

ERGEBNISPROTOKOLL

über die 62. Beratung des Ausschusses für Pharmazeutische Biologie der Deutschen Arzneibuch-Kommission am 27. September 2019 in Bonn

Anwesend: Prof. Franz (Vorsitz)
Frau Prof. Alban
Dr. Beckmann
Prof. Heilmann
Dr. Hörnig
Prof. Keusgen
Dr. Kohl-Himmelseher
Dr. Steinhoff
Frau Valder
Dr. Waimer

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte:

Dr. Greve
Fr. Hönow
Dr. Norwig
Frau Dr. Urbach
PD Dr. Manns (Berichterstatter)

1. Allgemeine Beschlüsse

- 1.1 Verfahrensregelungen
Feststellung der Beschlussfähigkeit / Anträge zur Tagesordnung / Behandlung von Tischvorlagen
/ Annahme der Tagesordnung / Interessenerklärung
-

Der Vorsitzende begrüßt die Anwesenden zur 62. Beratung des Ausschusses für Pharmazeutische Biologie. Er merkt an, dass vier Ausschussmitglieder abwesend sind. Die Tagesordnung wird in der vorliegenden Fassung (26.09.2019) einstimmig angenommen. Der Vorsitzende weist darauf hin, dass die heutige Beratung ausschließlich der Diskussion der eingegangenen Kommentare zum nationalen Monographieentwurf „Eingestellter Cannabisextrakt“ (BAnz. AT 06.05.2019 B6) dient. Die

Themen betreffend die Gruppen 13A, 13B und TCM werden auf einer gesonderten Beratung am 22.11.2019 behandelt. Des Weiteren macht der Vorsitzende auf die Tischvorlage *Überarbeiter Monographieentwurf "Eingestellter Cannabisextrakt"* aufmerksam. Den stimmberechtigten Sitzungsteilnehmern wird eine Liste vorgelegt, in der eventuelle Interessenkonflikte bezüglich der Tagesordnungspunkte zu dokumentieren sind.

Tagesordnung

1. Allgemeine Beschlüsse
 - 1.1 Verfahrensregelungen
Feststellung der Beschlussfähigkeit / Anträge zur Tagesordnung / Behandlung von Tischvorlagen / Interessenerklärung / Annahme der Tagesordnung
 - 1.2 Annahme des Ergebnisprotokolls der 61. Beratung
2. Arzneibuchgremien
 - 2.1 Bericht über die 163. Und 164. Sitzung der Ph. Eur.-Kommission
3. Europäische Monographien zur nationalen Stellungnahme
4. Nationale Stellungnahmen zu veröffentlichten europäischen Monographien
5. Europäische Monographien in Bearbeitung
8. Vorschläge zu Monographien des Deutschen Arzneibuches
 - 8.1 Monographieentwurf „Eingestellter Cannabisextrakt“ BAnz. (AT 06.05.2019 B6)

Stellungnahme Gaedcke	7416.2624
Stellungnahme Shimadzu	7416.2625
Stellungnahme CSC	7416.2626
Stellungnahme QSI	7416.2627
Stellungnahme Aurora	7416.2628
Stellungnahme ABDA	7416.2629
Stellungnahme BPI	7416.2630
Stellungnahme Sax	7416.2631
Stellungnahme Geßner	7416.2632
Stellungnahme MAG	7416.2633
Zusammenfassung der Stellungnahmen	7416.2636
Überarbeitung des Systemeignungsprüfung	7416.2653
Überarbeiter Monographieentwurf "Eingestellter Cannabisextrakt"	Tischvorlage
9. Verschiedenes
 - 9.1 Beratungen
- 1.2 Annahme des Ergebnisprotokolls der 60. Beratung

Das Ergebnisprotokoll wird mit kleineren redaktionellen Änderungen einstimmig angenommen.

2. Arzneibuchgremien

- 2.1 Bericht über die 163. Und 164. Sitzung der Europäischen Arzneibuch-Kommission mündlich

Der Ausschuss nimmt die Berichte zur Kenntnis. Dazu: Pressemitteilungen des EDQM
<https://www.edqm.eu/en/news/outcome-163rd-session-european-pharmacopoeia-commission> und
<https://www.edqm.eu/en/news/outcome-164th-session-european-pharmacopoeia-commission>

3. Europäische Monographien zur nationalen Stellungnahme**4. Nationale Stellungnahmen zu veröffentlichten europäischen Monographien****5 Europäische Monographien in Bearbeitung****6. Requests for Revision****7. Vorschläge zu Monographien des Europäischen Arzneibuches****8 Vorschläge zu Monographien des Deutschen Arzneibuches**

- 8.2 Monographieentwurf „Eingestellter Cannabisextrakt“ BAnz. (AT 06.05.2019 B6)

Stellungnahme Gaedcke	7416.2624
Stellungnahme Shimadzu	7416.2625
Stellungnahme CSC	7416.2626
Stellungnahme QSI	7416.2627
Stellungnahme Aurora	7416.2628
Stellungnahme ABDA	7416.2629
Stellungnahme BPI	7416.2630
Stellungnahme Sax	7416.2631
Stellungnahme Geßner	7416.2632
Stellungnahme MAG	7416.2633
Zusammenfassung der Stellungnahmen	7416.2636
Überarbeitung des Systemeignungstests	7416.2653
Überarbeiter Monographieentwurf "Eingestellter Cannabisextrakt"	Tischvorlage

Der Vorsitzende schlägt vor die zum Monographieentwurf „Eingestellter Cannabisextrakt“ – (BAnz. AT 06.05.2019 B6) eingegangenen Kommentare/Stellungnahmen entsprechend den einzelnen Monographiepunkten, beginnend mit den Punkten „Titel und Definition“, zu diskutieren und zu werten.

Hinsichtlich des Titels empfiehlt der Ausschuss den Namen „Eingestellter Cannabisextrakt“ beizubehalten.

Nach Empfehlung des Ausschusses wurde in der Definition eine kleinere redaktionelle Änderung vorgenommen.

Der Empfehlung des Ausschusses, den Gehalt von THC mit mindestens 1 % und höchstens 70 % zu spezifizieren, konnte im Nachgang seitens des BfArM nicht entsprochen werden, da mit der im BAnz angehörten Gehaltsspanne von mindestens 1 % und höchstens 25 % alle für den Patienten im Markt befindlichen Produkte abgedeckt sind. Auf eine Gehaltsbeschränkung für Cannabidiol wurde auf Empfehlung des Ausschusses verzichtet.

Die Definition hat nun folgenden Wortlaut:

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 % und höchstens 25 % (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

Beim Punkt Herstellung einigte man sich auf die folgende Formulierung:

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.

Folgende Fußnote wurde ergänzt:

**Zusätzlich gelten die Anforderungen der Allgemeinen Monographie „Extrakte aus pflanzlichen Drogen“ der Ph. Eur..*

Bei den Eigenschaften wurde der Begriff „grünlich“ ergänzt. Er lautet nun:

Eigenschaften

Aussehen: grünliche oder gelbe bis braune Flüssigkeit.

Bei der Identitätsprüfung wurde die Methode der Hochleistungsdünnschichtchromatographie (2.8.25) durch die Dünnschichtchromatographie (2.2.27) ersetzt.

Die Prüfung auf Identität hat nun folgenden Wortlaut:

Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (2.2.27).

Untersuchungslösung: (0,5 mg/ml des Hauptcannabinoids THC oder CBD) Die Einwaage der Zubereitung ist unter Berücksichtigung des angegebenen Hauptcannabinoids anzupassen. Die entsprechende Einwaage wird mit einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. 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: 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 F₂₅₄ R (2 bis 10 μ m).

Auftragen: 5 μ l; bandförmig 8 mm

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

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

Eingestellter Cannabis-Extrakt

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

* Die Intensität ist je nach Produkttyp unterschiedlich

Bei der Prüfung auf Reinheit wurde der Grenzwert für Cannabinol von höchstens 1% auf höchstens 2,5 % heraufgesetzt und die fehlerhafte Berechnungsformel korrigiert. Des Weiteren wurde die Prüfung auf Lösungsmittel – Rückstände aufgenommen:

Nach der Empfehlung des Ausschusses lautet der Punkt Prüfung auf Reinheit nun wie folgt:

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 von Cannabinol im Chromatogramm der Untersuchungslösung.

e_r = Einwaage von Cannabinol RN in Milligramm.

G_r = Gehalt an Cannabinol in Prozent.

F_r = Peakfläche von Cannabinol im Chromatogramm der Referenzlösung III.

e_u = Einwaage der Zubereitung 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.

Betreffend die Gehaltsbestimmung empfiehlt der Ausschuss den Begriff „Kalibrierlösung“ durch „Referenzlösung“ zu ersetzen und bei der Auswertung die fehlerhafte Berechnungsformel zu korrigieren. Der Wortlaut der Gehaltsbestimmung lautet nun folgendermaßen.

Gehaltsbestimmung

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: (0,2 mg/ml des Hauptcannabinoids THC oder CBD) Die Einwaage der Zubereitung 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). 1 ml Referenzlösung III werden mit Methanol R zu 10 ml ergänzt. Die Referenzlösung III hat eine Konzentration von 0,002 mg · ml⁻¹.

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 mm, Ø = 3,0 mm

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

Säule

- Größe: l = 0,15 m, Ø = 3,0 mm

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

- Temperatur: 40 °C

Elution

Mobile Phase A: wässrige 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	Äquilibration

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 (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 dem der Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und dem Cannabidiol entsprechenden Peaks 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} = Gehalt an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol der Referenzlösung I in Prozent.

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

e_u = Einwaage der Zubereitung 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} = Gehalt an Cannabidiol der Referenzlösung II in Prozent.

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

e_u = Einwaage Zubereitung in Milligramm.

Der Ausschuss hat bezüglich der Lagerung und Beschriftung empfohlen die Formulierung wie folgt zu ändern bzw. bei der Beschriftung den Zusatz „*Falls erforderlich ist der Gehalt des Lösungsmittel Ethanol zu deklarieren*“ zu ergänzen. Die entsprechenden Texte haben nun folgende Formulierung.

Lagerung

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

Beschriftung

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

Falls erforderlich ist der Gehalt des Lösungsmittels Ethanol zu deklarieren.

9. Verschiedenes

9.4 Beratungen

22.11.2019

Der Vorsitzende bedankt sich bei den Anwesenden für die Mitarbeit und schließt die Sitzung um 13:45 Uhr.

Anmerkung des Berichterstatters:

Die analog den Empfehlungen dieses Fachausschusses überarbeitete Monographie „*Eingestellter Cannabis-Extrakt*“ wurde von der Deutschen Arzneibuch-Kommission auf Ihrer 25. Sitzung, am 11.10.2019, mit einer Enthaltung angenommen (siehe Anlage).