



Praxishilfe zur Beurteilung des Analysenzertifikats von Cannabisblüten

Werden Cannabisblüten in der Apotheke abgegeben, müssen diese als Ausgangsstoffe geprüft werden. Dazu zählt neben den praktischen Prüfungen im Labor auch die Beurteilung des mitgelieferten Analysenzertifikats des Herstellers.

Welche Arzneibuchmonographie gilt?

Derzeit sind die Cannabisblüten in einer deutschen Fassung im Deutschen Arzneibuch in der Monographie „Cannabisblüten“ monographiert. Die Aufnahme in das Europäische Arzneibuch ist im Supplement 11.5. des Ph. Eur. erfolgt. Bisher liegt noch keine deutsche Übersetzung vor. In Tabelle 1 sind die Prüfpunkte der neuen Monographie „Cannabis Flower“ zusammengefasst.

Tabelle 1: Ph. Eur.-Monographie „Cannabis Flower“

Prüfpunkt	Spezifikation
1.) Identität	
A. Makroskopische Beschreibung	Beschreibung der Blütenstände und Tragblätter
B. Mikroskopische Prüfung (Ph. Eur. 2.8.23) der pulverisierten Droge mit Chloralhydrat-Lösung R	Verschiedene Merkmale sichtbar
C. Dünnschichtchromatographie (DC)	Je nach Typ der Cannabisblüte ist Cannabidiol (CBD), Cannabidiol-säure, Δ^9 -Tetra-hydrocannabinol (THC) und Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure
2.) Reinheit	
Cannabinol (CBN): Flüssigchromatographie (LC nach Ph. Eur. 2.2.29)	Maximal 1,0 %
Fremde Bestandteile (Ph. Eur. 2.8.2.)	Maximal 2 %
Trocknungsverlust (Ph. Eur. 2.2.32.)	Maximal 12,0 %
Arsen (Ph. Eur. 2.4.27)	Maximal 0,2 ppm (als Arzneimittel)
Cadmium (Ph. Eur. 2.4.27)	Maximal 0,3 ppm (als Arzneimittel)
Blei (Ph. Eur. 2.4.27)	Maximal 0,5 ppm (als Arzneimittel)
Quecksilber (Ph. Eur. 2.4.27)	Maximal 0,1 ppm (als Arzneimittel)
3.) Gehalt	
Flüssigchromatographie (LC nach Ph. Eur. 2.2.29)	Gehalt an THC und CBD

Ergänzt werden die geforderten Prüfpunkte durch die Anforderungen der Ph. Eur.-Monographie „Pflanzliche Drogen“. Daraus ergibt sich die Erfordernis, die mikrobielle Reinheit sowie Pestizid-Rückstände zu prüfen. Die Prüfung von Aflatoxin B zum Ausschluss eines Befalls mit Schimmelpilzen ist in der Praxis ebenfalls Bestandteil der Analysenzertifikate. In der Monographie des Amerikanischen Arzneibuch (USP) für Cannabis sind die Aflatoxine unter den geforderten Prüfpunkten zu finden, im Ph. Eur. ist es eine mögliche Prüfung für pflanzliche Drogen.

Tabelle 2: Weitere Prüfpunkte des Ph. Eur. für pflanzliche Drogen

Prüfpunkt	Spezifikation
Mikrobielle Verunreinigung	Siehe Tabelle 3
Pestizid-Rückstände (Ph. Eur. 2.8.13)	Grenzwerte nach Ph. Eur. 2.8.13 bzw. nicht nachweisbar
Aflatoxin B (Ph. Eur. 2.8.18)	Aflatoxin B1: maximal 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Droge, Gesamt: maximal 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Droge



Mikrobiologische Qualität von Cannabisblüten

Die mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln ist in der Ph. Eur.-Monographie 5.1.8 geregelt. Je nach Anwendung gelten unterschiedliche Grenzwerte. Unter die Kategorie A fallen Drogen, aus denen ein Aufguss mit siedendem Wasser, also ein Tee, hergestellt wird. Diese haben die höchsten tolerierten Akzeptanzkriterien. Unter B fallen Extrakte oder Drogen, die durch eine Vorbehandlung in ihrer Keimzahl reduziert wurden und daher die strengsten Grenzwerte einhalten. Die Kategorie C bewegt sich zwischen Kategorie A und B und erfasst Drogen, bei denen eine Vorbehandlung nicht ausreichend zur Reduktion der Keimzahl beigetragen hat. Tabelle 3 fasst die verschiedenen mikrobiologischen Grenzwerte für pflanzliche Drogen zusammen.

Tabelle 3: Mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln, angegeben in Koloniebildenden Einheiten (KBE)

Parameter	Ph. Eur. 5.1.8 A Akzeptanzkriterien am größten (zur Herstellung eines Tees)	Ph. Eur. 5.1.8. B Akzeptanzkriterien am geringsten (durch Vor- behandlung)	Ph. Eur. 5.1.8 C Mittlere Akzeptanz- kriterien	Ph. Eur. 5.1.4 Pharmazeutische Zubereitungen zur Inhalation	USP <1568> Cannabisblüten zur Inhalation bei Immunsuppression
TAMC Gesamtzahl aerober Mikro- organismen	$\leq 10^7$ KBE/g $\triangleq 50\,000\,000$ KBE/g	$\leq 10^4$ KBE/g $\triangleq 50\,000$ KBE/g	$\leq 10^5$ KBE/g $\triangleq 500\,000$ KBE/g	$\leq 10^2$ KBE/g $\triangleq 200$ KBE/g	$\leq 10^2$ KBE/g $\triangleq 200$ KBE/g
TYMC Gesamtzahl an Hefen und Schimmelpilzen	$\leq 10^5$ KBE/g $\triangleq 500\,000$ KBE/g	$\leq 10^2$ KBE/g $\triangleq 500$ KBE/g	$\leq 10^4$ KBE/g $\triangleq 50\,000$ KBE/g	$\leq 10^1$ KBE/g $\triangleq 20$ KBE/g	$\leq 10^1$ KBE/g $\triangleq 20$ KBE/g
Spezifizierte Mikroorganismen					
Gallensalze tol. Bakterien		10^2 KBE/g	10^4 KBE/g	Abwesenheit (in 1 g oder 1 ml)	Abwesenheit (in 1 g oder 1 ml)
<i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>)	10^3 KBE/g	Abwesenheit (in 1 g oder 1 ml)	Abwesenheit (in 1 g oder 1 ml)	-	-
Salmonellen	Abwesenheit (in 25 g)	Abwesenheit (in 25 g oder 25 ml)	Abwesenheit (in 25 g oder 25 ml)	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	Abwesenheit (in 1 g oder 1 ml)	Abwesenheit (in 1 g oder 1 ml)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	Abwesenheit (in 1 g oder 1 ml)	Abwesenheit (in 1 g oder 1 ml)

Das Amerikanische Arzneibuch (USP) unterscheidet in allgemeine Vorgaben der mikrobiologischen Qualität von Cannabisblüten, diese entsprechen der Kategorie C des Ph. Eur., wobei die Gallensalze tolerierenden Bakterien limitiert auf 10^3 statt 10^4 KBE/g (Koloniebildende Einheiten/g) sind. Die USP führt allerdings Cannabisblüten, die zur Inhalation bestimmt sind und bei immunsuppressiven Patienten*innen eingesetzt werden, gesondert auf. Diese haben die gleichen Akzeptanzkriterien wie alle pharmazeutischen Zubereitungen zur Inhalation, zu denen ansonsten Inhalationslösungen oder Pulver zur Inhalation zählen. Zudem wird die Abwesenheit von *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* gefordert.

Praxishilfe zur Beurteilung des Analysenzertifikats von Cannabisblüten

Grundsätzlich können Cannabisblüten als Teezubereitung oder zur Inhalation nach Verdampfung von Ärzten*innen verordnet werden. Ein Rauchen der Cannabisblüten mit Tabak ist seitens der Apotheke allerdings aufgrund des möglichen Entstehens schädlicher Verbrennungsprodukte nicht zu empfehlen.

Da die europäische Monographie des Ph. Eur. keine explizierten Grenzwerte für Cannabisblüten enthält, gibt es keine klaren Vorgaben, in welche Arzneibuchkategorien Cannabisblüten eingeordnet werden können. In der Praxis wird es auch von den Herstellern nicht einheitlich gehandhabt. Einige prüfen gemäß der Kategorie C, andere gemäß den Anforderungen für Inhalativa.

Bei der Verdampfung mit elektrischen Verdampfergeräten werden die Blüten einer Temperatur von 210 °C ausgesetzt. Studien zeigen, dass bei 190 °C keine signifikante Keimreduktion mit einer kurzen Verdampfung einhergeht, weshalb die Cannabisblüten daher bereits vorher eine ausreichend hohe mikrobiologische Qualität aufweisen sollten. Außerdem können Pilzsporen im Aerosol enthalten sein, die ein Risiko für immunsuppressive Patienten*innen darstellen. Insbesondere Sporen von Aspergillus-Arten können gefährlich werden. Ein Schimmelbefall im Inneren der Blütenstände wird zudem möglicherweise bei der Prüfung in der Apotheke nicht ausreichend erkannt, sondern erst durch den Patienten. Daher ist ein möglichst kleiner Gehalt an TYMC zu empfehlen.

Vor diesem Hintergrund sollte in der Apotheke darauf geachtet werden, dass die bezogenen Cannabisblüten mindestens die Kategorie B (Ph. Eur. 5.1.8) erfüllen. Da eine Sekundärverkeimung bei Lagerung von Cannabisblüten nach Anbruch in der Apotheke sowie beim Patienten nicht ausgeschlossen werden kann, sind unter Berücksichtigung der Haltbarkeit Cannabisblüten mit einer möglichst geringen Keimzahl zu bevorzugen. Die Angabe der numerischen Prüfergebnisse auf dem Analysenzertifikat ist der lediglichen Auflistung von Prüfergebnissen in Form von „entspricht“ zu bevorzugen.

Zudem erhöht eine GMP-konforme Herstellung und Lieferkette die Qualität der Cannabisblüten durch eine standardisierte Trocknung und Lagerung. Es empfiehlt sich, bei der Bestellung in der Apotheke darauf zu achten, dass der Hersteller GMP-zertifiziert ist.

Fazit

Die Apotheke trägt die Verantwortung für die Qualität der abgegebenen Cannabisblüten. Insbesondere im Falle einer inhalativen Verabreichung stellt die mikrobiologische Reinheit einen besonders kritischen Parameter dar. Daher ist es wichtig, die Prüfergebnisse auf dem Analysenzertifikat im Zusammenhang mit der angegebenen Haltbarkeit zu beurteilen. Ergebnisse nahe der Akzeptanzkriterien sind bei einer kurzen Haltbarkeit als kritisch einzustufen.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Prüfpunkte findet sich in der Checkliste für die Beurteilung des Analysenzertifikats von Cannabisblüten in der Apotheke.

Praxistipp:

Abgabe von Cannabisblüten in der Apotheke:

→ Analysenzertifikat prüfen:

- Mikrobiologische Qualität: mindestens Kategorie B Ph. Eur. 5.1.8
- Aflatoxine
- Pestizid-Rückstände

→ GMP-Zertifizierung des Herstellers?



Quellen

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC)/Neues Rezeptur Formularium, NRF 22.12. Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung, DAC 2023/1

Veit, M., Qualitätssicherung: Welche Gefahr in schimmlichen Blüten steckt, Deutsche Apotheker Zeitung 17 (2023), S. 42

Sopovski DS, Han J, Stevens-Riley M, Wang Q et al., Investigation of microorganisms in cannabis after heating in a commercial vaporizer, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology (2023)