

Rezepturherstellung von cannabinoidhaltigen Arzneimitteln

In diesem Dokument wird die Herstellung von Rezepturarzneimitteln nach NRF schrittweise erklärt

Inhalt

- 01** Erklärung zur Plausibilitätsprüfung
- 02** Identifikation von Substanzen in der Apotheke
- 03** Rezepturherstellung Blüten
- 04** Rezepturherstellung Dronabinol
- 05** Rezepturherstellung Cannabidiol
- 06** Rezepturherstellung Extrakte
- 07** Abgabe an den Patienten
- 08** FAQs

01. 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.

Für eingetragene NRF Rezepturvorschriften ist die Plausibilität durch die Eintragung gewährleistet. Somit kann hier auf die Prüfung verzichtet werden. Auch wenn es für die Cannabidiol-Kapseln keine eigene, offizielle Herstellungsvorschrift im NRF gibt, ist die Plausibilität durch die sehr ähnlichen Eigenschaften von Cannabidiol und Dronabinol durch den Eintrag der Dronabinolkapseln NRF 22.7. gewährleistet.

Wir bieten Ihnen die benötigten Vorlagen für Ihre Plausibilitätsprüfung in unserem Fachbereich an unter www.apocan.de

02. Identifikation von Substanzen in der Apotheke

Dünnschichtchromatographie

Bei der Dünnschichtchromatographie (DC, bzw. Englisch: TLC, thin layer chromatography) handelt es sich um ein chemisch-physikalisches Trennverfahren, das die Untersuchung der Zusammensetzung von Proben ermöglicht. Es wird auch für Reinheitsprüfungen, eher jedoch für Identitätsnachweise angewendet.

Schnellteststreifen

Für die Identitätsprüfung von cannabinoidhaltigen Arzneistoffen werden auch vermehrt Schnelltests verwendet. Dabei handelt es sich um Immunoassay-Teststreifen, welche z.B. auch für Urin-Grenzwertkontrollen verwendet werden. Von einigen Herstellern bzw. Cannabis-Großhändlern werden diese Schnelltests durch unabhängige Labore für die Identitätsprüfung von cannabinoidhaltige Arzneimitteln validiert. Die Teststreifen reagieren auf Cannabinoide und deren Metabolite. Der Vorteil der Teststreifen ist eine erhebliche Zeitsparnis, bei gleichwertigem Ergebnis.

Kolorimetrischer Test

Neben den häufig angebotenen Schnellteststreifen, gibt es auch kolorimetrische Tests, welche über einen Farbumschwung Aufschluss auf die enthaltenen Stoffe geben. Für die Entstehung des Farbumschwungs ist die Zugabe eines Entwicklungsreagens und eines Indikators nötig. Diese Tests eignen sich vor allem für die Differenzierung zwischen THC und CBD, können aber auch über die Farbintensität Aufschluss über die Wirkstoffkonzentration geben.

Die einzelnen Schritte der Prüfung, In- und Endprozessprüfung, sowie die erhaltenen Ergebnisse werden in einem Prüfprotokoll festgehalten. Dieses finden Sie in unserem Fachbereich unter www.apocan.de

Produkte	Identitätsprüfung	Verweis im DAC
Cannabisblüten	Makroskopische Prüfung Mikroskopische Prüfung Dünnschichtchromatografie	Dünnschichtchromatografie
Dronabinol	IR-Spektroskopie* Dünnschichtchromatografie Mischung Dimethylaminobenzaldehyd und Schwefelsäure	D-100
Eingestelltes, raffiniertes Cannabisölharz	Vergleich von erhaltenen Chromatogrammen der Referenzlösung und der Untersuchungslösung Dünnschichtchromatografie (2 Vorgänge)	DAB-Monografie
Cannabidiol	Schmelztemperatur IR-Spektroskopie* Dünnschichtchromatografie	C-052

* die meisten Apotheken verzichten aus Gründen des **Aufwands auf diese Art der Prüfung**

03. Rezepturherstellung - Blüten

Verpackung und Inhalt

APOCAN bietet Cannabisblüten in drei verschiedenen Verpackungsgrößen an.

Die getrockneten Blüten des Kultivars Gorilla Glue werden in einem Licht- und Luftpichten wiederverschließbaren Standbeutel (100 g /15 g) geliefert. Die getrockneten Blüten des Kultivars White Widow werden in 10 g Dosen geliefert. Auf den Etiketten der Standbeutel oder der Dosen befinden sich alle Informationen der Kultivare. Zusätzlich haben Sie Zugriff auf weitere Informationsdokumente wie Analysezertifikate, Produktblätter sowie Aussagen zur Haltbarkeit und Lagerung im Fachbereich unter www.apocan.de



Herstellung

Die Cannabisblüten von APOCAN sind bereits abgabefähig, wenn sie bei Ihnen in der Apotheke eintreffen.

Gegebenenfalls wird bei Abgabe von nicht-granuliertem Blütenmaterial noch der Arbeitsschritt der Zerkleinerung mittels Edelstahlmühle „Grinder“ nötig. (NRF 22.12.)

Das Arzneibuch sieht für die Abgabe von Cannabisblüten folgende Einträge vor:

- Cannabisblüten in Einzeldosen zu 0,25 g / 0,5 g / 0,75 g / 1 g zur Teezubereitung (NRF 22.15.)
- Cannabisblüten in Einzeldosen zur Inhalation nach Verdampfung (NRF 22.13.)
- Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung (NRF 22.12.)
- Cannabisblüten zur Teezubereitung (NRF 22.14.)

Tipps zur Herstellung

Eine vorzeitige Zerkleinerung der Blüten durch die Apotheke ist aus pharmakologischer Sicht nicht ratsam. Sowohl die Cannabinoide als auch die in den Blüten enthaltenen ätherischen Öle und Terpene werden aufgrund von Oberflächenvergrößerung somit erst recht schädlichen Einflüssen, wie Licht, Wärme und Sauerstoff ausgesetzt. Es bietet sich an, den Arzt darauf hinzuweisen.

Während die Blüten vor der Abgabe an den Patienten umverpackt werden, beachten Sie bitte die verpflichtenden Angaben auf dem Gefäß laut §14 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO).

Kennzeichnungsübersicht

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

Kennzeichnung nach § 14 ApBetrO vom 21.04.2021	Beispiel-Angaben für 30 g unverarbeitete Cannabisblüten der Sorte APOCAN Natural GG 20/1 IND CA
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: 30 g
3. Art der Anwendung	Cannabisblüten zur Inhalation
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.: 4-5 x pro Tag 200 mg Blüten inhalieren
5. Wirkstoffe nach Art und Menge und sonstige Bestandteile nach der Art	<ul style="list-style-type: none"> • Dronabinol: 19,8 % • Cannabidiol: 0,1%
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 22.12.)
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	Für Kinder unzugänglich aufbewahren Luftdicht und trocken bei Raumtemperatur aufbewahren
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 Begleitdokument gemacht werden.

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 Analysezertifikat 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 Herstellanweisung 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
- Abgabegefäß (Kindersicher!)

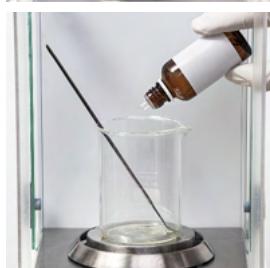
Durchführung



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

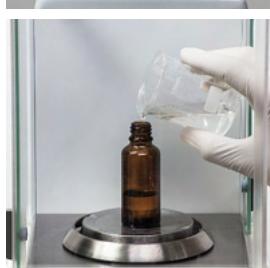


iii. Zugabe der palmitoylascorbinsäurehaltigen, mittelketten Triglyceride auf zweistelliger Waage: 9,22g

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 tarierter 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 <ul style="list-style-type: none"> • Dronabinol: 0,2500 g • Palmitoylascorbinsäure: 0,0046 g • Mittelketige 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 Herstellanweisung 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
- Kapselfüllgerät und Leerkapseln Größe 1
- Einwegspritze 1 ml oder 2 ml
- Abgabegefäß (Kindersicher!)

Durchführung:

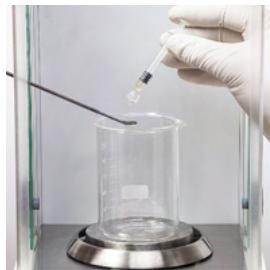


- i. Für die im Verlaufe der Herstellung durchzuführende Inprozessprüfung wird eine zweistellige Anzahl Leerkapseln genau gewogen, wobei Anzahl und Masse dokumentiert wird



- 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



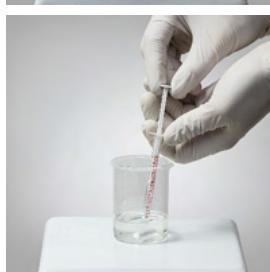
- iii.** Einwiegen des Dronabinols auf vierstelliger Analysenwaage in mit Rührkern tariertem Becherglas:
0,3000g
(Alternativ kann das Dronabinol auch auf einen Glasstab angebracht werden, der zuvor tariert worden ist)



- 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 erstarrten lassen, anschließend werden die Kapseln vollständig verschlossen



- X.** Die Kapseln werden in das Abgabegefäß 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 gefüllten 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 Begleitdokument gemacht werden.

05. Rezepturherstellung - Cannabidiol

Verpackung und Inhalt

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

Die Substanz wird in einer versiegelten HDPE Dose in den Größen 1 g, 5 g und 10 g geliefert. Auf der Dose sind weitreichende Informationen zum Produkt angebracht. Zusätzlich haben Sie Zugriff auf weitere Informationsdokumente wie Sicherheitsdatenblätter, Produktblätter sowie Aussagen zur Haltbarkeit und Lagerung im Fachbereich unter www.apocan.de



Herstellung

Ölige Cannabidiol-Lösung nach NRF 22.10.

Die Herstellung einer Cannabidiol-Lösung erfolgt nach den entsprechenden Vorschriften des Deutschen Arzneimittelcodex (DAC) bzw. dem Neuen Rezepturformularium (NRF). Die standardisierte Herstellanweisung NRF 22.10. wird für die Anfertigung der Rezeptur zu Grunde gelegt.

Beispiel: Herstellung von 10 ml öliger Cannabidiol-Lösung 100 mg/ml

Vorbereitung: Benötigte Materialien

- Cannabidiol Substanz DAC
- Mittelkettige Triglyceride
- Rezepturlöffel
- Becherglas
- Magnetrührer mit Heizfunktion
- Magnetrührerkern
- Analysenwaage, vierstellig
- Feinwaage, zweistellig
- Abgabegefäß (Kindersicher!)

Durchführung



i. Einwaage Cannabidiol auf vierstelliger Analysenwaage in mit Rührkern tariertem Becherglas: 1,0000 g



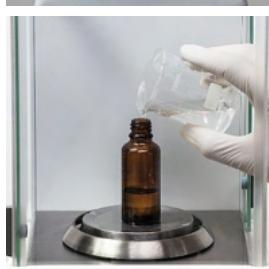
ii. Zugabe der mittelkettigen Triglyceride auf zweistelliger Feinwaage: 8,53 g



iii. Masse Ansatz gesamt: 9,53 g



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



v. Überführen in Abgabegefäß und Etikettierung

Tipps zur Herstellung

- Um Herstellungsbedingtem Verlust entgegenzuwirken, ist es ratsam bei der Einwaage die zulässigen Obergrenzen Auszuschöpfen: Wirkstoff (+1%) ; Hilfsstoff (+2%)
- Es bietet sich an die fertige Lösung vor vollständigem Erkalten ins Abgabegefäß zu überführen. So werden Verluste 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 10 ml einer 100 mg/ml Cannabidiol-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 0,25 ml einnehmen
5. Wirkstoffe nach Art und Menge und sonstige Bestandteile nach der Art	1 ml entspricht 100 mg Cannabidiol <ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol: 1,00 g • Mittelkettige Triglyceride: 8,53 g (Nach NRF 22.10.)
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 22.10.)
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	Die Lösung kann eine bräunliche Farbe entwickeln. Kann kühl gelagert werden, sollte aber vor Einnahme auf Raumtemperatur gebracht werden.
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.

Cannabidiol-Kapseln in Anlehnung an NRF 22.7.

Die Herstellung von Cannabidiol-Kapseln erfolgt in Anlehnung an die entsprechenden Vorschriften des Deutschen Arzneimittelcodex (DAC) bzw. dem Neuen Rezepturformularium (NRF) für die Herstellung von Dronabinol-Kapseln bzw. öliger Cannabidiol-Lösung.

Die standardisierte Herstellanweisung NRF 22.7. dient als Orientierung für die Anfertigung der Rezeptur.

Beispiel: Herstellung von 60 Kapseln à 50 mg Cannabidiol

Vorbereitung: Benötigte Materialien

- Cannabidiol Substanz DAC
- Gemischtkettige Triglycride (Hartfett)
- Spatel und Kartenblatt
- Rezepturlöffel
- Becherglas
- Magnetrührer mit Heizfunktion
- Magnetrührerkern
- Analysenwaage, vierstellig
- Feinwaage, zweistellig
- Kapselfüllgerät
- Leerkapseln Größe 1
- Einwegspritze 1 ml oder 2 ml
- Abgabegefäß (Kindersicher!)

Durchführung

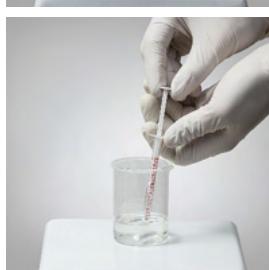
- i. Einwaage des Cannabidiols auf vierstelliger Analysenwaage in mit Rührkern tariertem Becherglas: 3,0000 g



- ii. Zugabe des Hartfetts auf zweistelliger Feinwaage: 22,80 g
iii. Masse Ansatz gesamt: 25,80 g



- iv. Auf dem Magnetrührer bei ca. 70 °C lösen
v. Auf Verarbeitungstemperatur von ca. 40 °C abkühlen lassen und diese Temperatur während des Befüllungsprozess halten



- vi. Einwegspritze mit Fettschmelze aufziehen



- vii. Leerkapseln bis zum Rand (leicht konkav) mit Schmelze befüllen

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
- Das Ansatzgefäß sollte so groß wie nötig und so klein wie möglich gewählt werden
- Es bietet sich an eine Eppendorf Multipette für die Herstellung zu verwenden, sie ermöglicht schnelleres, aber vor allem genaueres Arbeiten

Weitere Tipps zur Vermeidung herstellbedingter Verluste

- Um Herstellungsbedingtem Verlust entgegenzuwirken, ist es ratsam bei der Einwaage die zulässigen Obergrenzen auszuschöpfen: Wirkstoff (+1%), Hilfsstoff (+2%)
- Auch die Verwendung eines Silikonschabers bietet sich an, um Verlusten entgegenzuwirken

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 Cannabidiol- Kapseln à 50 mg Cannabidiol, 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: Cannabidiol-Kapseln à 50 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: <ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol: 50 mg • Gemischtkettige Triglyceride: 425 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 (in Anlehnung an 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 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.

06. Rezepturherstellung - Extrakte

Verpackung und Inhalt

APOCAN bietet standardisierte Cannabisextrakte in zwei verschiedenen Konzentrationen an, 10|10 und 25|1 THC|CBD.

Die Extrakte von APOCAN werden in Braunglasflaschen ausgeliefert. In der Umverpackung befinden sich weiterhin eine graduierte Kolbenpipette und das Analysezertifikat der Charge. Zusätzlich haben Sie Zugriff auf weitere Informationsdokumente wie Produktblätter sowie Angaben zur Haltbarkeit und Lagerung in unserem Fachbereich unter www.apocan.de



Herstellung

Abgabe des Extraktes APOCAN 25/1 CAN EXTRACTUM NORMATUM

Die Herstellung bzw. Abfüllung eines ölichen Cannabisextrakts kann unter Zuhilfenahme des Eintrags NRF 22.11. „Ölige Cannabisölharz-Lösung 25 mg/ml“ erfolgen.

Beispiel: Abfüllung von 30 ml APOCAN 25/1 CAN EXTRACTUM NORMATUM

Vorbereitung: Benötigte Materialien

- APOCAN 25/1 CAN EXTRACTUM NORMATUM
- Feinwaage, zweistellig
- Abgabegefäß (Kindersicher!)

Durchführung

- i. Abgabegefäß auf zweistelliger Feinwaage tarieren
- ii. Einfüllen des APOCAN 25/1 EXTRACTUM NORMATUM
- iii. Dokumentation der tatsächlichen Abgabemenge im Herstellprotokoll
- iv. Abgabegefäß verschließen und etikettieren

Tipps zur Herstellung

Um Herstellungsbedingtem Verlust entgegenzuwirken, kann ein Stativ zur Hilfe genommen werden, um das Originalgefäß über einen längeren Zeitraum auslaufen zu lassen, ohne es dabei in der Hand halten zu müssen.

Kennzeichnungsübersicht

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

Kennzeichnung nach § 14 ApBetrO vom 21.04.2021	Beispiel-Angaben für 30 ml des AOCAN 25/1 CAN EXTRACTUM NORMATUM
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: 30 ml AOCAN 25/1 Cannabis extractum normatum
3. Art der Anwendung	Öliger Extrakt zur oralen Einnahme
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 0,2 ml einnehmen
5. Wirkstoffe nach Art und Menge und sonstige Bestandteile nach der Art	1 ml Extrakt enthält: <ul style="list-style-type: none"> • Dronabinol: 25 mg • Cannabidiol: ≤ 1 mg • Mittelkettige Triglyceride: ≥ 924 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
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 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.

07. Abgabe an den Patienten

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.

08. 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-Δ⁹-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 garantiert, 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 Zeitsparnis 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.