



Lovtidende A

2019

Udgivet den 21. februar 2019

19. februar 2019.

Nr. 151.

Bekendtgørelse om ændring af bekendtgørelse om Danske Lægemiddelstandarder 2019.0

§ 1

I bekendtgørelse nr. 1463 af 2. december 2016 om Danske Lægemiddelstandarder 2018.2, som ændret ved bekendtgørelse nr. 182 af 22. februar 2017, bekendtgørelse nr. 563 af 22. maj 2017, bekendtgørelse nr. 1283 af 21. november 2017, bekendtgørelse nr. 151 af 22. februar 2018, bekendtgørelse nr. 952 af 26. juni 2018, og bekendtgørelse nr. 1440 af 30. november 2018 foretages følgende ændringer:

1. I bekendtgørelsens *titel* ændres »2019.0« til: »2019.1«.

2. *Bilag 1* affattes som bilag 1 til denne bekendtgørelse.

3. *Bilag 2* affattes som bilag 2 til denne bekendtgørelse.

4. *Bilag 7* affattes som bilag 3 til denne bekendtgørelse.

§ 2

Bekendtgørelsen træder i kraft den 1. april 2019.

Lægemiddelstyrelsen, den 19. februar 2019

THOMAS SENDEROVITZ

/ Merete Hermann

Bilag 1**»Bilag 1****Forord**

Efter indstilling fra Farmakopénævnet fastsætter Lægemiddelstyrelsen herved, at tilægsbind 9.7 til den 9. udgave af den Europæiske Farmakopé (European Pharmacopoeia, i det følgende betegnet Ph. Eur. 9th Ed. Suppl. 9.7) træder i kraft den 1. april 2019.«

Bilag 2**»Bilag 2****Ændringer i European Pharmacopoeia 9.7 og Danske Lægemiddelstandarder****Nyoptaget****Råvarer**

Engelsk	Dansk
Achyranthes bidentata root (2999)	<i>Intet dansk navn</i>
Atazanavir sulfate (2898)	Atazanavirsulfat
Boldine (2971)	Boldin
Corydalis rhizome (2976)	<i>Intet dansk navn</i>
Dexamfetamine sulfate (2752)	Dexamfetaminsulfat
Esomeprazole sodium (2923)	Esomeprazolnatrium
Everolimus (2918)	Everolimus
Fingolimod hydrochloride (2988)	Fingolimodhydrochlorid
Magnesium aluminometasilicate (2854)	Magnesiumaminometasilikat
Terpin monohydrate (2940)	Terpinmonohydrat

Færdigvarer

Tre færdigvare(r) er optaget med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7	
Deferiprone oral solution (2987)	Deferirpon, oral opløsning
Lacosamide infusion (2991)	Lacosamid infusionsvæske
Lacosamide oral solution (2990)	Lacosamid, oral opløsning

Lægemidler

To lægemidler er optaget med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7	
Fluorodopa (¹⁸F) (prepared by nucleophilic substitution) injection (2481)	Fluordopa (¹⁸ F) injektionsvæske (nukleofil substitution) (2481)
Yttrium (⁹⁰Y) chloride solution for radiolabelling (2803)	Yttriumchlorid (⁹⁰ Y) opløsning til radioaktiv mærkning (2803)

Udgået

Tre råvaremonografier er udgået med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7
Chlorpropamide (1087)
Oxprenolol hydrochloride (0628)
Water, highly purified (1927)

Revideret/korrigeret

Følgende monografier er ændrede (revised + corrected) i Ph. Eur. 9th Ed., Suppl. 9.7

Acetone (0872)
Alfentanil hydrochloride hydrate (1062)
Amfetamine sulfate (0368)
Amiloride hydrochloride dihydrate (0651)
Amorolfine hydrochloride (2756)
Atractylodes lancea rhizome (2559)
Atractylodes rhizome, largehead (2560)
Betacarotene (1069)
Calcium folinate hydrate (0978)
Calcium levofolate hydrate (1606)
Castor oil, refined (2367)
Cefazolin sodium (0988)
Cellulose acetate (0887)
Chloramphenicol (0071)
Closantel sodium dihydrate for veterinary use (1716)
Dipotassium clorazepate monohydrate (0898)
Dosulepin hydrochloride (1314)
Crospovidone (0892)
Entecavir monohydrate (2815)
Ergocalciferol (0082)
Ethylcellulose (0822)

Fibrin sealant kit (0903)
Fresh bilberry fruit dry extract, refined and standardised (2394)
Glipizide (0906)
Griseofulvin (0182)
Human haematopoietic stem cells (2323)
Indometacin (0092)
Kudzuvine root (2434)
Peppermint oil (0405)
Miconazole (0935)
Miconazole nitrate (0513)
Mupirocin (1450)
Mupirocin calcium (1451)
Nicergoline (1998)
Norfloxacin (1248)
Nortriptyline hydrochloride (0941)
Poloxamers (1464)
Paclitaxel (1794)
Phloroglucinol (2301)
Phloroglucinol dihydrate (2302)
Polymyxin B sulfate (0203)
Proguanil hydrochloride (2002)
Pyrimethamine (0288)
Saccharin (0947)
Saccharin sodium (0787)
Saw palmetto fruit (1848)
Thomson kudzuvine root (2483)
Sertraline hydrochloride (1705)
Simvastatin (1563)
Sodium molybdate dihydrate (1565)

Telmisartan (2154)
Temozolomide (2780)

Lægemidler

To lægemidler er ændrede med Ph. Eur. 9th Ed., Suppl. 9.7

Choline ([¹¹ C]methyl) injection (2462)
Fluorocholine (¹⁸ F) injection (2793)

Titelændring

Fire råvarer har ændret navn med Ph. Eur. 9th Ed., Suppl. 9.7

Nuværende	Tidligere
Alfentanil hydrochloride hydrate (1062)	<i>Alfentanil hydrochloride</i>
Calcium folinate hydrate (0978)	<i>Calcium folinate</i>
Calcium levofolinate hydrate (1606)	<i>Calcium levofolinate pentahydrate</i>
Dipotassium clorazepate monohydrate (0898)	<i>Dipotassium clorazepate</i>

Ingen lægemidler har ændret navn med Ph. Eur. 9th Ed., Suppl. 9.7

Nuværende	Tidligere
-----------	-----------

Kapitler

Nyoptagne generelle kapitler

Tre nye generelle kapitler er optaget med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7	
2.2.63.	Direct amperometric and pulsed electrochemical detection
2.6.36.	Microbiological examination of live biotherapeutic products: tests for enumeration of microbial contaminants
2.6.38.	Microbiological examination of live biotherapeutic products: tests for specified micro-organisms

Nyoptagne specifikke kapitler

Ét nyt specifikt kapitl er optaget med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7
Live biotherapeutic products for human use (3053)

Ændrede generelle kapitler og monografier

2.2.24.	Absorption spectrophotometry, infrared
2.4.29.	Composition of fatty acids in oils rich in omega-3 acids
2.7.2.	Microbiological assay of antibiotics
2.7.14.	Assay of hepatitis A vaccine
2.9.23.	Gas pycnometric density of solids
2.9.31.	Particle size analysis by laser light diffraction
2.9.33.	Characterisation of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD)
2.9.34.	Bulk density and tapped density of powders
2.9.35.	Powder fineness
2.9.39.	Water-solid interactions: determination of sorption-desorption isotherms and of water activity
4.	Reagents
5.1.4.	Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use
5.1.8.	Microbiological quality of herbal medicinal products for oral use and extracts used in their preparation
5.8.	Pharmacopoeial harmonisation
5.14.	Gene transfer medicinal products for human use
5.22.	Names of herbal drugs used in traditional Chinese medicine
5.23.	Monographs on herbal drug extracts (information chapter)

Ændrede specifikke kapitler

Tre specifikke kapitler er ændrede med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7
Herbal drug extracts (0765)
Pharmaceutical preparations (2619)

Recombinant DNA technology, products of (0784)
--

Ændrede lægemiddelformer (*Dosage forms*)

Ingen lægemiddelformer er ændrede med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7
--

Kapitler med ændret titel

Ingen kapitler har ændret navn med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7

Nuværende titel	<i>Tidligere titel</i>
------------------------	------------------------

Harmoniserede kapitler og monografier (med USP og JP)

2.9.23. Gas pycnometric density of solids

2.9.31. Particle size analysis by laser light diffraction

2.9.33. Characterisation of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD)

2.9.34. Bulk density and tapped density of powders
--

2.9.35. Powder fineness

2.9.39. Water-solid interactions: determination of sorption-desorption isotherms and of water activity
--

Slettede kapitler

Ingen kapitler er blevet slettede med Ph. Eur. 9 th Ed., Suppl. 9.7
--

Bilag 7**»Bilag 7**

Indeholder:

Dansk monografi Cannabisblomst

Produktformer for medicinsk cannabis

Cannabisblomst**Cannabis flos**

Dansk monografi med udgangspunkt i det hollandske OMCs monografi

”Cannabis inflorescence” (version 7.1, November 2014),

samt internt EDQM-arbejdsdokument (PA/PH/Exp. 13B/T (16) 38, August 2016)

Alle analyser og grænser beskrevet i monografien skal overholdes ved frigivelse og i hele drogens opbevaringstid. Se endvidere General Notices (Ph. Eur. 10000) og Herbal Drugs (Ph. Eur. 1433) for generelle krav.

Forkortelsesliste Δ^9 -THC: delta-9-Tetrahydrocannabinol Δ^8 -THC: delta-8-Tetrahydrocannabinol

THCA: Tetrahydrocannabinolsyre

CBD: Cannabidiol

CBDA: Cannabidiolsyre

CBN: Cannabinol

DLS: Danske Lægemiddelstandarder

Ph. Eur. : Den Europæiske Farmakopé

 μ L: mikroliter

OMC: Dutch Office for Medicinal Cannabis

PDA: fotodiode array

PTFE: Polytetrafluoroethylen (“Teflon”)

rpm: omdrejninger per minut

RRT: Relativ retentionstid

RSD: Relativ standardafvigelse

UHPLC: Væskeskromatografi med ultrahøj ydeevne

UV: Ultraviolet

V/m: volumen/masse

V/V: volumen/volumen

Prøveforberedelse

Analyser udført på drogen, som den foreligger:

Makroskopisk udseende

Mikroskopiske egenskaber

Fremmede bestanddele

Analyser udført på pulveriseret droge:

Identifikation ved væskekromatografi (UHPLC-PDA).

Totalaske

Tungmetaller

Tørringstab/ Bestemmelse af vandindhold

Pesticider

Aflatoxiner

Mikrobiel renhed

Kvantitativ bestemmelse

Pulverisering af drogen

Pulverisering og sigtning af cannabisblomster kan føre til et betydeligt tab af aktivt materiale, da kirtelhår og resin fra kirtelhår klæber til de anvendte utensilier (f.eks. morter/mølle, knive, sigter m.m.). Pulverisering, til en meget fin størrelse, vil ikke forbedre situationen, tværtimod da kirtelhår og resin fra kirtelhår vil klæbe sig sammen.

Derfor fremstilles cannabispulver i en sigtestørrelse på ca. 5 mm store partikler (dvs. sigte 5600) (Ph. Eur. 2.1.4.). Denne cannabispulverstørrelse bruges i de test, der beskrives i monografien.

Definitioner

Cannabisblomst består af tørrede, hele eller findelte, fuldt udviklede hunlige blomstrende topskud af *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae).

Drogen indeholder mindst 90,0 % og højst 110,0 % af det deklarerede indhold af cannabinoider, herunder henholdsvis Δ^9 -THC (beregnet som summen af Δ^9 -THC og THCA) og CBD (beregnet som summen af CBD og CBDA), beregnet ud fra drogens tørvægt (dvs. uden indhold af vand og andre flygtige stoffer). [Grænser er sat i henhold til tysk monografi udkast (internt EDQM-arbejdsdokument PA/PH/Exp. 13B/T (16) 72 R2)].

KARAKTERER

- Organoleptiske egenskaber

Farve: Farven afhænger af varieteten og måden, hvorpå den dyrkes, håndteres, høstes og forarbejdes. Delene fra hunblomsterstanden varierer i farven fra stærk lysegrøn til en dybere mørkegrøn over i mørklilla til lys gul/guld til brun, sommetider med blomster, der har lange rødorange/brunlige grifler og støvfang. Materiale, der er dyrket indendørs, er ofte lysere grøn til stærk lilla i farven, hvorimod materiale, der er dyrket i det fri, oftere har en mørkere grøn til grønbrun til mørklilla farve. Farven bør være ensartet for hver prøve, og der bør ikke være grå eller sorte farver til stede, som er tegn på svampeinfektion. Dele fra blomsterstande med talrige kirtelhår og dækhår kan fremstå mælkehvide og krystallinske.

IDENTIFIKATION

Drogen identificeres ved dens makroskopiske og mikroskopiske karakteristika og ved væskekromatografi (UHPLC-PDA).

- Makroskopisk udseende

Cannabis råvare leveres oftest som grene og smågrene, der er 1,5 - 5 cm lange eller længere, sommetider i stykker, fra tørrede blomsterstande fra den hunlige plante. Disse dele af blomsterstanden, i daglig tale kaldet "topskud", trimmes oftest med hånden eller maskine, ofte efterladende dele af bladfoden (bladfæstet) og stive bladstilke. Delene har som regel en lysegrøn til mørkegrøn farve, forskellige toner af lilla til mørklilla, eller en grønbrun til brun farve og kan indeholde hele, eller fragmenter fra, reducerede øvre blade, stængler, dæklade, forblade, uudviklet bæger, umodent frøanlæg, grifler og kirtelhår eller dækhår.

Afstanden mellem leddene i blomsterstanden varierer afhængig af Cannabis varieteten. Mens de korte stængelstykker har en tættere blomsterklase, som får blomsterklaserne til at fremstå mere runde, har de længere stykker en større afstand mellem de individuelle blomster. Cannabis varieteterne varierer med hensyn til de enkelte deles størrelse og hvor fremtrædende de enkelte karakterer er. Morfologiske karakteristika og farveforskelle på cannabisprodukter påvirkes af såvel den botaniske varietet som miljømæssige faktorer, herunder lys, vand, næringsstoffer og måden, hvorpå planten er dyrket, høstet eller bearbejdet. For at udføre en makroskopisk undersøgelse af materiale, som sidder sammen, udblødes materialet i 70% alkohol for at opløse harpiksen, hvorefter alkoholen hældes fra. Dernæst udblødes i vand. Blade, stængler, dækblade, blomster og frugt kan nu adskilles. Det bemærkes dog, at materiale, der klargøres på denne måde, ikke bør anvendes til kvantitativ analyse på grund af tab af indholdsstoffer.

Stængler: Lysebrune, svagt grønne, ujævnt spættede eller helt lilla i farven. Stænglerne på blomsterstanden beskæres ofte lige under leddet. Stænglerne sætter sideskud frit og ofte, men omfanget heraf afhænger af miljømæssige og arvemæssige faktorer samt dyrkningsmetoden. Nodie og internodie er tydelige, med spredte forgreninger, og kan variere i længden. Stænglerne har en fiberrig tekstur, og overfladen er på langs furet med korte stive hår. Bark og ved er tynde, og marven er hvid og porøs. Grenstykker med en større diameter (≥ 3 mm) tages ofte fra endeskud. Materiale med tyndere stængler tages oftest fra blomsterstandens sideskud eller fra sideskud på den øverste blomsterstand.

Øvre blade: Findes sjældent på dyrkede planter, da de ofte fjernes ved trimning med maskine eller i hånden. Hvis der er øvre blade på planten, er de lysegrønne til mørkegrønne, sommetider lilla eller lilla-spættede i farven, eller brune, tørrede og indskrumpne, og sommetider folder de om blomsterstanden. Efter trimning vil typisk kun den nederste del af bladstilken være efterladt tilbage i form af et stift stykke bladstik ved leddet.

Dækblade: Lysegrønne til mørkegrønne eller brungrønne. Talrige, spredte, med smalle fodflige ved basen. Nogle blade er hele andre trekoblede, men i begge tilfælde er de lancetformede og helrandede. Dækblade, der sidder under blomsterklasen er ofte inddelt i 5 linjeformede småblade. Dækblade, der sidder under de enkelte blomster, har ofte 3 meget små småblade. Dækblade og fodflige har en påfaldende tendens til at skrumpe ved tørring, og i nogle tilfælde er det kun dækbladens årer, der forbliver intakte. Under forstørrelse (10 x) kan man se talrige kirtelhår og dækhaar.

Forblade: Lysegrønne til mørkegrønne eller brungrønne, dannes parvist i dækbladets bladhjørner. Ægformede med but spids og indadbøjede ved basen, således at de omslutter blomsten eller frugten. Under forstørrelse (10 x) kan man se talrige kirtelhår og dækhaar.

Blomster: Der dannes en enkelt blomst i bladhjørnet på hvert eneste forblad. Bægeret har en lysegrøn til mørkegrøn eller brunlig farve, er dunhåret og folder sig en anelse om frugtknuden eller frugten. Frugtknuden har ét rum med et enkelt krumt frøanlæg og omslutes af det tynde, behårede bloster. Fra blomsten udgår 2 slanke, lange, dunhårede grifler og støvfang, der spreder sig væk fra hinanden, med en mørk rødbrun til orange farve. Planterne er tvebo. Hanblomsterne har støvdragere, det har hunblomsterne ikke.

Frugten: Frugten fra cannabis er en nød og omtales tilsammen med det indkapslede frø ofte som "frøet". Medmindre det er bevidst tilsigtet, bør der ikke være frø i korrekt høstet materiale (dvs. Cannabis *sinsemilla*, en cannabisdyrkningsmetode, hvor kun hunblomsterstanden for lov til at blomstre. Uden pollen fra den hanlige plante kan hunblomsten ikke producere frø, hvorved der dannes store tætte blomster). Nødderne adskilles nemt fra de tørrede dele. Nødden er 2-5 mm i diameter og omslutes af et udvidet/forstørret, vedvarende bloster, omsluttet af et højblad; hver nød er separeret fra andre nødder, en anelse sammenpresset (linseformet) ægformet, skinnende, off-white, grøn, brungrøn, eller gullig-grøn, ofte lillaspættet.

Frugtknudens tynde væg/hinde slutter tæt om frøets skal. Frøvæggen er tør og skrøbelig og har et fint net. Endosperm og kimblade er kødfulde. Kimen er buet.

Trikomer (kirtelhår og dækhår): Der ses overordnet to slags trikomer: glandulære cannabinoid-producerende trikomer (kirtelhår); og ikke-glandulære ikke-cannabinoid-producerende trikomer (dækhår). Begge kan observeres ved 10-20 x forstørrelse. (indsæt billeder, der viser de forskellige glandulære og ikke-glandulære trikomer (dækhår og kirtelhår).

Pulver: Mat grøn til mørkegrøn, til brun, sommetider lillaagtig. Ved observation af groftmalet materiale ved 20 x forstørrelse, kan man se fragmenter fra nederste epidermis af bladene med bølgede vertikale cellevægge og ovale spalteåbninger (stomata), mens fragmenter fra øverste epidermis har lige cellevægge og ingen spalteåbninger (stomata). Hvis disse karakteristika skal observeres på fintmalet pulver, skal forstørrelsen være højere.

- Mikroskopiske egenskaber

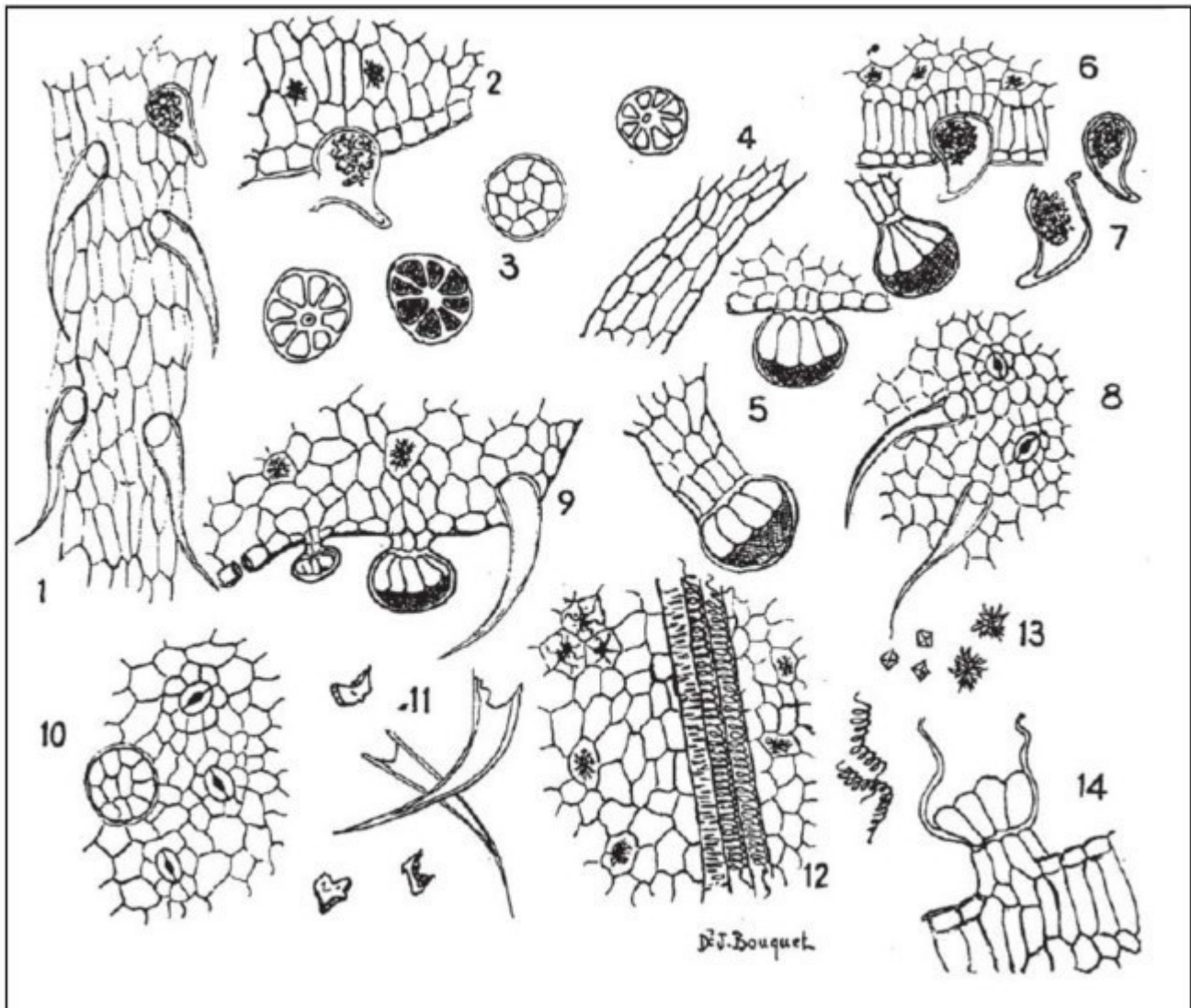
Til mikroskopisk undersøgelse kan blade, dækblade og kviste indlejres i ethanol, vand, eller kloralhydratopløsning.

Dækblade (brakteer) og blade: Ved mikroskopisk undersøgelse af blade og dækblade ses en dorsiventral struktur. Palisadevævet består af et enkelt lag (sjældent 2 lag) af cylindriske celler, og det svampede væv af 2-4 lag af afrundede parenkymceller; der er klynger af kalciumoxalatkrystaller i alle dele af mesofyllet. De øverste epidermisceller er besat med encellede, spidse, buede koniske trikomer, der er ca. 150-220 µm lange, med forstørrede baser indeholdende cystolitter af kalciumkarbonat; Nederste epidermis er besat med koniske trikomer, som er længere, ca. 340-500 µm, og slankere, men uden cystolitter. Såvel øverste som nederste epidermis er besat med talrige glandulære trikomer (kirtelhår) og på undersiden er kirtelhårene særligt talrige over midterribben. Der er tre forskellige typer glandulære trikomer (kirtelhår): 1) en lang flercellet stilk og et flercellet hoved med ca. 8 udstrålende kølleformede celler; (2) en kort encellet stilk og et 2-cellet, sjældent 4-cellet, hoved; (3) stilkløse med et flercellet hoved. Under både nederste og øverste epidermis i midterribberegionen ligger nogle få lag af kollenkym. Karstrengen udgøres af sivæv (phloem) bestående af små celler og xylemkar arrangeret i radiære rækker. Nederste epidermis genkendes ved talrige trikomer af 3 typer: ikke-glandulære (dækhår), ikke-glandulære cystolithår og glandulære (kirtelhår). Klynger af kalciumoxalatkrystaller er spredt i grundvævet (grundparenkymet). Cannabis er karakteriseret ved den samtidige tilstedeværelse af cystolithår på cannabisbladenes øvre overflade og ikke-cystolithiske trikomer og stilkløse glandulære trikomer (kirtelhår) på cannabisbladenes nedre overflade.

Forblade (brakteoler): Forbladene har et udifferentieret mesofyl med ca. 4 cellelag, hvor det nederste hypodermiske lag har en krystalklynge af kalciumoxalat i næsten alle celler. Den abaksiale overflade er besat med talrige løgformede, glandulære trikomer (kirtelhår) med og uden stilk samt encellede koniske trikomer. Disse trikomer er mest talrige, der hvor forbladet bøjer sig ind for at omslutte frugtknuden eller frugten.

Blomster: I griflens epidermis har næsten alle celler en forstørret papil på ca. 90-180 µm med en rundet spids.

Stængler: Stænglens epidermis er besat med meget få trikomer, som ligner dem på bladene. Ved et tværsnit af stænglen, kan man se store, uforgrenede mælkerør i sivævet. Der er veludviklede bundter af pericykelfibre på indersiden af sivævet. Både marv og cortex indeholder klynger af kalciumoxalatkrystaller med en diameter på ca. 25-30 µm.



Billedforklaring

- 1) Fragment fra højblad (brakteer) med spidse encellede dækkende hår og hår med cystolitter af kalciumkarbonat.
- 2) Fragment fra epidermis med et knækket cystolithår og tvillingekrystaller af kalciumoxalat.
- 3) Fire harpiksudskillende hår set forfra: det ene er stadig fuld af harpiks, to er tomme, og det fjerde (ved siden af tallet 3) har stadig kutikula.
- 4) Fragment fra stilken på et kirtelhår.
- 5) Tre kirtelhår: to stilkede, et stilkløst: oleo-harpiksen svulmer og udvider kutikula.
- 6) Fragment fra øvre epidermis på bladstilk med cystolithår.
- 7) To løsrevne cystolithår: det ene intakt, det andet knækket.
- 8) Fragment fra nederste epidermis på et blad eller højblad med to dækhår og to nyreformede spalteåbninger (stomata).
- 9) Fragment fra et frugthøjblad (brakteer) med et dækhår og to kirtelhår på to udviklingsstadier; to tvillingkrystaller af kalciumoxalat i parenkymet; spalteåbning yderst til venstre.
- 10) Fragment fra nederste epidermis på højblad (brakteer) fra blomsterstanden: tre nyreformede spalteåbninger (stomata), et ungt kirtelhår uden stilk med kutikula (set forfra).
- 11) To knækkede encellede dækhår; tre små stykker af størknet harpiks.

- 12) Fragment af stilken på en blomsterstand med to spiralformede kar og et kar med huller; tvillingkrystaller af kalciumoxalat og en gruppe med tre sclerificerede celler. De brudte spiralformede kar til højre ses ofte i præparationerne.
- 13) Enkeltkrystaller og tvillingkrystaller af kalciumoxalat.
- 14) Et stilet kirtelhår; kutikula er brudt og har frigivet dets oleo-harpiks.

● **Væskekromatografi (UHPLC-PDA) (Ph. Eur. 2.2.29.)**

ID-bestemmelse ved væskekromatografi (UHPLC) med fotodiode array (PDA) detektor. For at sikre identifikation af relevante indholdsstoffer, skal analyseparametre opnået fra testopløsninger sammenlignes med de tilsvarende analyseparametre opnået fra opløsninger af certificerede referencestandarder. Analysemetode og kromatografiske betingelser er beskrevet under afsnittet Kvantitativ bestemmelse.

I samme analysesekvens køres prøver af testopløsning og referenceopløsninger af hhv. Δ^9 -THC, THCA, CBD og CBDA. Retentionstider med sammenhørende UV spektralprofiler (i intervallet på mindst 220-350 nm), opnået fra analyse af testopløsning, sammenlignes med de tilsvarende sæt af analyseparametre, opnået fra analyse af referenceopløsninger.

Vedrørende retentionstider, så må der højst være en afvigelse på 2 % på retentionstider opnået fra testopløsningen, i forhold til de tilsvarende retentionstider opnået fra referenceopløsninger. Vedrørende UV spektralprofiler, så skal der være en match faktor på mindst 950. For en mere sikker identifikation af de enkelte toppe, kan testopløsningen med fordel spikes med passende mængder af referencestandarder i samme størrelsesorden, som indholdet af substanserne i testopløsningen.

AFPRØVNING

● **Totalaske (Ph. Eur. 2.4.16.)**

Bestemmes på den pulveriserede droge (ca. 5 mm store partikler dvs. sigte 5600; Ph. Eur. 2.1.4.).

Indholdet skal være maksimalt 10%.

● **Fremmede bestanddele (Ph. Eur. 2.8.2.)**

Drogen indeholder så vidt muligt ingen fremmede bestanddele såsom olie, støv, snavs og anden forurening med eksempelvis svamp, insekter eller anden animalsk forurening. Der er ingen synlige rådne dele.

Afvej 100 g af den prøve, som skal undersøges, og spred det ud i et tyndt lag. Undersøg om der er fremmedlegemer til stede med det blotte øje eller under en lup (6 x forstørrelse). Skil fremmedlegemerne fra, vej dem, og beregn det procentvise indhold (max. 2%).

For hele blomster gælder desuden: Ingen blade må skyde længere ud end 20 % af blomstens længde. Stilke skæres væk lige under de nederste blomster på blomsterstanden og betragtes som fremmede bestanddele.

For fragmenterede blomster gælder desuden: Højst 2 % af stilkene må være længere end 2,0 cm, og højst 20 % af stilkene må være længere end 1,5 cm.

● **Tungmetaller (Ph. Eur. 2.4.27.)**

Testen udføres i henhold til Ph. Eur. 2.4.27. med pulveriseret droge (ca. 5 mm store partikler dvs. sigte 5600; Ph. Eur. 2.1.4.) gennem anvendelse af forskellige atomabsorptions- og emissionsteknikker.

Cadmium: højst 1,0 ppm

Bly: højst 5,0 ppm

Kviksølv: højst 0,1 ppm

Herudover kan det være nødvendigt at tilføje test for andre relevante tungmetaller afhængig af den pågældende dyrknings- og fremstillingsmetode, da cannabis kan ophobe tungmetaller gennem bioakkumulation.

● **Tørringstab (Ph. Eur. 2.2.32.) / Bestemmelse af vandindhold (Ph. Eur. 2.2.13.)**

Drogen skal opfylde krav om højst 10 % indhold.

Tørringstab (Ph. Eur. 2.2.32. Metode B): Bestemmes på 0,500 g af den pulveriserede droge (ca. 5 mm store partikler dvs. sigte 5600; Ph. Eur. 2.1.4.) ved opvarmning i 24 timer ved 40°C over *diphosphorpentoxid R* og vakuum (1,5 – 2,5 kPa).

Bestemmelse af vandindhold (Ph. Eur. 2.2.13.): For droger, der indeholder mere end 10 ml/kg (1 % V/m) æterisk olie (Ph. Eur. 2.8.12 og Essential Oils, Ph. Eur. 2098), kan der udføres en test for vandindhold ved destillation (Ph. Eur. 2.2.13.) i stedet for tørringstabstesten.

● **Pesticider (Ph. Eur. 2.8.13.)**

Den pulveriserede droge (ca. 5 mm store partikler dvs. sigte 5600; Ph. Eur. 2.1.4.) skal opfylde kravene i Ph. Eur. 2.8.13. for pesticider.

● **Aflatoxiner (Ph. Eur. 2.8.18.)**

Test for aflatoxiner udføres i henhold til Ph. Eur. "Determination of aflatoxins B₁ in herbal drugs (2.8.18.)". Drogen må ikke indeholde mere end 2 µg/kg aflatoxin B₁.

● **Mikrobiel renhed (Ph. Eur. 5.1.8. eller Ph. Eur. 5.1.4)**

Test for mikrobiel renhed for drogen skal overholde kravene i Ph. Eur. 5.1.8 eller Ph. Eur. 5.1.4 afhængig af yderligere drogetilberedning og administrationsvej.

KVANTITATIV BESTEMMELSE

Cannabinoider

Væskekromatografi (UHPLC) (Ph. Eur. 2.2.29.)

Testopløsning 1:

1000 mg af den pulveriserede droge (ca. 5 mm store partikler dvs. sigte 5600; Ph. Eur. 2.1.4.) omrystes (ca. 300 rpm) i 15 minutter med 40 mL ethanol R og centrifugeres herefter (3000 rpm). Den klare supernatant hældes over i en 100mL målekolbe. Droge-resten ekstraheres yderligere to gange med 25 mL *ethanol R*. Supernatanterne samles og der fyldes op til 100 mL med ethanol R. Opløsningen filtreres derefter gennem et papirfilter, og filtreres igen gennem et PTFE-membranfilter med en porestørrelse på 0,45 µm.

Testopløsning 2:

1,0 mL af filtratet fortyndes op til 10 mL med solvent, hvilket giver en fortynding på 10 x.

Testopløsning 3:

1,0 mL af *testopløsning 2* fortyndes op til 10 mL med solvent, hvilket giver en fortynding på 100 x.

Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, CBD og CBN beregnes ud fra testopløsning 2. THCA og CBDA beregnes ud fra testopløsning 3.

Solvent: Blanding af 7 volumen mobilfase A og 3 volumen mobilfase B (se nedenfor under *eluering*).

Referenceopløsninger:

- 1) Δ^9 -THC (1 mg/mL i methanol)
- 2) THCA (1 mg/mL i methanol)
- 3) CBD (1 mg/mL i methanol)
- 4) CBDA (1 mg/mL i methanol eller acetonitril)
- 5) CBN (1 mg/mL i methanol)
- 6) Δ^8 -THC (1 mg/mL i methanol)
- 7) Resolutionsopløsning Δ^8 -THC / Δ^9 -THC

Resolutionsopløsning fremstilles af Δ^9 -THC og Δ^8 -THC med en koncentration på hhv. 0,04 mg/ml og 0,0025 mg/ml. Opløsningen kan for eksempel fremstilles ved at blande 400 μ L referenceopløsning 1) og 25 μ L referenceopløsning 6) i en 10 ml målekolbe. Omryste blandingen med 4 ml Methanol R og derefter fylde op til mærket med *Methanol R*.

Kalibreringskurver: Bestemmes ud fra mindst 6 koncentrationer i intervallet 0,05 – 0,5 mg/mL fortyndet med solvent (se ovenfor).

Kromatografisk system: UHPLC-system.

Kolonne:

- dimensioner: Ø= 2,1 x l= 150 mm, rustfrit stål-
 - stationær fase: C18 (1,7 μ m) f.eks. Acquity, Waters.
- Kolonnetemperatur: 30°C

Eluering:

Mobil fase A: opløsning af 0,1 % myresyre i *acetonitril R*

Mobil fase B: opløsning af 0,1 % myresyre i *vand R*

Flow: 0,4 mL/min

Gradient:

Tid (min.)	Mobilfase A (% V/V)	Mobilfase B (% V/V)
0 – 6	70	30
6 – 10,5	70 → 100	30 → 0
10,5 – 10,7	100	0
10,7 - 11	100 → 70	0 → 30

Detektor: UV-detektor, 228 nm.

Injektor: auto-injektor ved 8°C

Injektionsvolumen: 10 μ L

<i>Substans</i>	<i>Relativ retentionstid, (ca.):</i>
CBDA	0,48
CBD	0,57
CBN	0,88
Δ^9 -THC	1,00
Δ^8 -THC	1,02
THCA	1,12

Egnethedstest af systemet:

Resolution:

Resolutionen mellem toppene for Δ^8 -THC og Δ^9 -THC i resolutionsblandingen bør være $\geq 1,2$.

Nøjagtighed:

THCA-referenceopløsningen injiceres 6 gange, og der tages et gennemsnit af arealerne. Den relative standardafvigelse (RSD%) bør være $\leq 2,0$ %.

Beregning

1) Det procentvise indhold af **Δ^9 -THC, CBD, Δ^8 -THC og CBN** beregnes ved at anvende følgende formel:

$$A \times B \times 10,000$$

$$C \times (100 - D)$$

A = Koncentration af Δ^9 -THC/ CBD/ Δ^8 -THC/ CBN i prøveopløsningen i mg/ml som beregnet ved anvendelse af en kalibreringskurve udarbejdet med referenceopløsning 1)

B = renheden af Δ^9 -THC/ CBD/ Δ^8 -THC/ CBN -standarden i %

C = mængde af droge anvendt til at fremstille prøveopløsningen, i gram (1,000 g)

D = drogens tørringstab i %

2) Det procentvise indhold af **THCA og CBDA** beregnes ved at anvende følgende formel:

$$A \times B \times 100,000$$

$$C \times (100 - D)$$

A = Koncentration af THCA/CBDA i prøveopløsningen i mg/ml som beregnet ved anvendelse af en kalibreringskurve udarbejdet med referenceopløsning 2)

B = renheden af THCA/CBDA-standardens i %

C = mængde af droge anvendt til at fremstille prøveopløsningen, i gram (1,000 g)

D = drogens tørringstab i %

Beregning af det totale indhold af Δ^9 -THC og CBD i procent:

Δ^9 -THC + 0,877*THCA = den totale sum af THC-ækvivalenter, beregnet som Δ^9 -THC.

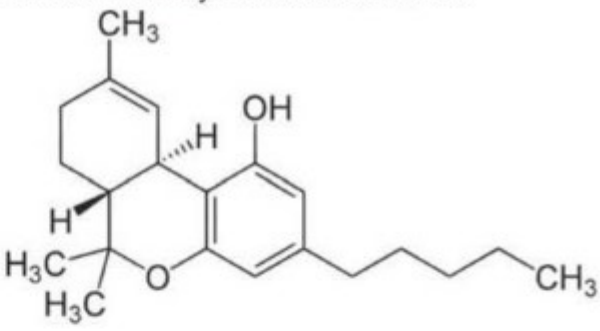
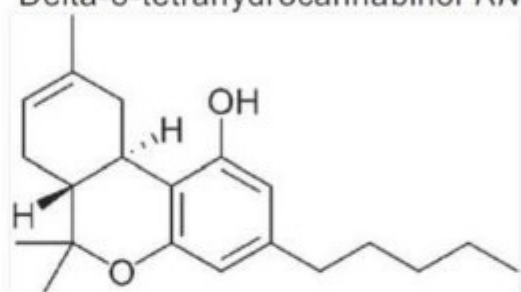
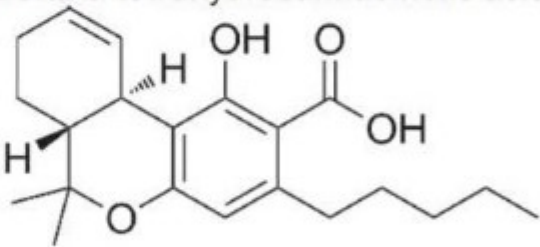
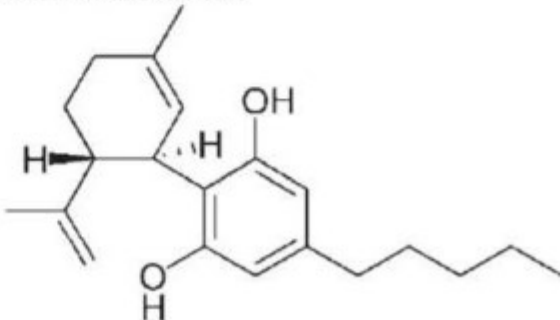
CBD + 0,877*CBDA = den totale sum af CBD-ækvivalenter, beregnet som CBD.

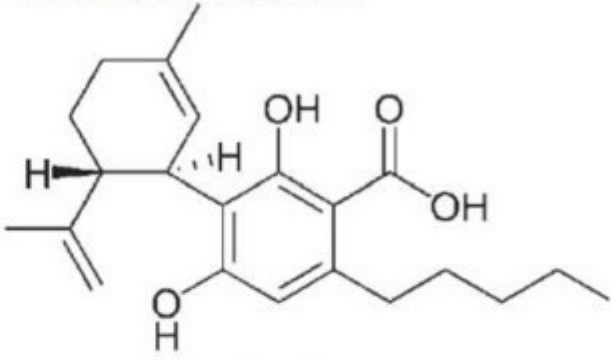
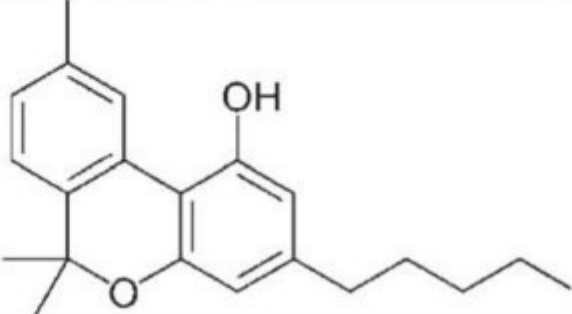
Korrektionsfaktor på 0,877 anvendes til omregning af det faktisk målte indhold af THCA (MW: 358,5) og CBDA (MW: 358,5) til de beregnede ækvivalente værdier for Δ^9 -THC (MW: 314,5) og CBD (MW: 314,5).

Grænser:

- CBN: maksimum 1.0 %:
- Rapporteringsgrænse: 0.05 %, skal indberettes som højst 0,05%.

Andre eventuelle relevante indholdsstoffer og urenheder skal fremgå af specifikationen.

Δ^9-THC: delta-9-Tetrahydrocannabinol	Delta-9-tetrahydrocannabinol <i>RN</i>  $C_{21}H_{30}O_2$ M_r 314.46
Δ^8-THC: delta-8-Tetrahydrocannabinol	Delta-8-tetrahydrocannabinol <i>RN</i>  $C_{21}H_{30}O_2$ M_r 314.46
THCA: Tetrahydrocannabinolsyre	Delta-9-tetrahydrocannabinolic acid <i>RN</i>  $C_{22}H_{30}O_4$ M_r 358.47
CBD: Cannabidiol	Cannabidiol <i>RN</i>  $C_{21}H_{30}O_2$ M_r 314.46

CBDA: Cannabidiolsyre	Cannabidiolic acid <i>RN</i>  $C_{22}H_{30}O_4$ M_r 358.47
CBN: Cannabinol	Cannabinol <i>RN</i>  $C_{21}H_{26}O_2$ M_r 310.43

OPBEVARING

Beskyttet mod lys og fugt i lufttæt emballage. Den harpiks, som cannabis udskiller, kan absorberes af bestemte overflader og kan trænge ind i og igennem plastik.

PRODUKTFORMER FOR MEDICINSK CANNABIS

Supplerende produktformer, der accepteres for produkter indeholdende medicinsk cannabis. Desuden kan accepterede standardtermer for ordinære lægemidler angivet i DLS anvendes.

Dansk	Engelsk	DLS
Urtete/ inhalationsdamp, droge	Herbal tea/inhalation vapour, herbal drug	2019.0
Inhalationsdamp, droge	Inhalation vapour, herbal drug	2019.0