

Identitätsprüfung von Cannabisprodukten mittels Schnelltests

Das Zentrallabor (ZL) hat Untersuchungen mit allen auf dem Markt befindlichen Testsystemen durchgeführt und seine Ergebnisse dazu in einem Fachvortrag in NRW vorgestellt und in den PZen 49/2023 und 06/2024 veröffentlicht.

Fazit ist, dass Schnelltests **unter bestimmten Bedingungen** als Alternative zu den Prüfvorschriften in DAB bzw. DAC/NRF genutzt werden können.

Diesem Fazit schließt sich das LAsD an.

Folgende Bedingungen müssen erfüllt sein:

1. Das Prüfzertifikat nach ApBetrO für das Cannabisprodukt liegt vor
2. Die Verpackung ist unversehrt
3. Die organoleptischen Kriterien sind erfüllt. (Z. Bsp. für Cannabisblüten: Übereinstimmung der makroskopischen (und mikroskopischen) Merkmale mit den Vorgaben in der Monographie)
4. Es werden ausschließlich Testsysteme mit validierten Produkten des Anbieters angewendet
5. Die Validierung bezieht sich auf gleiche Matrix wie das zu prüfende Cannabisprodukt
6. Die Validierungsunterlagen sind für die Apotheke einsehbar und wurden u. a. auf Spezifität, Robustheit und Geeignetheit für das Produkt geprüft; dazu hat das ZL eine Checkliste entwickelt
7. Die Testdurchführung orientiert sich genau an Vorgaben der Gebrauchsinformation
8. Bei Cannabisblüten und -extrakten erfolgt jeweils ein THC **und** CBD-Nachweis, entweder
 - a. THC mittels immunchemischem Verfahren + CBD mittels Farbttest oder
 - b. THC/CBD mittels Kombi-Farbttest

siehe auch:

„Praxishilfe zu alternativen Identifizierungsverfahren von Cannabisprodukten“ vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker

https://www.zentrallabor.com/pdf/Praxishilfe_Cannabis.pdf

Weitere Überprüfungsparameter finden sich in der „Checkliste für den Einsatz von alternativen Identitätstests für Cannabisprodukte in der Apotheke“

https://www.zentrallabor.com/pdf/Checkliste_Cannabisprodukte.pdf



Ausgangslage: Identitätsprüfungen von Cannabisprodukten in der Apotheke

Cannabis wird in Form von Blüten, isoliertem Hauptwirkstoff Dronabinol (= Δ -9-Tetrahydrocannabinol, THC) als Reinsubstanz oder als Lösung / Konzentrat wie auch in Form von eingestellten Extrakten verordnet. Die Blüten (und Extrakte) lassen sich dabei in drei Produktgruppen einteilen: THC-dominant, THC/CBD-balanced und CBD-dominant. Die verschiedenen offiziellen Monographien im DAB und DAC/NRF beschreiben zur Identifizierung die Durchführung einer Dünnschichtchromatographie (DC), wobei im Falle der Cannabisblüten noch eine zusätzliche Überprüfung der makroskopischen (und mikroskopischen) Merkmale gefordert ist.

Alternativen zur Durchführung einer Dünnschichtchromatographie (DC)

Alternativ zur Durchführung einer DC, bieten einige Vertrieber der Ausgangsstoffe Teststreifen zur Identifizierung von THC auf immunchemischer Basis an.

Die alternative Identifikation von CBD erfolgt ausschließlich über Farbreaktionen. Da auch THC mittels Farbreaktionen nachgewiesen werden kann, werden ebenfalls Kits mit zweistufigen Farbtests vertrieben, welche sowohl THC als auch CBD nachweisen.

Übersicht der auf dem Markt verfügbaren und vom ZL untersuchten Testkit-Methoden

- THC-ID-Tests in Dronabinol-Rezeptursubstanzen / Konzentraten / Lösungen (immunchemische Teststreifen)
- THC-Tests für Cannabisprodukte (immunchemische Teststreifen)
- THC/CBD-Farbreaktionen als Kombiset-Kit (zweistufiger Farbttest)
- Teststreifen (THC) und Farbreaktion (CBD) als Kombiset-Kit
- Farbreaktionstests für CBD
- Farbreaktionstest für THC

Dronabinol

Immunchemische Teststreifen

Da diese Tests ursprünglich zum Nachweis von Cannabis im Urin entwickelt wurden, sind diese in der Regel auf den Nachweis des wasserlöslichen Metaboliten 11-nor-9-carboxy-THC ausgelegt. Um nun das wasserunlösliche THC nachweisen zu können, müssen die Cannabisprodukte zuerst in einem geeigneten Lösungsmittel (häufig Alkohole oder DMSO) gelöst und anschließend stark wässrig verdünnt werden (zu hohe Mengen an Alkohol können zu falsch negativen Ergebnissen führen). Die Nachweisgrenze für THC kann somit von der des wasserlöslichen THC-Metaboliten abweichen, weshalb die THC Nachweisgrenze vom Vertrieber der Tests für das zu prüfende Produkt validiert und für die Apotheke nachvollziehbar dokumentiert sein muss. Daraus ergibt sich weiterhin, dass bei der Durchführung die Gebrauchsanweisung des Tests genau eingehalten werden muss.

Untersuchungen im ZL haben ergeben, dass

- immunchemische THC-Teststreifen grundsätzlich geeignet sind, um Dronabinol sowohl als Rezeptursubstanz als auch in Form eines Konzentrats oder einer Lösung zu identifizieren.



- Kreuzreaktivitäten mit Cannabinol zu vernachlässigen sind, da immunchemische Tests bei der maximal erlaubten Menge an Cannabinol von 1% negativ ausfallen.
- Die Kreuzreaktivität mit THC-Säure zu vernachlässigen ist, da zur Herstellung des Dronabinols THC-Säure zu THC decarboxyliert wird.

Voraussetzung für die Akzeptanz der alternativen Identifizierung des Dronabinols mittels Teststreifen oder Farbtest

- Die Unversehrtheit des Siegels der Dronabinol-Verpackung
- Bei Dronabinol Reinsubstanz: Das Vorliegen einer fast farblosen bis hellgelben an der Oberfläche bisweilen blass violetten, öligen Flüssigkeit oder harzartigen Masse
- Das Vorhandensein eines vollständigen Analysenzertifikats (entsprechend § 6 ApBetrO)
- Das Vorliegen eines qualifizierten Validierungsberichts

Cannabisblüten

Es muss sowohl ein THC- als auch ein CBD-Nachweis erfolgen, damit (wie bei einer DC) eine Einordnung in eine der drei Produktgruppen THC-dominant, THC/CBD-balanced oder CBD-dominant möglich ist.

Aus diesem Grund sollten hier vorzugsweise **CBD-Farbtests in Kombination mit THC-Teststreifen** oder **THC/CBD-Kombi-Farbtests** Anwendung finden. Bei der Klassifizierung der geprüften Cannabisprodukte sind die Nachweisgrenzen der verwendeten Testverfahren zu berücksichtigen.

Immunchemische Teststreifen

- Immunchemische THC-Tests sind in der Lage CBD-dominante Cannabisblüten von den anderen zwei Produktgruppen zu unterscheiden, da bei diesen eine schwache bis starke Testlinie auftritt (negativer Test). Eine Unterscheidung zwischen THC-dominant und THC/CBD-balanced ist jedoch nicht möglich, da bei beiden Produktgruppen keine Testlinie auftritt (positiver Test).
- Die Kreuzreaktivität mit Cannabinol spielt keine Rolle, da diese bei den Blüten gemäß DAB auf max. 1 % begrenzt ist. Die Kreuzreaktivität mit THC-Säure ist ebenfalls zu vernachlässigen da gemäß DAB der Gesamtgehalt an THC aus der Summe von THC und THC-Säure gebildet wird.
- Im Falle der Cannabisblüten wird vorrangig THC-Säure detektiert, da diese in größeren Mengen in den Blüten vorliegt. Diese kann durch unterschiedliche Trocknungs- und Lagerungsverfahren in den Blütenprodukten unterschiedlich hoch sein.
- Es ist wichtig zu beachten, dass die Sensitivität der Testverfahren für THC-Säure geringer als für THC ist. Bei einem unklaren Ergebnis ist es deshalb anzuraten, die Cannabisblüten im Trockenschrank (lt. DAC/NRF: 120°C, 2 h) vorzubehandeln. Durch das Erhitzen wird die vorhandene THC-Säure zu THC decarboxyliert und ist nun leichter zu detektieren.

Schnelltests auf Basis von Farbreaktionen

- CBD-Farbtests im Kombi-Set mit THC-Teststreifen
 - CBD-Farbtests sind in der Lage **die THC-dominanten Cannabisblüten** von den anderen zwei Produktgruppen zu unterscheiden, da das **Testergebnis negativ** ausfällt. Eine Unterscheidung zwischen CBD-dominant und THC/CBD-balanced ist jedoch nicht möglich, da bei beiden



Produktgruppen die gewünschte Farbreaktion abläuft (positiver Test). Ausschlaggebend hierfür ist jedoch stets die Nachweisgrenze des Tests für das zu prüfende Produkt.

- In Kombination mit den Ergebnissen aus dem THC-Test auf immunchemischer Basis können die drei verschiedenen Produktgruppen (THC-dominant, THC/CBD-balanced, CBD-dominant) identifiziert werden. Bei der **THC-dominanten** Produktgruppe liefert lediglich der immunchemische **THC-Teststreifen** ein **positives** Testergebnis, bei der **CBD-dominanten** Produktgruppe liefert lediglich der **CBD-Farbttest** ein **positives** Testergebnis und bei der Produktgruppe **THC/CBD-balanced** liefern **beide Testverfahren ein positives Testergebnis**. Die Voraussetzung hierfür ist stets die Einhaltung der Nachweisgrenze des Tests für das zu prüfende Produkt.
- **THC/CBD-Kombi-Farbtests**
 - Bei einem Kombi-Farbttest können in einem einzigen zweistufigen Testverfahren die drei Produktgruppen unterschieden werden.
 - Es ist jedoch zu beachten, dass bei den Produktgruppen **CBD-dominant und THC/CBD balanced** im Fall des CBD-Nachweises nur schwache Farben entstehen können, die in Abhängigkeit der subjektiven Wahrnehmung Probleme bei der Unterscheidung von einem negativen CBD-Nachweis bereiten können. Für die Zuordnung der Cannabisblüten in eine der drei Produktgruppen mittels eines THC/CBD Kombitests ist eine eindeutige Farberkennung beider CBD- und THC-Nachweisreaktionen erforderlich. Auch hier kann eine vorangegangene Erhitzung der Blüten zu eindeutigeren Ergebnissen führen

Voraussetzung für die Akzeptanz der alternativen Identifizierung von Cannabisblüten mittels Teststreifen

- Übereinstimmung der makroskopischen (und mikroskopischen) Merkmale mit den Vorgaben in der Monographie.
- Das Vorhandensein eines vollständigen Analysenzertifikats (entsprechend § 6 ApBetrO)
- Das Vorhandensein eines qualifizierten Validierungsberichts.

Cannabisextrakte

Auch hier muss sowohl ein THC- als auch ein CBD-Nachweis erfolgen, um eine Einordnung (wie bei einer DC) in eine der drei Produktgruppen THC-dominant, THC/CBD-balanced oder CBD-dominant zu ermöglichen.

Es gilt das Gleiche für die immunchemischen Teststreifen und zweistufigen Farbtests bei Cannabisextrakten wie es bereits bei Cannabisblüten beschrieben wurde.

Bei Extrakten ist es besonders wichtig, auf die Einhaltung der Nachweisgrenzen zu achten. Beispiel: Ein Extrakt mit 2 mg / ml THC und 20 mg / ml CBD würde bei einer Nachweisgrenze von 1-2 mg / ml des Testverfahrens positiv anschlagen und wäre somit nicht mehr von der balanced Gruppe zu unterscheiden.

Immunchemische Teststreifen

- Immunchemische THC-Teststreifen können grundsätzlich in der THC-dominanten Produktgruppe THC nachweisen.



Schnelltests auf Basis von Farbreaktionen

- Auch bei Cannabisextrakten kommen sowohl **CBD-Farbttests im Kombi-Set mit THC-Teststreifen** als auch **THC/CBD-Kombi-Farbttests** zum Einsatz. Es gilt das Gleiche für die zweistufigen Farbttests bei Cannabisextrakten wie es bereits bei Cannabisblüten beschrieben wurde.

Validierung des Testverfahrens

Der Validierungsbericht des verwendeten alternativen Prüfverfahrens muss für die Apotheke einsehbar sein und auf die in der Checkliste dieser Arbeitshilfe aufgeführten Kriterien überprüft werden. Die Validierungsberichte sind in der Regel auf den Webseiten der Anbieter zum Ausdruck bereitgestellt oder werden von den Anbietern auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Weiterhin werden bei einigen Anbietern bereits in den Gebrauchsinformationen Hinweise auf validierte Produkte, Nachweisgrenzen und andere nützliche Informationen gegeben.

Ein besonderes Augenmerk ist auf die Matrix, in welcher das Testverfahren validiert wurde, zu legen.

- Das bedeutet, dass bei einem Testverfahren, welches für die Identifikation von THC in Dronabinol geeignet ist, die Validierung mit dem entsprechenden zu prüfenden Produkt (Dronabinol, Konzentrat oder Lösung) durchgeführt wurde.
- Die Validierung sollte mit Cannabisblüten durchgeführt und die Nachweisgrenzen angegeben worden sein
- Extrakte: Die Eignung der Tests sollte mit tatsächlichen Produkten erhoben worden sein. Eine Validierung der Nachweisgrenzen mit reinen Referenzsubstanzen (THC und CBD) in MCT in unterschiedlichen Konzentrationen reicht aufgrund unserer Untersuchungen nicht immer aus, da hier nicht ausgeschlossen werden kann, dass Eigenfärbungen des Extrakts (durch Pflanzenbestandteile, Chlorophyll) oder Kreuzreaktionen mit den sonstigen im Extrakt enthaltenen Bestandteilen (z.B. andere Cannabinoide, Terpene, Flavonoide) die Nachweisgrenzen beeinflussen bzw. verschieben können.

Weitere Überprüfungsparameter finden sich in der Checkliste für den Einsatz von alternativen Identitätstests für Cannabisprodukte in der Apotheke.



Checkliste für den Einsatz von alternativen Identitätstests für Cannabisprodukte in der Apotheke

Erläuterungen siehe Praxishilfe - Cannabisprodukte		
<p>Validierungsbericht</p>		<p>Liegt der Apotheke ein Validierungsbericht für den verwendeten Test vor?</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein </p> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">➔ wenn nein:</p> <p>Validierungsbericht anfordern, wenn keiner vorhanden ist, wird der Einsatz nicht empfohlen, daher DC</p>
<p>Spezifität (wurde überprüft ob „andere“ Stoffe oder Bestandteile einen Einfluss auf das Ergebnis haben)</p>		<p>Wurde die Spezifität des Testverfahrens evaluiert?</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein </p> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">➔ wenn nein:</p> <p>Der Einsatz wird nicht empfohlen, daher DC</p>
<p>Robustheit (Ist die Methode noch geeignet, wenn von den Durchführungsvorgaben abgewichen wird, z.B. einzusetzende Menge oder Reaktionszeit)</p>		<p>Wurde eine Robustheit des Testverfahrens evaluiert?</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein </p> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">➔ wenn nein:</p> <p>Die Durchführungsparameter des Test müssen exakt eingehalten werden</p>

