für übliche Analysenwaagen – mit USP-Mindesteinwaagen von meist 10-20 mg – zu niedrig. Hier sollten die Zielkonzentrationen der Referenzlösungen angegeben werden, ohne konkrete Einwaagen zu nennen.

Die mobile Phase A weist mit 8,64 g/L einen ungewöhnlich hohen Anteil an Phosphorsäure auf. Dieser hohe Anteil führt erfahrungsgemäß zu raschem Verschleiß in der HPLC-Anlage. Die Erfahrung mit anderen HPLC-Methoden hat gezeigt, dass auch niedrigere Konzentrationen von 0,864 g/L Phosphorsäure ausreichend sind. Dies sollte angepasst werden.

Die Auflösung zwischen D9-THC und D8-THC ist mit $\geq 1,5$ aus unserer Sicht knapp bemessen, aber akzeptabel. Eventuell sollte eine Auflösung von $\geq 1,4$ erwogen werden.

Die Ermittlung der Präzision aus zwei Referenzsubstanzen ist unüblich. Hier ist eine Systemeignungsprüfung der Injektorpräzision durch eine der Referenzlösungen ausreichend. Hier sollte die Präzision aus Referenzlösung I oder II erfolgen. Das Maximum des Variationskoeffizienten von 1,0 % ist in unseren Augen knapp bemessen, aber akzeptabel. Üblicher sind hier meist 2,0 %.

In der Berechnung der Gehalte von D9-THC und CBD sollte ebenfalls, wie oben unter dem Punkt Reinheit beschrieben, die relative Dichte in korrekter Weise einheitenlos einberechnet werden. Der Gehalt sollte konsistent zur Beschreibung die Einheit % (m/m) aufweisen.

Die Herstellung der Prüflösung in Ethanol sollte aufgrund der öligen Matrix auf ein unpolares Lösungsmittel angepasst werden, um die Löslichkeit zu verbessern und chromatographische Schwankungen zu vermeiden. Hier bietet sich Acetonitril an, das auch als mobile Phase B

verwendet wird. Ebenso kann dann das Lösungsmittel für die Referenzlösungen ebenfalls auf Acetonitril angepasst werden, um hier einheitlich zu bleiben.

Säule

Ergänzung zur verwendeten Säule: „**oder etwas Gleichwertiges von jeder anderen Marke**“. Es macht keinen Sinn, eine Säulenmarke zu spezifizieren (hier: *Poroshell 120 EC-C18, Agilent*).

Eignungsprüfung

Auflösung:

Eine sollte eine Methode zur Berechnung der Auflösung definiert werden.

Auswertung

d = relative Dichte → Auch hier sollte ein Verfahren zur Bestimmung der Dichte angegeben werden -> **Ph. Eur. 2.2.5**

Lagerung

Die Lagerempfehlungen werden im vorliegenden Entwurf wie folgt beschrieben:

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

Aufgrund der spezifischen Eigenschaften der Cannabis-Extrakte sind die allgemeinen Lagerempfehlungen „Dicht verschlossen“ und „vor Licht geschützt“ vorteilhaft. Der BPI stimmt diesen ausdrücklich zu.

Vor dem Hintergrund der laufenden umfangreichen Formulierungsentwicklungen mit vielfältigen Stabilitätsstudien und Antioxidantienuntersuchungen ist zu erwarten, dass Monografie-konforme Cannabis-Extrakte zukünftig auch bei höheren Temperaturen als 2 bis 8 °C gelagert werden können. Die Monografie lässt außerdem verschiedene Lösungsmittel zu. Dies lässt eine unterschiedliche Stabilität der Cannabisextrakte in den einzelnen Lösungsmitteln erwarten, besonders in Bezug auf deren ungesättigten Anteil.

Aufgrund des BtM-Status der Cannabis-Extrakte stellt außerdem eine Verbindung aus verbindlich vorgeschriebener Lagerung bei 2 bis 8 °C und gesicherter Aufbewahrung im Betäubungsmittellager die pharmazeutische Lieferkette vom Hersteller über Großhandel bis hin zu Apotheke vor große logistische Herausforderungen, so dass Formulierungsentwicklungen, die Lagerempfehlungen bei höheren Temperaturen als 2 bis 8 °C möglich machen, äußerst vorteilhaft sind.

Geeigneter wäre daher auch vor dem Hintergrund der schwierigen Lagerung bei 2 bis 8 °C und gleichzeitig gesicherter Aufbewahrung im Betäubungsmittellager folgende Formulierung:

„Dicht verschlossen, vor Licht geschützt. Geeignete Lagerbedingungen werden vom Hersteller deklariert.“