

Psychopharmaka, Neurologika	
22.	10.

Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL (NRF 22.10.)

Wirkstoff	1 mL enthält 50 mg oder 100 mg Cannabidiol
Sonstiger Bestandteil	Mittelkettige Triglyceride
Darreichungsform	Tropfen zum Einnehmen, Lösung; Lösung zum Einnehmen

Anwendung

Unter anderem beim Dravet-Syndrom und beim Lennox-Gastaut-Syndrom, bei Multipler Sklerose und anderen Anwendungsgebieten bei individuell zu stellender Indikation.

Herstellung

Hinweis:

Bei Cannabidiol kann aufgrund der Arzneibuchspezifikation eine Einwaagekorrektur erforderlich sein, s. Allgemeine Hinweise **I.2.1.1.** und DAC/NRF-Tools.

Bestandteile

100 mL (94,9 g bzw. 95,3 g) Zubereitung enthalten:

	50 mg/mL		100 mg/mL
Cannabidiol (s. Bezugsquellennachweis III.2.)	5,0 g	...	10,0 g
Mittelkettige Triglyceride	zu 94,9 g	...	zu 95,3 g

Packmittel

S. Bezugsquellennachweis **III.3.** und Hinweise im Abschnitt „Herstellungstechnik und Abfüllung“.

- Braunglasflasche GL 18 mit
 - Kolbenpipette mit Konusspitze (zweiteilig)
 - Steckensatz
 - kindergesicherter Schraubkappe
- Braunglasflasche GL 18 mit
 - Dosierpumpe 0,033 mL/Hub

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

- ggf. Schutzbehälter zur Kindersicherung, z.B. Vierkantflasche GL60 oder GL 80 aus Polyethylen mit kindergesichertem Druck-Dreh-Verschluss

Zubereitung

In einem mit Glasstab tarierten Becherglas wird Cannabidiol unter schwachem Erwärmen (für 50 mg/mL) bzw. unter Erwärmen (für 100 mg/mL) in Mittelkettigen Triglyceriden gelöst.

Inprozessprüfung: Eine ggf. für das Cannabidiol verwendete Wägeunterlage wird rückgewogen. Der angezeigte Wert darf nicht höher sein als 1,0% der Wirkstoffmasse. Die Flüssigkeit muss klar und darf schwach gelb- bis rotbraun aussehen, ungelöste Rückstände dürfen nicht zu erkennen sein.

Abfüllung

Die Lösung wird unverzüglich nach der Zubereitung abgefüllt.

Kennzeichnung

Auf dem Behältnis werden mindestens die Kennzeichnung gemäß Apothekenbetriebsordnung sowie Bezeichnung und Ziffer der NRF-Vorschrift angebracht. Folgende Angaben sind einzubeziehen:

- „1 mL enthält ... Cannabidiol“ (50 mg bzw. 100 mg),
- ggf. bei Verwendung bestimmter Steckensatz-Verschluss-Kombination für die Kolbenpipette: „Verschlossene Flasche möglichst nicht schütteln oder stark kippen“,
- nur bei Volumendosierung mit voreingestellter Dosierpumpe: „1 Hub zu 0,033 mL enthält ... mg Cannabidiol“ (1,65 mg bzw. 3,3 mg),
- individuelle Gebrauchsanweisung, z.B.: „...-mal täglich ...mL vor den Mahlzeiten einnehmen“,
- „Verwendbar bis ...“ (Enddatum der Aufbrauchsfrist, s. Abschnitt „Haltbarkeit“).

Haltbarkeit

Aufbrauchsfrist: Glasflasche: 6 Monate.

Laufzeit: Glasflasche: 1 Jahr.

Freigabeprüfung

Die Freigabeprüfung ist unter Berücksichtigung des Kapitels **I.2.10.** auszuführen.

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ auf Seite B der Ph. Eur.

Sensorische Prüfung

Aussehen ohne Öffnung des Behältnisses: klar, hell, dickflüssig.

Information und Beratung

Wirkung und Indikation

Cannabidiol ist das wichtigste der natürlichen Cannabinoide des Indischen Hanfs ohne berauschende Wirkung. Cannabidiol bindet an die zentralen Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2, hat jedoch nur sehr geringe Rezeptoraffinität und fungiert als indirekter Antagonist für Rezeptoragonisten. Für Cannabidiol sind zahlreiche therapeutische Effekte beschrieben, u. a. bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD). Seine antioxidative Wirkung sowie antiinflammatorische, antikonvulsive, antiemetische, anxiolytische, hypnotische oder antipsychotische Effekte geben möglicherweise eine rationale Perspektive zur Behandlung bestimmter Nervenentzündungen, Epilepsie, Schwindel, Erbrechen, Angstzustände und Schizophrenie sowie im Zusammenhang mit neurodegenerativen oder Krebs-Erkrankungen. Diese bedürfen einer ärztlichen (Differential-)Diagnose und individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung (1, 2, 3, 4).

Anwendung und Dosierung

Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL muss individuell und indikationsbezogen dosiert werden. Die Cannabidiol-Tagesdosen können vom unteren zweistelligen bis in den mittleren dreistelligen Milligrammbereich gehen.

Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL soll zur Einnahme nicht mit Wasser verdünnt werden. Eine erhebliche Menge Zubereitung und Wirkstoff könnten als Ölfilm im Glas zurückbleiben. Bei Bedarf kann Wasser nachgetrunken werden.

Wird eine Kolbenpipette verwendet, wird diese nach dem Gebrauch außen an der Spitze abgewischt und jeweils bis zur nächsten Anwendung verschlossen aufbewahrt, z. B. mit einem Verschlusskonus.

Unerwünschte Wirkungen und Anwendungsbeschränkungen

Nebenwirkungen und andere Risiken durch Cannabidiol selbst sind derzeit nicht systematisch untersucht. Diese könnten auch unabhängig von Effekten an CB1-/CB2-Rezeptoren sowie durch Wechselwirkung mit anderen Stoffen auftreten. Derzeit wird bei üblicher Dosierung von guter Verträglichkeit des nicht psychoaktiven Cannabidiol ausgegangen.

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

DAC/NRF 2017/2

Pharmazeutische Erläuterungen

Chemische, physikalische und galenische Eigenschaften

Cannabidiol ist 2-[(1R,6R)-6-isopropenyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol. Das weiße, praktisch geruchlose Pulver schmilzt bei etwa 65–69 °C und hat etwa die Dichte 1,02 bis 1,04 g/cm³ (5). Cannabidiol hat als phenolische Verbindung nur eine geringe Azidität (pK_a etwa 10) und liegt als sehr lipophile Neutralverbindung (logarithmische Octanol/Wasser-Verteilungskonstante etwa 7) vor. Cannabidiol ist deshalb in Wasser praktisch unlöslich und in Ethanol und fetten Ölen gut löslich. Grundlage der Öligen Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL sind Mittelkettige Triglyceride, ein fettes Öl auf der Basis mittelkettiger Fettsäuren, je nach Substanz-Typ hauptsächlich Capryl- und Caprinsäure etwa im Verhältnis 60/40 oder 70/30. Mittelkettige Triglyceride werden von den Mukoszellen des Darmes auch bei völligem Fehlen der Pankreaslipase und bei Ausbleiben der Gallenfunktion als ganzes Molekül resorbiert (7). Sie werden wie andere Triglyceride verstoffwechselt und sind auch als Lebensmittelbestandteile zulässig. Die galenischen Eigenschaften der Mittelkettigen Triglyceride, insbesondere die Viskosität um $\eta \cong 30 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ und die Dichte um $\rho \cong 0,945 \text{ g/mL}$, bestimmen wesentlich die Beschaffenheit der Öligen Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL. Deren Dichte ist konzentrationsabhängig etwa 0,949 g/mL bzw. 0,953 g/mL.

Herstellungstechnik und Abfüllung

Die Lösung zum Einnehmen wird nach Volumen dosiert und ist deshalb so herzustellen, dass der Wirkstoff volumenbezogen enthalten ist, vgl. Allgemeine Hinweise **I.11**. In Kenntnis der Dichten für die beiden Konzentrationsstufen werden die öligen Cannabidiol-Lösungen massebezogen hergestellt. Für Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL braucht nur schwach erwärmt zu werden (bis 40 °C), für Ölige Cannabidiol-Lösung 100 mg/mL muss erwärmt werden (etwa 70 °C), vgl. Allgemeine Vorschriften **I.1**.

Kolbenpipetten gewährleisten in Kombination mit dem Steckensatz die einfache, sichere, meist robuste und genaue Entnahme aus der umgedreht gehaltenen Flasche. Sie stehen in unterschiedlichen Größen und Ausführungen (Graduierung, mit und ohne Konusspitze) zur Verfügung, s. Bezugsquellennachweis **III.3**. Die genaue Abstimmung von Kolbenpipette, Flaschenmündung und Verschlusskonen aufeinander ist wichtig. Aus den Allgemeinen Hinweisen **I.11.3.1**. zur Verwendung bei öligem Inhalt ergibt sich u. a. der Kennzeichnungshinweis, die Flasche nicht unnötig zu schütteln. Die Dosierpumpe 0,033 mL/Hub ist nur für kleine Cannabidiol-Dosen geeignet. Da die Ausrüstung mit Kindersicherung dabei nicht am Behältnis selbst möglich ist, kann bei Bedarf eine ausreichend große Vierkantflasche mit ausreichend großer Gewindemündung als kindergesicherte Umverpackung beigelegt werden, s. Bezugsquellennachweis **III.3**.

Beachten Sie den Hinweis auf „Allgemeine Monographien“ auf Seite B der Ph. Eur.

Konservierung

Als wasserfreie Zubereitung ist Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL mikrobiell nicht anfällig.

Stabilität

Cannabidiol ist wenig oxidationsempfindlich. Wegen hoher Lichtempfindlichkeit verdünnter Lösungen (6) könnte Lichtschutz wichtig sein. Die chemische Stabilität ist gut, es ist unklar, welches Qualitätsmerkmal haltbarkeitsbestimmend ist.

Historie

Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL wurde mit der Ergänzung 2015/2 zeitgleich mit Publikation der DAC-Monographie „Cannabidiol“ als NRF-Vorschrift aufgenommen. Zur Ergänzung 2016/2 wurden Zusatzinformationen zu Verwendung der Kolbenpipette und zur Stabilität gegeben. Mit der Ergänzung 2017/2 wurde die Konzentrationsstufe 100 mg/mL ergänzt.

Literatur

1. Chagas, M. H. N., et al., Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series, *J. Clin. Pharm. Ther.* 39 (2014) 564–566.
2. Massi, P., Solinas, M., Cinquina, V., Parolaro, D., Cannabidiol as potential anticancer drug, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75 (2012) 303–312.
3. Fernandez-Ruiz, J., Sagredo, O., Pazos, M. R., Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75 (2012) 323–333.
4. Robson, P. J., Guy, G. W., Di Marzo, V., Cannabinoids and schizophrenia: therapeutic prospects, *Curr. Pharm. Des.* 20 (2014) 2194–2204.
5. N. N., Monographie: Cannabidiol. In: O'Neil, M. J., et al. (Hrsg.), *The Merck Index, 15th Edition*, Merck Co., Whitehouse Station 2013, S. 1749.
6. Fairbairn, J. W., et al., The stability of cannabis and its preparations on storage, *J. Pharm. Pharmacol.* 28 (1976) 1–7.
7. Nürnberg, E., Neubeck, M., Monographie: Triglyceride, Mittelkettige. In: Bracher, F., et al. (Hrsg.), *Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und Deutschen Arzneibuch, 23. Lieferung 2006*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart/Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn.

Die „Allgemeinen Vorschriften“ zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte.

DAC/NRF 2017/2

