

[43]

Weekblad

Pharmaceutisch

24 oktober 2003 • jaargang 138 • nummer 43

Apotheekbereiding

Kruiscontaminatie

Doelmatig antibioticagebruik

PW deze week

1493 Stief-, wees- en wonderkind
P.P.H. Le Brun

Opinie
1494 Foutieve specificaties voor officiële cannabis
W.G. van der Sluis

Zorg
1498 Een nieuwe systematiek voor doelmatig voorschrijven van antibiotica
D.M. Kweekel, P.J. van den Broek, I.M. Teepe-Twiss, S. le Cessie en P. Vermeij

Kennis en kunde
1505 Bereidingsapotheken: Apotheek Riet te Rotterdam
J. Klein Haneveld

1509 Kruiscontaminatie bij geautomatiseerde distributiesystemen
B.C.P. Koch, J.E. Nagtegaal en M.M.L. van der Westerlaken

1514 De vrijgifte van klinisch proefmateriaal in het Besluit Immunologische Farmaceutische Producten (3)
Peter Jongen en Ingrid Hegger

1517 Artikel 54 en 55 BBA omtrent ongeregistreerde geneesmiddelen
M.A. Damhof

1520 Langs de valkuilen: Farmaco-economie van foliumzuur en spina bifida
M.J. Postma en L.T.W. de Jong-van den Berg

1524 Prestatie-indicatoren: "Durf intern verschillen te bediscussiëren"
Margriet van Lingen



Apotheekbereidingen: hoe lang nog? De tijd tikt... In de eerste én tweede lijn kan door samenwerking tijd- en doelmatigheidswinst worden bereikt (blz. 1493, blz. 1505-1508)

PW wekelijks

- 1496 Reacties
1497 Farmacie in cijfers: IVF-medicatie
1525 WINAp: Statusrapporten op de KOMBI/rom: 'Deze pagina kan niet worden weergegeven'
1526 Personalia
KNMP
Mediamarkt
1527 Agenda
1528 Apothekers: Zoals het loopt (Astrid de Jong)



PW kort

1496 Wedstrijd voor muizen

Zorg

- 1498 Bestrijding legionellabacterie
1501 Nieuwe risicofactor beroerte
1502 Genexpressie voorspelt respons op chemotherapie
1503 Heroïneverstrekking onderzocht
1504 Eigen schuld, dikke buik?

Kennis en kunde

- 1506 Doelwit artemisinines bekend
1507 Minder nicotinereceptoren door stresshormoon
1508 Beroerte bij vrouwen: later, ernstiger
Meer tests schimmel-medicijnen
1510 Vroeg behandelen hartinfarct
Vernieuwd Oranje Kruis boekje
1513 Kankermedicijn uit fluitenkruid
Dikke vrouwen meer risico op Alzheimer
1522 Collageen versnelt wondgenezing

pw.nl dagelijks

PW-Actueel
PW-Vacaturebank
PW-Zoekmachine

Aanwijzingen voor auteurs

- Beperk Reacties tot 300, en bijdragen voor de rubriek *Opinie* tot 600 woorden. Overleg met de redactie over de lengte van andere stukken.
- Het PW accepteert ten hoogste 6 auteurs.
- Stuur uw kopij per e-mail of diskette. Vermeld uw adres en telefoonnummer.
- Gebruik geen opmaakfuncties. Plaats tabellen en figuren achter uw bijdrage.
- Vermeld ten hoogste 25 literatuurverwijzingen. Verwijs met een [nummer] naar de bijbehorende lijst en voeg die toe achter uw bijdrage.
- Voor uitgebreide technische richtlijnen zie www.icmje.org.
- De redactie maakt de koppen, de tussenkoppen, de lead en de streamers.
- De redactie heeft het recht uw bijdrage weer te geven op de PW-website.

Foutieve specificaties voor officiële cannabis

W.G. van der Sluis, *Afdeling Farmacognosie,
Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht*

Per 1 september 2003 levert het Bureau voor Medicinale Cannabis van het ministerie van VWS twee variëteiten Cannabis flos (SIMM 18 en Bedrocan) aan de apotheken. Het bureau zwijgt echter over de reeds vanaf 1995 via de apotheken op recept verkrijgbare en gedoogde Cannabis flos medicinale graad cannabis van Maripharm.

Het op de markt brengen van Cannabis flos medicinale graad cannabis (MGC) was destijds niet in overeenstemming met de letter van de opiumwet (dus illegaal), maar het werd gedoogd. Immers de opiumwet is er voor om misbruik tegen te gaan, maar niet om het medisch gebruik te verhinderen. Mede door de ervaring, verkregen met MGC, is de opiumwet zodanig aangepast dat er nu een regeringsbureau is opgericht om Cannabis flos te legaliseren als medicijn, dat op recept via de apotheek aan patiënten mag worden geleverd. Aangezien het het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC) nu beweert wettelijk het monopolie te bezitten voor de toelevering van cannabisproducten aan de apotheek, tracht zij Cannabis flos MGC van de markt te krijgen door de levering hiervan te verbieden.

Waarom het BMC twee Cannabis flos-variëteiten (SIMM 18 en Bedrocan) op de markt heeft gebracht met veel hogere specificaties voor dronabinol (delta-9-THC) dan Cannabis flos MGC (zie beneden) is uit farmaceutisch en medisch oogpunt onduidelijk. Immers een hoger percentage delta-9-THC is niet per definitie beter en kan gemakkelijker leiden tot overdosering. Er zijn geen vergelijkende farmaceutische en klinische data gepubliceerd waaruit die voorkeur moet blijken. Het is ongewenst (soms zeer zieke) patiënten van andere cannabispreparaten te voorzien, zeker als het oorspronkelijke preparaat voldeed.

Bij gebrek aan gegevens van het BMC is een uitgebreid vergelijkend onderzoek gedaan naar de drie Cannabis flos-variëteiten. Hierbij worden de belangrijkste conclusies weergegeven, verkregen met HPTLC (*high performance thin layer chromatography*), een moderne versie van dunnelaagchromatografie (DLC). Een artikel over de resultaten, gecombineerd met HPLC-analyses, is in bewerking voor dit tijdschrift.

Beschrijving

MGC en SIMM 18 bestaan uit compacte goed geknipte bruine bloemtoppen en zijn goed homogeen (therapeutisch gelijkwaardig) te verdelen.

Bedrocan bestaat uit enkele grote en kleine niet erg compacte kleverige bloemtoppen, niet goed geknipt – er zaten nog bladeren in – en niet goed gewogen – er zat

slechts 4,9 g in plaats van 5,0 g in het potje. Het is veel moeilijker dit product homogeen (therapeutisch gelijkwaardig) te verdelen.

Alleen de 5 g Cannabis flos van MGC is extra vacuüm verpakt in aluminiumfolie; Cannabis flos SIMM 18 en Bedrocan worden los afgeleverd in een potje en zijn dus niet extra beschermd.

Specificaties

- Cannabis flos SIMM 18: circa 15 % dronabinol (delta-9-THC) en 0,7 % cannabidiol (CBD); houdbaarheid: 1 jaar;
- Cannabis flos Bedrocan: circa 18 % dronabinol (delta-9-THC) en 0,8 % cannabidiol (CBD); houdbaarheid: 1 jaar.
- Cannabis flos MGC: 10 % delta-9-THC; houdbaarheid: 2 jaar.

In de bijsluiter van MGC wordt vermeld: MGC bevat tenminste 9,0 % delta-9-THC derivaten, hoofdzakelijk in de vorm van THC-zuur (THCA), berekend als THC en bevat niet meer dan 1,0 % cannabinoïden (CBN). De bijsluitertekst bij MGC is een 'end of shelf-life'-specificatie en is vrij ruim voor CBN, het ontledingsproduct van THC. Cannabis flos MGC heeft geen CBD(zuur)-specificatie, aangezien deze verbinding niet of in zeer geringe mate aanwezig is. Deze specificaties van Cannabis flos MGC zijn tot stand gekomen door onderzoek dat is uitgevoerd bij de faculteit Farmacie te Utrecht door Bos en Van der Sluis [1]. Onderzocht zijn destijds: monsternamen, extractiemethode, analysemethoden (DLC, HPLC en GC) en tevens is houdbaarheidsonderzoek verricht. Cannabis flos MGC bleek in de vacuümverpakking goed houdbaar te zijn en daarom is de houdbaarheid van het product gesteld op twee jaar bij kamertemperatuur.

Dunnelaagchromatografisch onderzoek

Het onderzoek van de drie Cannabis flos-variëteiten is volgens het huidige dunnelaagchromatografisch (DLC)-onderzoeksprotocol van Maripharm uitgevoerd met HPTLC-platen, waarbij de cannabinoïden ook kwantitatief bepaald kunnen worden. Er zijn extracten gemaakt van de drie grondstoffen als zodanig en na verhitten van de grondstof, waarbij THC-zuur overgaat

in THC (zoals bij het roken van cannabis). Bij alle drie niet verhitte variëteiten is THC-zuur de hoofdcomponent en is THC slechts in geringe mate aanwezig.

De THC-gehaltespecificaties van Cannabis flos SIMM 18 en Bedrocan (nog afgezien van de hoogte) kloppen niet. De specificatie moet dan ook geïnterpreteerd worden als: THC-gehalte, bepaald na verhitten en dus niet het gehalte als zodanig voor de grondstof, waarbij het immers gaat om het THC-zuur. Dit had vermeld moeten worden, anders had het BMC de verhitte grondstof op de markt moeten brengen!

Bij geen van de variëteiten is CBD aan te tonen in de hoogste geteste concentratie van het extract na verhitten, wat betekent dat het CBD-gehalte bij alle drie de producten lager is dan 0,1%. De specificatie voor het CBD-gehalte is dus onzin bij Cannabis flos SIMM 18 en Bedrocan. De grondstoffen voldoen niet aan de eigen opgestelde specificaties.

Wat dan wel gemeten is in plaats van CBD is zeer waarschijnlijk cannabigerol (CBG). Met de door BMC gebruikte HPLC-methode worden namelijk CBD en CBG niet goed van elkaar gescheiden; met de HPTLC-methode wel.

Het is spijtig te moeten constateren dat het BMC niet de nodige expertise en deskundigheid in huis heeft om de kwaliteit van hun beide producten te garanderen. Dit is onder andere te wijten aan onderschatting van de complexiteit van plantaardige producten en van de kracht van DLC en HPTLC hierbij [2].

Aanbevelingen

Men moet de verantwoordelijkheid voor de productie en de kwaliteit van de cannabismedicijnen daar leggen waar het thuis hoort, namelijk bij de farmaceutische fabrikant/producent – maar wel met goede controle en zo nodig rekening houdend met bedrijfsbelangen.

Het beter gedocumenteerde en gecontroleerde MGC van Maripharm dient zonder meer te worden gelegaliseerd voor distributie via de apotheken.

Omdat onduidelijk is wat de meerwaarde is van Bedrocan ten opzichte van SIMM 18, verdient het aanbeveling het eerstgenoemde preparaat van de markt te halen vanwege doseerproblemen die bij dit product kunnen optreden.

Het initiëren van gestructureerd vervolgonderzoek, gebruikmakend van alle in Nederland aanwezige expertise •

DANKBETUIGING

L. Saddik verrichtte het HPTLC-onderzoek en dr. H. Hendriks nam het artikel kritisch door.

LITERATUUR

- 1 Bos HF, Van der Sluis WG. Chemical-pharmaceutical characterization of MGM. Joint meeting of (among others) GA, ASP and Phytochemical Society of Europe. Book of abstracts nr.706.
- 2 Reich E, Blatter A, Meier B. TLC for the analysis of Herbal Drugs. *Pharmeuropa* 2003(15):424-30.

