

Dronabinol-Rezepturen

In diesem Dokument wird die Herstellung von Dronabinol-Rezepturen nach NRF schrittweise erklärt.

Inhalt

- 01 Übersicht
- 02 Plausibilitätsprüfung
- 03 Identifikationsprüfung
- 04 Rezepturherstellung
- 05 FAQs

01. Übersicht

1. Erklärung zur Plausibilitätsprüfung

Mit dem Erhalt eines BtM-Rezepts und vor Beginn der Rezepturherstellung füllen Sie die Plausibilitätserklärung aus. Diese bezieht sich jeweils auf die Verordnung einer bestimmten Rezeptur und stellt sicher, dass die verordnete Rezeptur aus pharmakologischer und galenischer Sicht plausibel ist. Dazu können Sie direkt die Vorlage nutzen die Ihnen hier zur Verfügung steht.

2. Erklärung zur Identifikation von Substanzen

Vor der Herstellung des Rezepturarzneimittels wird die Substanz durch einen Identifikationstest geprüft. Die Vorlage die Ihnen hier zur Verfügung steht kann für jede Art von Identifikationstest genutzt werden. Eine Übersicht der verschiedenen Identifikationstests finden Sie unter "Rezepturherstellung" im Fachbereich auf www.apocan.de

3. Rezepturherstellung von Dronabinol

Neben den einzelnen Herstellungsschritten stehen Ihnen auch Tipps zur Herstellung und Abgabe zur Verfügung. Ferner erhalten Sie auch eine Übersicht aller Vorgaben zur Kennzeichnung und Abgabe an den Patienten.

4. FAQs

Am Ende erhalten Sie eine Sammlung and häufigen Fragen und Antworten unter anderem zum Herstellungsprozess und Haltbarkeit von Dronabinol-Rezepturen.

02. Plausibilitätsprüfung - Dronabinol

Der NRF Rezepturen gemäß §7, 1b ApBetrO

- Dronabinol-Kapseln 2,5 mg / 5 mg / 10 mg (NRF 22.7.)
- Ölige Dronabinoltropfen 25 mg/ml (NRF 22.8.)

Da es sich um standardisierte NRF Rezepturvorschriften handelt, kann auf eine erweiterte Plausibilitätsprüfung verzichtet werden.

- ☐ Einwaagekorrektur: Dronabinol bedarf einer Einwaagekorrektur der verordneten Menge (empfohlen erst ab einem Faktor >1,02)

Rezeptur: _____

- ☐ Rücksprache mit dem Arzt erforderlich:

Parameter	Kontrollfeld	Maßnahmen
Ist die Verordnung lesbar bzw. sind die Angaben nachvollziehbar?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Sind die Rezepturbestandteile vollständig aufgeführt bzw. gibt es einen Verweis auf eine NRF Vorschrift?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Sind die Rezepturbestandteile vollständig aufgeführt bzw. gibt es einen Verweis auf eine NRF Vorschrift?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Sind die Konzentration bzw. die Dosierung eindeutig und den Durchschnittswerten entsprechend? (Ca. 5-40 mg pro Tag, ggf. auch höher)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Handelt es sich bei der Verschreibung um eine Ausnahmeverordnung, welche mit einem „A“ gekennzeichnet wurde? (Über 500 mg Dronabinol innerhalb von 30 Tagen)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Ist die Darreichungsform bzw. die Gebrauchsanweisung für Dronabinol plausibel?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	

03. Prüfprotokoll - Dronabinol

Wareneingangsdatum: _____

Chargenbezeichnung: _____

Prüfdatum: _____

Verantwortliche Person: _____

Im Folgenden werden Punkte genannt, die es zu Erfüllen gilt. Bei Verwendung eines validierten Schnelltests, kann (in Absprache mit dem entsprechenden Regierungspräsidium) auf die dünnenschichtchromatographische Prüfung verzichtet werden.

Parameter	Akzeptanzkriterium	Ergebnis
Zustand des Siegels der Umverpackung	unversehrt	
Aussehen der gelieferten Substanz	Aus DAC Monographie D-100: „fast farblose bis hellgelbe, an der Oberfläche bisweilen blass violette, ölige Flüssigkeit oder harzartige Masse.“	
Ergebnis des Schnelltests auf Identität von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Dronabinol) nach entsprechender Anleitung, bzw. Ergebnis der durchgeführten Dünnschichtchromatographie	Positives Testergebnis	
Prüfzertifikat	Ergebnisse des Zertifikats weisen die Substanz als Dronabinol mit aus dem DAC erfüllten Kriterien aus	
Angaben der Primärverpackung (Bezeichnung, Verfall, Charge)	Übereinstimmung mit Angaben auf Prüfzertifikat	

Kommentare: _____

Freigabe durch verantwortliche Person (Ort, Datum, Unterschrift):

04. Rezepturherstellung - Dronabinol

Verpackung und Inhalt

Das Dronabinol in DAC Qualität von APOCAN ist in drei verschiedenen Packungsgrößen verfügbar.

250 mg, 500 mg und 1000 mg.

Die versiegelte Verpackung beinhaltet eine erhitzbare Borosilikatglasspritze mit der entsprechenden Wirkstoffmenge und das Analysenzertifikat der Charge. Zusätzlich haben Sie Zugriff auf weitere Informationsdokumente wie Sicherheitsdatenblätter, Produktblätter sowie Aussagen zur Haltbarkeit und Lagerung im Fachbereich unter www.apocan.de



Herstellung

Ölige Dronabinol-Tropfen (NRF 22.8.)

Die Herstellung von Dronabinol-Tropfen erfolgt nach den entsprechenden Vorschriften des Deutschen Arzneimittelcodex (DAC) bzw. dem Neuen Rezepturformularium (NRF). Die standardisierte Herstellenweisung NRF 22.8. wird für die Anfertigung von Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml zu Grunde gelegt.

Beispiel: Herstellung von 10 ml öligen Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml

Vorbereitung: Benötigte Materialien

- Dronabinol Substanz DAC
- Heißluftföhn (wenn nicht anders möglich auch Trockenschrank)
- Palmitoylascorbinsäurehaltige, mittelkettige Triglyceride
- Becherglas
- Magnetrührer mit Heizfunktion und Rührkern
- Analysenwaage, vierstellig
- Feinwaage, zweistellig
- Abgabefäß (Kindersicher!)

Durchführung



i. Dronabinol mittels Heißluftföhn (alternativ ist die Erwärmung im Trockenschrank möglich) vorsichtig und mit ausreichend Abstand erwärmen. Die Temperatur sollte bei etwa 70 °C liegen.



ii. Einwaage Dronabinol auf Analysenwaage in mit Rührkern tariertem Becherglas: 0,2500 g



iii. Zugabe der palmitoylascorbinsäurehaltigen, mittelkettigen Triglyceride auf zweistelliger Waage: 9,22g

iv. Masse Ansatz gesamt: 9,47g



v. Auf dem Magnetrührer bei ca. 70 °C lösen



vi. Nach Homogenisierung mittels Magnetrührer Abfüllen der Lösung in Braunglasflasche.

Tipps zur Herstellung

Während des Erwärmens dehnt sich das Dronabinol aus und kann somit aus der Spritze austreten (da der Drehverschluss vor dem Erwärmen von der Spitze genommen wird). Daher bietet es sich an, mit einer Hand den Kolben leicht herauszuziehen, damit kein verflüssigtes Dronabinol aus der Spitze austreten kann. Dabei sollte der Kolben nicht zu weit herausgezogen werden, um Lufteintritt in die Spritze zu vermeiden.

Um die Einwaage des Dronabinols zu erleichtern, kann ein zuvor tariertes Glas- oder Metallstab verwendet werden. So kann das austretende Dronabinol auf das Ende des Stabes aufgebracht und in das Gefäß gegeben werden

- Auch das Aufbringen auf den zuvor tarierten Rührkern ist möglich

Kennzeichnungsübersicht

Rezepturarzneimittel müssen auf den Behältnissen und, soweit verwendet, den äußeren Umhüllungen, mindestens folgende Angaben aufweisen:

Kennzeichnung nach § 14 ApBetrO vom 21.04.2021	Beispiel-Angaben für 10 ml einer 25 mg/ml Dronabinol-Lösung
1. Name und Anschrift der abgebenden Apotheke und, soweit unterschiedlich, des Herstellers	Tragen Sie hier die entsprechenden Informationen zu Ihrer Apotheke ein
2. Inhalt nach Gewicht, Nennvolumen oder Stückzahl	Inhalt: 10 ml
3. Art der Anwendung	Ölige Lösung zum Einnehmen
4. Gebrauchsanweisung, sofern das Arzneimittel nicht unmittelbar an die verschreibende Person abgegeben wird	Wird dem Patienten vom Arzt in schriftlicher Form mitgegeben und/oder auf dem Rezept vermerkt. Die Angaben werden auf dem Abgabegefäß übernommen. Z.B.: 2-mal täglich vor den Mahlzeiten 0,2 ml einnehmen
5. Wirkstoffe nach Art und Menge und sonstige Bestandteile nach der Art	1 ml entspricht 25 mg Dronabinol • Dronabinol: 0,2500 g • Palmitoylascorbinsäure: 0,0046 g • Mittelkettige Triglyceride: 9,1740 g (Nach NRF 22.8.)
6. Herstellungsdatum	Hergestellt am: TT.MM.JJJJ
7. Verwendbarkeitsfrist mit dem Hinweis „verwendbar bis“ oder mit der Abkürzung „verw. bis“ unter Angabe von Tag, Monat und Jahr und, soweit erforderlich, Angabe der Haltbarkeit nach dem Öffnen des Behältnisses oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung	Verwendbar bis: TT.MM.JJJJ Aufbrauchfrist: 6 Monate (gemäß NRF 22.8.)
8. Soweit erforderlich, Hinweise auf besondere Vorsichtsmaßnahmen, für die Aufbewahrung oder für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden	Kann kühl gelagert werden, sollte aber vor Einnahme auf Raumtemperatur gebracht werden. Für Kinder unzugänglich lagern.
9. Soweit das Rezepturarzneimittel auf Grund einer Verschreibung zur Anwendung bei Menschen hergestellt wurde, Name des Patienten	Namen des Patienten eintragen

Die Angaben müssen in gut lesbarer Schrift und auf dauerhafte Weise angebracht und mit Ausnahme der Nummer 5 in deutscher Sprache verfasst sein. Die Angaben nach Nummer 8 können auch in einem Begleitdokument gemacht werden.

Dronabinol-Kapseln nach NRF 22.7.

Die Herstellung von Dronabinol-Tropfen erfolgt nach den entsprechenden Vorschriften des Deutschen Arzneimittelcodex (DAC) bzw. dem Neuen Rezepturformularium (NRF). Die standardisierte Herstellenweisung NRF 22.8. wird für die Anfertigung von Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml zu Grunde gelegt.

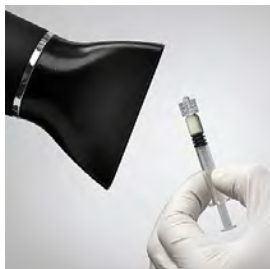
Beispiel: Herstellung von 60 Stück Dronabinol-Kapseln à 5mg

Vorbereitung: Benötigte Materialien

- Dronabinol Substanz DAC
- Palmitoylascorbinsäurehaltige, gemischtkettige Triglycride (Hartfett)
- Spatel und Kartenblatt
- Becherglas
- Magnetrührer mit Heizfunktion und Rührkern
- Analysenwaage, vierstellig
- Feinwaage, zweistellig
- Kapselmaschine und Leerkapseln Größe 1
- Einwegspritze 1 ml oder 2 ml
- Abgabegefäß (Kindersicher!)

Durchführung:

i. Für die im Verlaufe der Herstellung durchzuführende Inprozessprüfung wird eine zweistellige Anzahl Leerkapseln genau gewogen, wobei Anzahl und Masse dokumentiert wird



ii. Dronabinol mittels Heißluftföhn (alternativ ist die Erwärmung im Trockenschrank möglich) vorsichtig und mit ausreichend Abstand erwärmen. Die Temperatur sollte bei etwa 70 °C liegen.

Durchführung



- iii.** Einwiegen des Dronabinols auf vierstelliger Analysenwaage in mit Rührkern tariertem Becherglas: 0,3000g
(Alternativ kann das Dronabinol auch auf einen Glasstab angebracht werden, der zuvor tariert worden ist)



- iv.** Zugabe des Hartfetts auf zweistelliger Feinwaage: 25,50g



- v.** Auf dem Magnetrührer bei ca. 70 °C lösen
vi. Auf dem Magnetrührer auf ca. 40 °C herunterkühlen lassen



- vii.** Einwegspritze mit Fettschmelze aufziehen



- viii.** Leerkapseln bis zum Rand mit Schmelze befüllen
(Die Kapselunterhälften sollten konkav und nicht plan befüllt werden)
ix. Die Kapseloberhälften aufsetzen und den Inhalt erstarren lassen, anschließend werden die Kapseln vollständig verschlossen



- x.** Die Kapseln werden in das Abgabefäß gefüllt und dieses wird etikettiert
(an der Außenseite der Kapseln sollte sich keine Fettschmelze befinden)

Tipps zur Herstellung

- Bei der Kapselherstellung ist durch die hohe Viskosität der Fettschmelze mit verhältnismäßig hohen Verlusten zu rechnen, daher sollten nicht weniger als 60 Kapseln auf einmal hergestellt werden
- Ein Mehransatz von 10% ist unerlässlich, möchte man die verordnete Stückzahl von z.B. 60 Kapseln erreichen
- Je höher die anzufertigende Anzahl an Kapseln, desto geringer kann der erforderliche Mehransatz ausfallen – ab einer Stückzahl von z.B. 300 Stück ist ein Mehransatz von ca. 5% meist ausreichend
- Es bietet sich an eine Eppendorf Multipette für die Herstellung zu verwenden. Sie ermöglicht schnelleres, aber vor allem genaueres Arbeiten
- Aus Zeitgründen ist es oft nicht möglich die Kapseln erst nach vollständigem Erhärten der Schmelze zu verschließen – dies ist bei vorsichtigem Umgang auch nicht zwingend erforderlich
- Bei größeren Herstellmengen können die Kapseln, zwecks Zeitersparnis, auch schon vor dem Erstarren verschlossen werden. Hierfür werden die Oberhälften aufgesetzt und leicht angedrückt. Anschließend wird das oberste Kapselbrett, samt der befüllten Kapseln, abgehoben und vorsichtig um ca. 45 Grad gedreht, sodass mit den Daumen die Unterhälften in die Oberhälften gedrückt werden können

Weitere Tipps zur Vermeidung herstellbedingter Verluste

- Es ist ratsam bei der Einwaage mindestens die zulässigen Obergrenzen auszuschöpfen: Wirkstoff (+1%); Hilfsstoff (+2%)
- Alternativ ist auch die Herstellung eines Mehransatzes sinnvoll. Ein Dronabinol Mehrverbrauch von bis zu 10% lässt sich bei der Dokumentation nach Betäubungsmittelgesetz ohne Weiteres als herstellungstechnisch notwendig begründen
- Das Ansatzgefäß sollte so groß wie nötig und so klein wie möglich gewählt werden
- Es bietet sich an die fertige Lösung vor vollständigem Erkalten in das Abgabegefäß zu überführen. Aufgrund geringerer Viskosität werden Verluste so ebenfalls minimiert

Kennzeichnungsübersicht

Rezepturarzneimittel müssen auf den Behältnissen und, soweit verwendet, den äußeren Umhüllungen, mindestens folgende Angaben aufweisen:

Kennzeichnung nach § 14 ApBetrO vom 21.04.2021	Beispiel-Angaben für Dronabinol-Kapseln à 5 mg, 60 Stück
1. Name und Anschrift der abgebenden Apotheke und, soweit unterschiedlich, des Herstellers	Tragen Sie hier die entsprechenden Informationen zu Ihrer Apotheke ein
2. Inhalt nach Gewicht, Nennvolumen oder Stückzahl	Inhalt: Dronabinol-Kapseln à 5 mg, 60 Stück
3. Art der Anwendung	Kapseln zum Einnehmen
4. Gebrauchsanweisung, sofern das Arzneimittel nicht unmittelbar an die verschreibende Person abgegeben wird	Wird dem Patienten vom Arzt in schriftlicher Form mitgegeben und/oder auf dem Rezept vermerkt. Die Angaben werden auf dem Abgabegefäß übernommen. Z.B.: morgens und abends vor den Mahlzeiten 1 Kapsel mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen.
5. Wirkstoffe nach Art und Menge und sonstige Bestandteile nach der Art	Eine Kapsel enthält: • Dronabinol: 5,0 mg • Palmitoylascorbinsäure: 0,2 mg • Gemischtkettige Triglyceride: 424,8 mg
6. Herstellungsdatum	Hergestellt am: TT.MM.JJJJ
7. Verwendbarkeitsfrist mit dem Hinweis „verwendbar bis“ oder mit der Abkürzung „verw. bis“ unter Angabe von Tag, Monat und Jahr und, soweit erforderlich, Angabe der Haltbarkeit nach dem Öffnen des Behältnisses oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung	Verwendbar bis: TT.MM.JJJJ Aufbrauchfrist: 6 Monate (gemäß NRF 22.7.)
8. Soweit erforderlich, Hinweise auf besondere Vorsichtsmaßnahmen, für die Aufbewahrung oder für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden	Kühl, vor Licht und Feuchtigkeit geschützt und für Kinder unzugänglich lagern.
9. Soweit das Rezepturarzneimittel auf Grund einer Verschreibung zur Anwendung bei Menschen Namen des Patienten eintragen	Namen des Patienten eintragen

Die Angaben müssen in gut lesbarer Schrift und auf dauerhafte Weise angebracht und mit Ausnahme der Nummer 5 in deutscher Sprache verfasst sein. Die Angaben nach Nummer 8 können auch in einem Begleiddokument gemacht werden.

Bei Abgabe sollten Sie sicherstellen, dass der Patient ausreichend zur Einnahme, Wirkung und Lagerung beraten ist und den rechtlichen Rahmen von Medizinalcannabis gerade im Bereich der StVO und beim Übertreten der Landesgrenze verstanden hat. Sie finden mehr Informationen zu Ihrer Patientenberatung in unserem Fachbereich unter www.apocan.de.

05. FAQs

Häufige Fragen und Antworten

Wie verhält es sich mit der Haltbarkeit von Dronabinolrezepturen?

An und für sich gibt das NRF für Dronabinolrezepturen eine Haltbarkeit von einem Monat an. Wird die Rezeptur jedoch kühl gelagert bzw. setzt man ihr als Antioxidans Palmitoylascorbinsäure zu, so gibt das NRF eine Haltbarkeit von 6 Monaten an.

Wie lange ist der Wirkstoff haltbar, bzw. wird durch die Entnahme einer Teilmenge die Haltbarkeit der Restsubstanz verkürzt?

Dronabinol, sowie Cannabidiol, ist im ungelösten Zustand und unter Ausschluss von Sauerstoff stabil. Die jeweilige Haltbarkeit ist dem Spritzenetikett und/oder dem Analysenzertifikat zu entnehmen. Sofern bei Entnahme von Dronabinol darauf geachtet wird keine Luft in der Spritze mit einzuschließen gilt weiterhin die angegebene Haltbarkeit.

Wie unterscheiden sich die Begriffe Dronabinol und THC in ihrer Bedeutung?

Die Abkürzung „THC“ steht für den wissenschaftlichen Namen der Leitsubstanz aus den Blüten der weiblichen Cannabispflanze „(-)-trans- Δ -Tetrahydrocannabinol“. Dronabinol ist der internationale Freiname für THC.

Ist trotz Entnahme von Dronabinol für die Identitätsprüfung gewährleistet, dass die theoretisch erworbene Menge für Herstellungszwecke zur Verfügung steht?

Ja. APOCAN Dronabinolspritzen sind minimal überfüllt, so ist selbst nach Entnahme von 2-3 Milligramm für die Identitätsprüfung garantiert⁹, dass ausreichend Wirkstoff für Herstellungszwecke entnommen werden kann.

Wie kann die Herstellung der Rezepturen optimiert werden?

Grundsätzlich ist die Erwärmung mittels Heißluftfön dem Trockenschrank bzw. dem Wasserbad vorzuziehen, weil so eher gewährleistet wird, dass das sich ausdehnende Dronabinol aus der Spitze quillt.

Für die Herstellung der Kapseln empfiehlt es sich eine Eppendorf Multipette zu verwenden, da so genaueres Arbeiten, bei erheblicher Zeitersparnis möglich ist.

Wie wird abgelaufenes Dronabinol vernichtet?

Laut Betäubungsmittelgesetz muss durch die Vernichtung eine Wiedergewinnung ausgeschlossen werden. Zudem muss das Betäubungsmittel in Anwesenheit von 2 Zeugen entsorgt werden. Eine thermische Vernichtung unter dem Abzug bzw. eine Entsorgung über den Lösungsmittelabfall ist z.B. möglich.

Während der Herstellung kann es zu leichter violetter Verfärbung kommen. Was hat dies zu bedeuten?

Dronabinol ist oxidativ anfällig. Eine Violettfärbung deutet immer auf Sauerstoffeinwirkung hin. Meist ist diese reversibel. Sollte nach mehrmaliger Entnahme eine stärkere Verfärbung innerhalb der Spritze entstehen, so sollte der gefärbte Bereich verworfen werden.