

Darreichungsformen für medizinisches Cannabis

Globale Entwicklungen, pharmazeutisch-medizinische Bewertung
und regulatorische Einordnung

Masterarbeit

zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs, M.D.R.A.“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Verena Daniel

geboren in

Bamberg

Hennef 2025

Erstgutachter: Prof. Dr. Werner Knöss

Zweitgutachter: Dr. Bernd Roether

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Cannabis sativa</i> L.	1
1.1.1	Wirkweise von THC und CBD sowie Bedeutung des First-Pass-Metabolismus	2
1.1.2	Globaler Überblick zur Legalisierung von Cannabis	4
1.1.3	Rechtliche Situation zu Cannabis in Deutschland.....	7
1.2	Ziel und Fragestellungen der Arbeit.....	8
2	Material und Methoden	8
3	Darreichungsformen.....	10
3.1	Inhalative Darreichungsformen	11
3.1.1	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit inhalativer Darreichungsformen.....	13
3.1.2	Forschung und Entwicklung zu inhalativen Darreichungsformen	15
3.2	Oromukosale Darreichungsformen.....	19
3.2.1	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit oromukosaler Darreichungsformen.....	19
3.2.2	Forschung und Entwicklung zu oromukosalen Darreichungsformen	22
3.3	Orale Darreichungsformen	29
3.3.1	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit	30
3.3.2	Forschung und Entwicklung zu oralen Darreichungsformen.....	32
3.4	Suppositorien (rektale und vaginale Darreichungsformen).....	47
3.4.1	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit	47
3.4.2	Forschung und Entwicklung zu rektalen und vaginalen Darreichungsformen	48
3.5	Transdermale therapeutische Systeme und Dermatika.....	50
3.5.1	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit	50
3.5.2	Transdermale Cannabinoid-Systeme in der klinischen Entwicklung	50
3.6	Parenteralia (Injektionen/Infusionen)	54
3.6.1	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit parenteraler Darreichungsformen.....	54
3.6.2	Parenterale Cannabisprodukte in klinischer Entwicklung	54
3.7	Augentropfen	57
3.7.1	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit cannabinoidhaltiger Augentropfen.....	57
3.7.2	Forschung und Entwicklung cannabinoidhaltiger Augentropfen	58
3.8	Nasensprays	59
3.8.1	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit nasaler Darreichungsformen	59
3.8.2	Forschung und Entwicklung zu nasalen Cannabinoid-Sprays.....	59
4	Diskussion	61
4.1	Vergleich der Darreichungsformen	61

4.2	Regulatorische Hürden und globale Unterschiede	65
4.3	Perspektive pharmazeutischer Unternehmen	67
4.4	Forschungsbedarf und Studiendesign	69
4.5	Technologische Trends	70
4.6	Patientenpräferenzen und Anwendungsakzeptanz	71
5	Schlussfolgerungen / Ausblick	73
6	Zusammenfassung	75
7	Literaturverzeichnis	76
8	Anhang	98

Abkürzungsverzeichnis

11-OH-THC	11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
5-HT _{1A}	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor Typ 1A, engl. <i>5-Hydroxytryptamine receptor 1A</i>
7-COOH-CBD	7-Carbonsäure-Cannabidiol
7-OH-CBD	7-Hydroxy-Cannabidiol
ACTRN	Australian and New Zealand Clinical Trials Registry Number
AE	unerwünschtes Ereignis, engl. <i>Adverse Event</i>
AIDS	menschliches Abwehrschwächesyndrom, engl. <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
AMG	Arzneimittelgesetz
ANZCTR	Australian New Zealand Clinical Trials Registry
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ARTG	Australian Register of Therapeutic Goods
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, engl. <i>„Area Under the Curve“</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CanG	Cannabisgesetz
CB1	Cannabinoid-Rezeptor Typ 1
CB2	Cannabinoid-Rezeptor Typ 2
CBD	Cannabidiol
CBDA	Cannabidiolsäure
CBDV	Cannabidivarin
CBG	Cannabigerol
C _{max}	maximale Plasmakonzentration eines Wirkstoffs
CYP2C19	Cytochrom-P450-Isoenzym 2C19
CYP2C9	Cytochrom-P450-Isoenzym 2C9
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
DS	Dravet-Syndrom
EMA	Europäische Arzneimittelagentur, engl. <i>European Medicines Agency</i>
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht, engl. <i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trial
FAAH	Fettsäureamid-Hydrolase, engl. <i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i>
FD&C Act	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
FDA	U.S. Food and Drug Administration

GABA	Gamma-Aminobuttersäure, engl. <i>Gamma-Amino-Butyric Acid</i>
GACP	Leitlinie über die gute Anbau- und Sammelpraxis, engl. <i>Good Agricultural and Collection Practices</i>
GMP	Gute Herstellungspraxis, engl. <i>Good Manufacturing Practice</i>
GPR55	G-Protein-gekoppelter Rezeptor, engl. <i>G protein-coupled receptor 55</i>
KCanG	Konsumcannabisgesetz
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
logP	n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient, Maß für die Lipophilie (Fettlöslichkeit)
MCT	Mittelkettiges Triglyzeridöl
MDR	Europäische Medizinprodukte-Verordnung, engl. <i>Medical Device Regulation</i>
MedCanG	Medizinal-Cannabisgesetz
MRP	Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure)
MS	Multiple Sklerose
NCT	National Clinical Trial
NDA	New Drug Application
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
PPAR	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor, engl. <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
SEDDS	engl. <i>self-emulsifying drug delivery systems</i>
SNEDDS	engl. <i>self-nanoemulsifying drug delivery systems</i>
$t_{\frac{1}{2}}$	Halbwertszeit
TGA	Therapeutic Goods Administration
THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol oder auch Dronabinol
THCA	Tetrahydrocannabinolsäure
THC-COOH	11-Nor-9-Carboxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
THC-HS	THC-Hemisuccinat
THCV	Tetrahydrocannabivarin
$t_{\max}$	Zeitpunkt, zu der die maximale Plasmakonzentration ($c_{\max}$) eines Wirkstoffs erreicht wird
TMP	Tetramethylpyrazin
TMZ	Temozolomid
TRPV1	Transient-Rezeptor-Potential-Kanal vom Subtyp Vanilloid 1, engl. <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>
TSC	Tuberöser Sklerose
USA	Vereinigte Staaten von Amerika, engl. <i>United States of America</i> ;
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des THC- und CBD-Metabolismus	3
Abbildung 2: Legaler Status von Cannabis für den Freizeitgebrauch auf der Welt (Stand: 04/2025) [11].....	4
Abbildung 3: Legaler Status von Medizinal Cannabis auf der Welt (Stand: 05/2025) [12].....	5
Abbildung 4: Aktuelle Darreichungsformen für medizinisches Cannabis im Überblick	10
Abbildung 5: SyqeAir®-Inhalator mit austauschbarem Kartuschen-System [65].....	17
Abbildung 6: CBD-Plasmakonzentrationen nach oromukosaler Gabe - Vergleich zwischen oromukosalen Spray (Sativex®), einem sublingualen Extrakt (<i>Oil</i>) und sublingualen Streifen (<i>Waferix</i>) (Hosseini et al. (2020) [74])	21
Abbildung 7: Schematische Darstellung verschiedener Emulsionssysteme [102].....	27
Abbildung 8: Orale Darreichungsformen mit medizinischem Cannabis im Überblick.....	29
Abbildung 9: Korrelation zwischen applizierter THC-Dosis (mg) und maximaler Plasmakonzentration (c_{max}) [ng/mL] nach oraler Gabe von THC in verschiedenen Darreichungsformen: (a) Kapseln, (b) Dekokte, (c) Öle, (d) Tabletten und (e) Esswaren (<i>edibles</i>) [108]	32
Abbildung 10: Plasmakonzentrationen von THC und seinen Metaboliten nach oraler und rektaler Applikation im Vergleich [177].....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zugelassene Fertigarzneimittel auf der Basis von Cannabinoiden	2
Tabelle 2: Gängige Inhalationsmethoden im Vergleich.....	11
Tabelle 3: Vergleich ausgewählter pharmakokinetischer Parameter bei inhalativer und oraler THC-Gabe (Sholler et al. (2022) [50])	14
Tabelle 4: Veröffentlichte Daten zur Pharmakokinetik zu inhalativer und oraler THC/CBD-Gabe von Tetra Bio-Pharma [51]	15
Tabelle 5: Inhalative Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung.....	16
Tabelle 6: Vergleich ausgewählter pharmakokinetischer Parameter bei oromukosalen Darreichungsformen	20
Tabelle 7: Daten zur Pharmakokinetik von mit THCV und CBD angereicherter sublingualer Streifen	22
Tabelle 8: Oromukosale Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung	23
Tabelle 9: Vergleich ausgewählter pharmakokinetischer Parameter zu oromukosalen Darreichungsformen mit NanoCelle™-Technologie.....	26
Tabelle 10: Vergleich der technologischen Erweiterung der Patente US11602504B2 und US20230201130A1 zur Formulierung sublingualen Streifen von Fa. IntelGenx Corb ..	28
Tabelle 11: Übersicht der NRF-Rezepturen für oral applizierbare Cannabis-Zubereitungen [8]	30
Tabelle 12: Vergleich SEDDS und SNEDDS [106]	34
Tabelle 13: Orale Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung.....	35
Tabelle 14: Vergleich der Publikationen von Spiera et al. (2023) und Stone et al. (2025)	41
Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter von TurboCBD™ im Vergleich zu nicht-liposomales CBD [162].....	42
Tabelle 16: Vergleich ausgewählter pharmakokinetischer Parameter zu rektaler Applikation zu oralen Applikation [177]	48
Tabelle 17: Transdermale oder topische Cannabisformulierungen in Entwicklung.....	51
Tabelle 18: Parenterale Cannabinoid-Formulierungen in Entwicklung oder Anwendung	55
Tabelle 19: Cannabinoidhaltige Augentropfen in Entwicklung	58
Tabelle 20: Vergleich pharmakokinetischer Eigenschaften, zugelassener Indikationen, Forschungsbereiche und Entwicklungsschwerpunkte cannabinoidhaltiger Darreichungsformen	61

1 Einleitung

1.1 *Cannabis sativa* L.

Cannabis (*Cannabis sativa* L.) ist eine Pflanze aus der Familie der Hanfgewächse (*Cannabaceae*) und zählt zu den ältesten und bekanntesten Nutz- und Heilpflanzen der Menschheit. Die Pflanze enthält zahlreiche bioaktive Inhaltsstoffe, insbesondere die Cannabinoide Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC oder auch Dronabinol) und Cannabidiol (CBD), die für ihre pharmakologischen und psychoaktiven Wirkungen bekannt sind.

Historisch wurde Cannabis über Jahrtausende hinweg in verschiedenen Kulturen zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, etwa zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen, neurologischen Erkrankungen und Übelkeit. Gleichzeitig besitzt Cannabis aufgrund seiner psychoaktiven Eigenschaften eine lange Tradition als Rauschmittel, was zu kontroversen gesellschaftlichen Debatten und einem sich wandelnden regulatorischen Umgang geführt hat. Seit dem Ende des 20. Jahrhunderts erfährt Cannabis international eine Renaissance, sowohl im medizinisch-therapeutischen Kontext als auch im Hinblick auf die Liberalisierung für den Freizeitgebrauch. Diese Entwicklungen prägen die gegenwärtige wissenschaftliche und gesellschaftliche Diskussion.

Vor dem Hintergrund zunehmender medizinischer Nutzung und regulatorischer Differenzierung rückt die Frage nach geeigneten Darreichungsformen von Cannabis in den Fokus. Die Auswahl der Applikationsform beeinflusst maßgeblich die Bioverfügbarkeit, den Wirkungseintritt, die Wirkdauer sowie das Nebenwirkungsprofil der enthaltenen Wirkstoffe. Aus pharmazeutischer Sicht stellt die Entwicklung geeigneter Arzneimittelformen eine besondere Herausforderung dar, da Cannabinoide hydrophob und stark lipophil sind sowie durch den First-Pass-Metabolismus bei oraler Gabe deutlich in ihrer Bioverfügbarkeit limitiert werden können.

Zur Zeit sind weltweit nur wenige Arzneimittel medizinisch global zugelassen (s. Tabelle 1). Ergänzt werden diese in Deutschland durch magistrale Rezepturen auf Basis von THC oder CBD, die gegebenenfalls unter Berücksichtigung des Neuen Rezeptur-Formulariums (NRF) als sogenannte Rezepturarzneimittel nach § 7 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) hergestellt werden.

Tabelle 1: Zugelassene Fertigarzneimittel auf der Basis von Cannabinoiden

	Cannabinoides aus medizinischem Cannabis <i>Cannabis-derived compounds</i>		Synthetische Cannabinoide <i>Cannabis-related compounds</i>		
Produkt	Epidyolex®	Sativex®	Marinol®^a	Syndros®^a	Canemes®
Aktiver Wirkstoff	CBD	Nabiximols (THC:CBD 1:1)	THC		Nabilon
Darreichungsform	Orale Lösung	Oromukosale Spray	Kapsel	Orale Lösung	Kapsel
Zugelassene Indikation	Angewendet „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren“ sowie „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren“ [1]	Anwendung „zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.“ [2]	Zur Behandlung von „Anorexie im Zusammenhang mit Gewichtsverlust bei Patienten mit AIDS“ sowie von „Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer Chemotherapie bei Krebspatienten, die unzureichend auf herkömmliche Antiemetika angesprochen haben“ (Übersetzt aus dem Englischen) [3, 4]		Zur „Behandlung von chemotherapiebedingter Emesis und Nausea bei jenen Krebs-Patienten indiziert, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen“ [5]

^a zugelassen in den USA, Abgabe als „Import-Fertigarzneimittel ohne Zulassung“ gemäß § 73 Abs. 3 AMG in Deutschland möglich

1.1.1 Wirkweise von THC und CBD sowie Bedeutung des First-Pass-Metabolismus

Die Hauptwirkungen der Cannabinoide THC und CBD beruhen auf ihrer Interaktion mit dem endogenen Cannabinoid-System. Dieses physiologische Signalnetzwerk besteht aus den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren CB1 und CB2, körpereigenen Liganden (Endocannabinoide) sowie den Enzymen zu deren Synthese und Abbau [6].

THC besitzt eine Affinität zu beiden Rezeptortypen und wirkt als partieller Agonist. Der CB1-Rezeptor ist überwiegend im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert und moduliert dort u. a. die Freisetzung von Neurotransmittern wie Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat. Die Aktivierung beeinflusst verschiedene neuronale Funktionen wie Schmerzverarbeitung, Appetitregulation und kognitive Prozesse [6]. CB2-Rezeptoren befinden sich primär auf Immunzellen und sind mit der Modulation von Entzündungsprozessen assoziiert [7].

CBD besitzt geringe Affinität zu CB1 und CB2 auf und agiert an diesen Rezeptoren in Studien als inverser Agonist oder allosterischer Modulator [6]. Darüber hinaus beeinflusst es weitere molekulare Zielstrukturen, z. B. 5-HT_{1A}, TRPV1, PPAR-γ und Kalziumkanäle [8]. CBD hemmt zudem das Enzym FAAH, wodurch der Abbau des Endocannabinoids Anandamid vermindert wird [6].

Zusätzliche Bindungen an Rezeptoren wie GPR55 oder Ionenkanäle werden untersucht. Die funktionelle und klinische Bedeutung dieser Interaktionen ist Gegenstand laufender Forschung [8]. Ebenso wird in der Literatur der sogenannte „Entourage-Effekt“ beschrieben, der sich auf mögliche Wechselwirkungen von Cannabinoiden mit anderen pflanzlichen Inhaltsstoffen wie Terpenen oder Flavonoiden bezieht [9].

First-Pass-Metabolismus

THC und CBD sind stark lipophile Substanzen mit geringer Wasserlöslichkeit. Bei oraler Einnahme unterliegen sie einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber, wodurch ihre systemische Bioverfügbarkeit begrenzt ist. Sie werden primär über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert [10]. Der Metabolismus wird vereinfacht in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

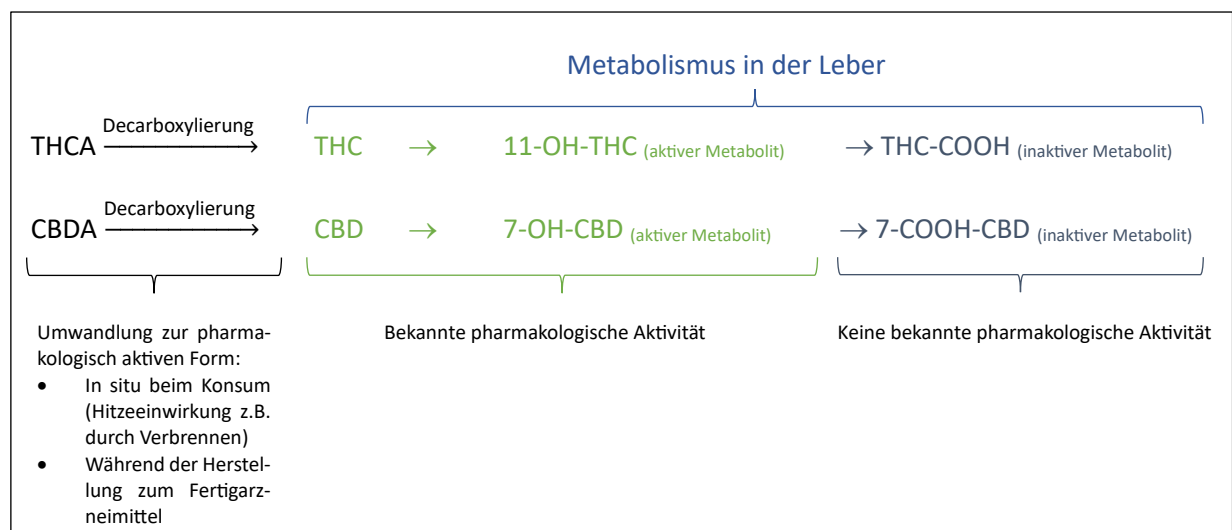


Abbildung 1: Schematische Darstellung des THC- und CBD-Metabolismus

Die Metabolisierung beeinflusst die systemische Verfügbarkeit beider Substanzen und trägt zur interindividuellen Variabilität der Plasmaspiegel bei [10]. Vor diesem Hintergrund werden alternative Applikationswege wie inhalative, sublinguale, transdermale, rektale oder

nasale Systeme untersucht, bei denen der First-Pass-Metabolismus teilweise oder vollständig umgangen werden kann.

1.1.2 Globaler Überblick zur Legalisierung von Cannabis

Weltweit ist seit Beginn des 21. Jahrhunderts ein klarer Trend zur Legalisierung und Entkriminalisierung von Cannabis zu beobachten, insbesondere im medizinischen Kontext. Diese regulatorischen Veränderungen haben wesentliche Auswirkungen auf die Entwicklung und Verfügbarkeit cannabisbasierter Arzneiformen.

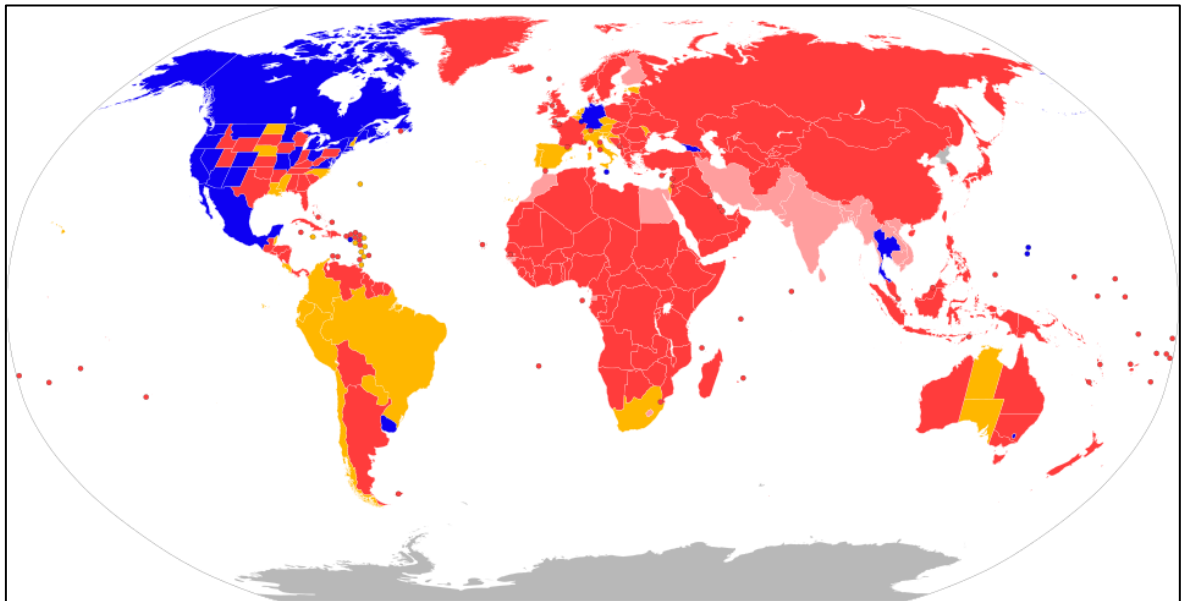


Abbildung 2: Legal Status von Cannabis für den Freizeitgebrauch auf der Welt (Stand: 04/2025) [11]

Legende: Blau = Legal; Gelb = Illegal, aber entkriminalisiert; Pink = Illegal, aber nicht strafrechtlich verfolgt; Rot = Illegal

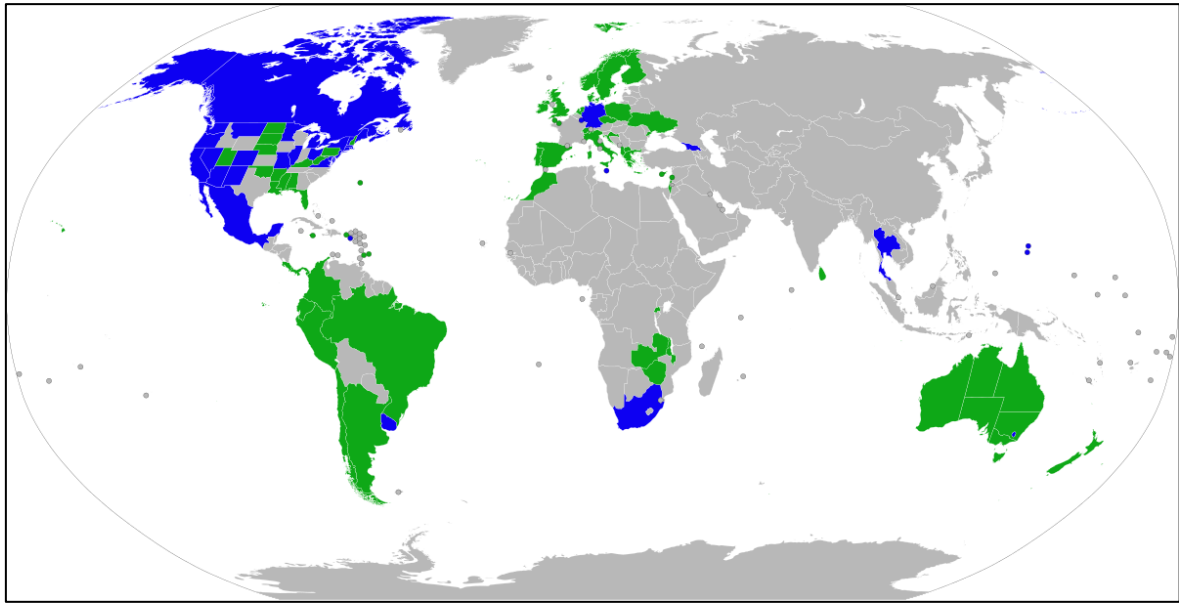


Abbildung 3: Legal Status von Medizinal Cannabis auf der Welt (Stand: 05/2025) [12]

Legende: Grün = legal (verschreibungspflichtig); Blau = legal unter Sonderregelungen auch ohne klassische ärztliche Verschreibung (z. B. durch privaten Anbau, Freigabe ausgewählter CBD-Produkte oder nicht-rezeptpflichtige Programme)

In Europa haben viele Länder zum Zeitpunkt der Arbeit Cannabis für medizinische Zwecke legalisiert. Zu diesen zählen Deutschland (seit 2017) [13], Italien (seit 2013) [14], die Niederlande (seit 2003) [15] und Frankreich (Pilotprojekt seit 2021) [16], die den verschreibungspflichtigen Zugang zu standardisierten Cannabisprodukten, wie Blüten, Extrakte oder Fertigarzneimittel (z. B. Sativex®, Epidyolex®) ermöglichen. Einige dieser Länder wie Malta, Luxemburg und Deutschland haben zudem den Freizeitgebrauch unter strengen Auflagen legalisiert [13, 17, 18, 19]. Spanien und die Niederlande verfolgen dagegen tolerierte Duldungsmodelle (wie mittels sog. „*Cannabis Social Clubs*“ bzw. „*Coffeeshops*“) [20, 15]. In osteuropäischen Ländern (z. B. Slowakei) bleibt hingegen der medizinische Zugang auf einzelne Fertigarzneimittel beschränkt [21].

In Nordamerika gilt Kanada als Vorreiter, das bereits 2001 medizinisches Cannabis und im Oktober 2018 als erstes G7-Land Cannabis komplett legalisierte [22, 23]. Die USA verfolgen in ihrer Cannabispolitik einen föderalen Ansatz, bei dem Bundesrecht (*Federal Law*) und einzelstaatliches Recht der Bundesstaaten (*State Law*, also die jeweiligen Landesgesetze) teils erheblich voneinander abweichen. Auf Bundesebene ist Cannabis gemäß dem

Controlled Substances Act (amerik. Betäubungsmittelrecht) als *Schedule-I-Substance* eingestuft und damit vollständig illegal, ungeachtet von medizinischen oder therapeutischen Verwendungen. Stand April 2025 ist medizinisches Cannabis in 38 US-Bundestaaten sowie im District of Columbia und in mehreren Außenterritorien (z.B. Guam und Puerto Rico) legalisiert. Im Vergleich haben nur 24 US-Bundesstaaten, der District of Columbia und 3 Außenterritorien (z. B. Guam, Nördliche Marianen) Cannabis für den Freizeitgebrauch für Erwachsene ab 21 Jahren freigegeben [24, 25]. In Mexiko ist medizinisches Cannabis seit 2017 legalisiert und durch spezifische regulatorische Vorgaben standardisiert [26, 27, 28].

In Lateinamerika und der Karibik haben zahlreiche Länder medizinisches Cannabis zugelassen (u. a. Uruguay, Argentinien, Kolumbien, Chile). Uruguay nahm eine Vorreiterrolle ein, als es Ende 2013 als erstes Land weltweit Cannabis vollständig legalisierte und einen staatlich kontrollierten Verkauf einführte. In Uruguay können volljährige Bürger seit 2017 Cannabis in Apotheken kaufen oder in Clubs bzw. zu Hause anbauen [29]. In anderen Ländern wie Chile, Kolumbien, Argentinien, Peru, Panama, Costa Rica, Jamaika und St. Vincent gibt es ebenfalls Programme für medizinisches Cannabis, häufig gekoppelt an lokale Anbaulizenzen und standardisierte Extrakte [30, 31].

Die regulatorische Lage in Asien und dem Nahen Osten bleibt überwiegend restriktiv. Israel nimmt hier eine Sonderstellung ein und bietet seit den 1990er Jahren medizinisches Cannabis in standardisierten Darreichungsformen (Blüten, Öle, Sprays) an [32]. Libanon hat 2020 als erstes arabisches Land Cannabis für medizinische Zwecke und zur Industrieproduktion (Hanfanbau) legalisiert. Dies geschah vor dem Hintergrund, die extensive illegale Cannabisproduktion in der Bekaa-Ebene wirtschaftlich zu nutzen [33]. Thailand legalisierte 2018 medizinisches Cannabis vollständig und erlaubte seit 2022 umfassendere Produkte wie Blüten und Ölextrakte mit niedrigem THC-Gehalt (<0,2 %) [34, 35].

In Afrika erlauben Südafrika, Lesotho, Simbabwe, Marokko und Ruanda inzwischen den medizinischen Cannabisanbau, meist mit Fokus auf Exportmärkte. Der Zugang für Patienten vor Ort bleibt hingegen oft beschränkt [30]. Südafrika erlaubt seit 2017 unter bestimmten Voraussetzungen die medizinische Nutzung, auch wenn bislang kein flächendeckendes Versorgungsprogramm existiert [36].

In Australien und Ozeanien ist medizinisches Cannabis seit 2016 in Australien zugelassen. Standardisierte Produkte (Blüten, Öle und Kapseln) sind verschreibungspflichtig erhältlich.

Das Australian Capital Territory erlaubte 2019 als erste australische Region den Besitz und Anbau von Cannabis für den persönlichen Gebrauch [37]. Neuseeland baute seine medizinischen Programme seit 2018 aus, wobei standardisierte cannabisbasierte Arzneimittel für definierte Indikationen verfügbar sind [38]. Vanuatu erlaubt seit 2021 medizinischen Cannabisanbau mit kontrollierten Anbaulizenzen, während viele andere pazifische Staaten Cannabis weiterhin strikt verbieten [30, 39].

1.1.3 Rechtliche Situation zu Cannabis in Deutschland

In Deutschland war Cannabis lange als Betäubungsmittel der Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) klassifiziert, was den Besitz und Handel verbot. Ein erster Schritt zur medizinischen Nutzung erfolgte in 2011, als THC in Anlage III des BtMG aufgenommen wurde, wodurch es verschreibungsfähig in Deutschland wurde [40]. In 2017 ermöglichte das Gesetz „Cannabis als Medizin“ Ärzten, Cannabisblüten, -extrakte und standardisierte Arzneimittel mit THC und Nabilon (volsynthetisches Derivat von THC) zu verschreiben [8]. Das Gesetz war eine Reaktion auf Versorgungsprobleme und mehrere rechtliche Entscheidungen, die den Eigenanbau durch Patienten aufgrund fehlender Alternativen gestatteten. Die Bundesregierung sah hierin Handlungsbedarf und schuf mit dem Gesetz von 2017 eine regulierte Grundlage für die Verschreibung und Erstattung von Cannabisarzneimitteln [40].

Seit April 2024 gilt in Deutschland das Artikelgesetz Cannabisgesetz (CanG), welches Cannabis vollständig aus dem BtMG ausgliederte und separate Regelungen für den Freizeitgebrauch (Konsumcannabisgesetz, KCanG) sowie für die medizinische Anwendung (Medizinal-Cannabisgesetz, MedCanG) enthält. Letzteres regelt den Anbau, die Herstellung und den Vertrieb von Cannabis zu medizinischen und medizinisch-wissenschaftlichen Zwecken. Zuständig ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welches Erlaubnisse für Produktion, Import und Export medizinischer Cannabisprodukte erteilt. Der Vertrieb an Patienten erfolgt ausschließlich durch Apotheken nach Vorlage einer ärztlichen Verschreibung. Zur Sicherstellung der Qualität und Versorgungssicherheit wurde innerhalb des BfArM die Cannabisagentur gegründet. Ihre Aufgaben umfassen insbesondere die Erteilung von Anbauerlaubnissen, Überwachung der Einhaltung internationaler Qualitätsstandards (GACP, GMP, Arzneibuch-Monographien) sowie Sicherstellung der nationalen Versorgung [41, 42].

Obwohl die Legalisierung breite gesellschaftliche Unterstützung fand, äußerten Fachverbände, Mediziner und Strafverfolgungsbehörden Kritik. Die Bundesärztekammer befürchtete gesundheitliche Risiken, insbesondere für junge Erwachsene [40]. Der Deutsche Richterbund kritisierte die bürokratischen Hürden für die Strafverfolgung und die mögliche Stärkung des Schwarzmarktes [8]. Zudem kam es zu Versorgungsengpässen für Patienten, die auf medizinisches Cannabis angewiesen sind, da vermehrt junge Erwachsene Cannabis auf Rezept beziehen, ohne eine ausführliche ärztliche Untersuchung [43]. Dies führte zu Lieferengpässen in Apotheken und erschwerte den Zugang für Patienten mit ernsthaften Erkrankungen [8].

1.2 Ziel und Fragestellungen der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, einen systematischen Überblick über die derzeit verfügbaren Darreichungsformen von medizinischem Cannabis zu geben, deren pharmazeutisch-medizinische Relevanz zu bewerten und regulatorische Rahmenbedingungen national und international zu analysieren. Dabei stehen insbesondere folgende Fragestellungen im Fokus:

- Welche Darreichungsformen mit medizinischem Cannabis sind derzeit zugelassen oder befinden sich in klinischer Entwicklung?
- Welche Unterschiede bestehen hinsichtlich Pharmakokinetik, Wirksamkeit, Sicherheit und Patientencompliance?
- Inwiefern ermöglichen innovative Applikationsformen eine verbesserte therapeutische Nutzung?

2 Material und Methoden

Der methodische Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der strukturierten Literaturanalyse pharmazeutischer und regulatorischer Quellen, um eine umfassende Übersicht über den aktuellen Stand von Forschung, Zulassung und bioverfügbarkeitsrelevanten Eigenschaften der jeweiligen Applikationsformen zu erarbeiten.

Die Auswahl und Gewichtung der Inhalte orientierte sich an der Anforderung, über den bisherigen Wissensstand, insbesondere in Bezug auf das Handbuch von Ziegler [8], hinauszugehen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf Entwicklungen der letzten fünf bis sieben Jahre gelegt. Der Fokus der Recherche lag auf Studien, Produktinformationen und

regulatorischen Dokumenten, die explizit pharmakokinetische Parameter (z. B. C_{max} , t_{max} , AUC) oder Darreichungstechnologien thematisieren. Arbeiten zur therapeutischen Wirkung ohne Bezug zur Formulierung wurden nicht berücksichtigt.

Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung einschlägiger wissenschaftlicher Datenbanken (wie PubMed, ScienceDirect, Google Scholar) sowie regulatorischer Informationsquellen (EMA, FDA, Health Canada, BfArM). Zusätzlich wurden Fachinformationen, EPAR-Dokumente und die Monografien des NRF sowie einschlägige Patentschriften herangezogen. Studien wurden selektiv aufgenommen, sofern sie sich direkt mit spezifischen Applikationsformen oder der galenischen Optimierung von Cannabinoidformulierungen befassten. Die Recherche erfolgte über die Datenbanken ClinicalTrials.gov, das Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) sowie das EU Clinical Trials Register.

Als Übersetzungshilfe wurde die Website DeepL.com verwendet.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde eine einheitliche Gliederung für alle Darreichungsformen gewählt, bestehend aus einer Übersicht zugelassener Produkte, Rezepturhinweisen, Forschungslinien sowie einer tabellarisch aufbereiteten Zusammenfassung pharmakokinetischer Daten.

3 Darreichungsformen

Die Verabreichung von medizinischen Cannabis erfolgt in einer Vielzahl von Darreichungsformen, die sich mit der Bioverfügbarkeit, ihrem Wirkungseintritt und ihrer Wirkdauer unterscheiden. Die in diesem Kapitel behandelten Darreichungsformen sind in Abbildung 4 zusammengefasst.

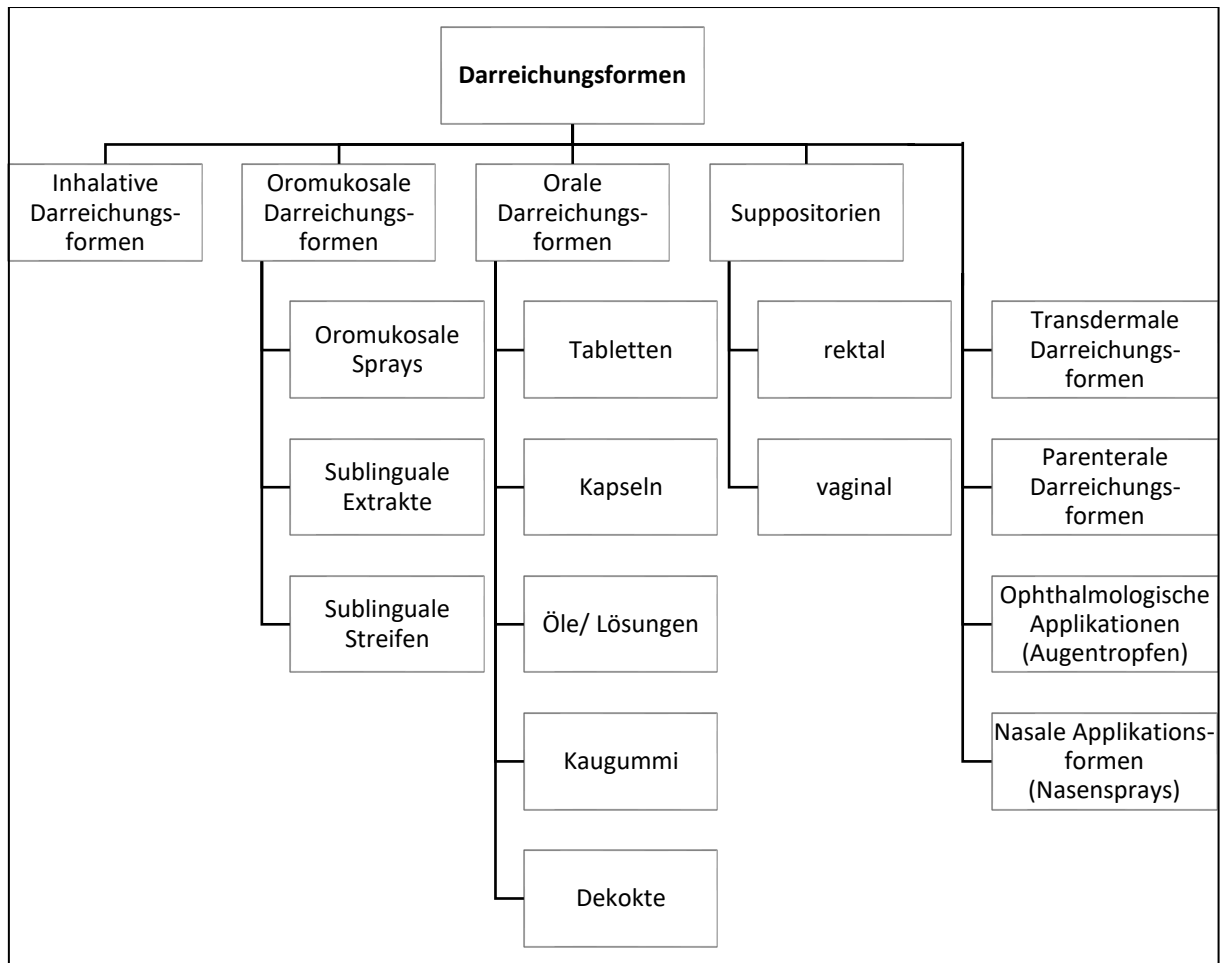


Abbildung 4: Aktuelle Darreichungsformen für medizinisches Cannabis im Überblick

3.1 Inhalative Darreichungsformen

Inhalative Darreichungsformen ermöglichen eine rasche systemische Aufnahme von THC und CBD über die Lunge. Der First-Pass-Metabolismus wird umgangen, was bei akuten Symptomen wie Schmerzen oder Übelkeit einen schnellen Wirkungseintritt (innerhalb von 2 - 10 min) und eine Wirkungsdauer von etwa 2 - 4 h ermöglicht [44].

Tabelle 2 gibt einen Überblick über gängige Inhalationsmethoden, deren Applikationstechnologie und Relevanz für die medizinische Anwendung:

Tabelle 2: Gängige Inhalationsmethoden im Vergleich

Methodik	Beschreibung	Medizinischer Einsatz
Rauchen	Verbrennung getrockneter Cannabisblüten mit Inhalation des Rauches. Enthält ähnliche Schadstoffe wie Tabakrauch. Formen: • Joint (eingerollt in Zigarettenpapier) • Spliff (vermischt mit Tabak in Zigarettenpapier) • Blunt (eingerollt in Wraps (Tabakblätter)) • Pfeifen (<i>Pipes</i>) • Wasserpfeifen [45]	Nicht empfohlen (keine kontrollierte Dosierung; gesundheitlich bedenklich)
Verdampfen (Vaporisieren)	Erhitzung auf 160 - 230 °C, Freisetzung von Cannabinoiden als Aerosol. Keine Verbrennung, dadurch deutlich weniger Schadstoffe [46]. Zertifizierung von Inhalatoren als Medizinprodukt notwendig (z. B. Volcano Medic®, Mighty Medic®)	Empfohlen
Dapping	Erhitzung hochkonzentrierter Extrakte (z. B. Wax, Shatter) auf heißen Oberflächen [47]; sehr schneller Wirkungseintritt. Primär im Freizeitgebrauch verwendet.	Nicht medizinisch etabliert

Nach aktueller Recherche sind weltweit keine inhalativen Cannabinoid-Fertigarzneimittel regulär zugelassen. Eine kontrollierte medizinische Anwendung erfolgt daher über verschreibungspflichtige Rezepturarzneimittel, die in Deutschland gemäß § 7 ApBetrO und den Vorgaben des NRF hergestellt werden:

- **Cannabisblüten zur Inhalation (NRF 22.12)**

Die getrockneten, standardisierten Blüten werden in der Apotheke zerkleinert, gesiebt und in geeigneten Inhalationsgefäßen bereitgestellt. Liegt keine ausdrückliche Anweisung vor, erfolgt die Abgabe ohne Verarbeitung [8].

- **Ethanolische Dronabinol-Lösung (NRF 22.16)**

Diese Lösung (10 mg/mL) wird zur Verdampfung hergestellt und stellt eine standardisierte Applikationsform für THC dar. Die Anwendung erfolgt ebenfalls über geeignete Verdampfer [8].

Obwohl es sich bei den genannten Rezepturarzneimitteln nicht um zugelassene Fertigarzneimittel handelt, unterliegen die zur Herstellung verwendeten Cannabisblüten und Dronabinol-Lösungen dennoch strengen regulatorischen Anforderungen. Der Anbau, die Verarbeitung und der Import dieser Ausgangsstoffe erfolgen unter Einhaltung der GACP sowie der GMP, wie sie u. a. durch die Cannabisagentur des BfArM überwacht werden. Die Qualität der eingesetzten Ausgangsstoffe ist durch entsprechende Monographien und Spezifikationen gemäß Arzneibuch sicherzustellen [41].

Gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (*Medical Device Regulation*, MDR) dürfen Inhalationsgeräte zur Anwendung mit Arzneimitteln nur eingesetzt werden, wenn sie als Medizinprodukt zertifiziert sind [8]. In Deutschland erfüllen aktuell folgende Geräte diese Voraussetzung für die Anwendung mit medizinischem Cannabis:

- **Volcano Medic®** (Storz & Bickel)
Tischgerät mit Heißluftkonvektion und ballonbasierter Inhalation
- **Mighty Medic®** (Storz & Bickel)
Tragbares, batteriebetriebenes Gerät für die Inhalation

Beide Geräte ermöglichen eine temperaturkontrollierte Verdampfung zwischen 160 °C und 230 °C, wodurch eine gezielte Freisetzung von Cannabinoiden gewährleistet wird. Im Vergleich zum Rauchen weisen diese Systeme eine signifikant geringere Belastung mit Schadstoffen wie Kohlenmonoxid oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen auf [46].

Eine Inhalation über nicht-zertifizierte Geräte oder ohne kontrollierte Temperaturführung wird aus medizinisch-regulatorischer Sicht nicht empfohlen.

3.1.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit inhalativer Darreichungsformen

Die Bioverfügbarkeit variiert in Abhängigkeit von Inhalationsmethode, Gerät, Temperatur und individuellen Konsumverhalten. Studien übers Rauchen von Cannabis zeigen, dass lediglich 12 bis 32 % des inhalativen THC tatsächlich systemisch verfügbar werden. Beim Verdampfen liegt die Bioverfügbarkeit je nach Gerät und Temperatur zwischen 3 % und 84 % [48]. Die inhalative Bioverfügbarkeit von CBD liegt in einem ähnlichen Bereich wie THC. Caicedo et al. (2025) [10] und Bardhi (2022) [49] geben für THC und CBD durch Inhalation (Rauchen oder Verdampfen) Bioverfügbarkeitsbereiche von 11 % bis 35 % (THC) und 11 % bis 45 % (CBD) an.

Das individuelle Konsumverhalten setzt sich aus weiteren Einflussfaktoren auf Bioverfügbarkeit zusammen: Dosis, Anzahl der Inhalationen, Atemvolumen, Inhalationstiefe, Dauer des Atemanhaltens sowie akute vs. chronische Anwendung. Bei Gelegenheitskonsumenten kann die Bioverfügbarkeit (10 % bis 14 %) niedriger sein als bei Vielkonsumenten (23 % bis 27 %) [49].

In der randomisierten, placebokontrollierten Studie von Sholler et al. (2022) [50] wurden die Plasmaspiegel von THC und dessen aktiven Metaboliten nach inhalativer (Volcano Medic®) und oraler Gabe (Schokoladen-Brownies) untersucht. Insgesamt nahmen 21 gelegentliche Cannabiskonsumenten an sechs Sitzungen mit variierenden THC-Dosen (5 mg und 20 mg inhalativ, 10 mg und 25 mg oral) teil. Die Auswertung zeigte eine signifikant schnellere Aufnahme (geringerer $t_{\max}$) und höhere Konzentrationsspitzen ($c_{\max}$) bei der Inhalation im Vergleich zur oralen Einnahme [50] (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleich ausgewählter pharmakokinetischer Parameter bei inhalativer und oraler THC-Gabe (Sholler et al. (2022) [50])

Pharmakokinetischer Parameter	Applikationsweg			
	Verdampft (Volcano Medic®)		Oral (Schokoladen-Brownie)	
Formulierung				
Dosierung	5 mg THC	20 mg THC	10 mg THC	25 mg THC
THC				
C_{max} [ng mL ⁻¹]	2,9 ± 4,2 1,2 (0,0 - 15,5)	18,2 ± 20,7 11,1 (0,0 - 80,8)	1,4 ± 1,4 1,1 (0,0 - 4,5)	5,0 ± 4,4 3,7 (0,6 - 14,3)
t_{max} [h]	1,0 ± 0,6 1,0 (0,0 - 3,0)	1,1 ± 0,5 1,0 (0,0 - 2,0)	2,7 ± 1,7 3,0 (0,0 - 6,0)	3,6 ± 1,6 3,0 (2,0 - 8,0)
11-OH-THC				
C_{max} [ng mL ⁻¹]	24,9 ± 35,1 11,3 (2,1 - 160,8)	115,9 ± 133,7 65,6 (7,8 - 507,1)	73,3 ± 65,6 50,6 (8,2 - 245,4)	222,0 ± 205,5 159,8 (29,0 - 863,0)
t_{max} [h]	1,7 ± 1,2 1,0 (1,0 - 6,0)	1,7 ± 1,3 1,0 (1,0 - 6,0)	3,3 ± 1,2 4,0 (1,0 - 5,0)	4,0 ± 1,6 4,0 (2,0 - 8,0)
COOH-THC				
C_{max} [ng mL ⁻¹]	18,2 ± 20,8 12,0 (1,7 - 90,8)	54,3 ± 50,4 24,9 (5,7 - 192,1)	52,0 ± 37,9 42,6 (6,1 - 163,3)	155,4 ± 144,9 131,2 (27,0 - 599,7)
t_{max} [h]	4,2 ± 1,9 4,0 (2,0 - 8,0)	3,9 ± 1,7 4,0 (2,0 - 8,0)	4,9 ± 1,5 5,0 (2,0 - 8,0)	5,6 ± 1,1 6,0 (4,0 - 8,0)

Die Ergebnisse bestätigen, dass inhalatives THC schneller resorbiert wird, jedoch geringere Mengen des aktiven Metaboliten 11-Hydroxy-THC gebildet werden als bei oraler Gabe. Dies reflektiert den fehlenden First-Pass-Metabolismus bei der inhalativen Aufnahme. Die oralen Applikationen führten hingegen zu höheren systemischen Konzentrationen von 11-Hydroxy-THC, was mit einer längeren, aber verzögert einsetzenden Wirkung einhergeht.

Die Fa. Tetra Bio-Pharma veröffentlichte 2019 in einer öffentlichen Anhörung mit der FDA weitere Daten zur Pharmakokinetik von inhaliertem (Rauchen und Verdampfen) THC/CBD (Produktname QIXLEEF™ oder PPP001; 26,5 mg THC / 7,5 mg CBD), zusammen mit Vergleichsdaten zu einer oralen Einnahme (10 mg THC/ 10 mg CBD) und zu Sativex® im Rahmen von eigenen klinischen Studien [51] (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Veröffentlichte Daten zur Pharmakokinetik zu inhalativer und oraler THC/CBD-Gabe von Tetra Bio-Pharma [51]

Pharmakokinetischer Parameter	Applikationsweg					
Formulierung	Rauchen		Verdampfen	Öl (Oral)		Sativex® (Sublingual)
Dosierung	26,5 mg THC / 7,5 mg CBD		26,5 mg THC / 7,5 mg CBD	10 mg THC / 10 mg CBD		10,8 mg THC / 10 mg CBD
	Einzelgabe	Mehrfachgabe		Einzelgabe	Mehrfachgabe	
CBD						
AUC _(0-t) [ng h mL ⁻¹]	7,14 - 7,38	3,27 - 9,29	11,15	3,781	6,458	11,34
c _{max} [ng mL ⁻¹]	15,85 - 23,65	5,19 - 22,23	17,77	0,892	0,966	3,33
t _{max} [h]	0,05 - 0,17	0,05 - 0,17	0,10	5,67	3,50	4,22
t _{1/2} [h]	0,80 - 1,66	1,14 - 1,25	1,63	4,95	14,42	1,81
THC						
AUC _(0-t) [ng h mL ⁻¹]	21,21 - 23,71	9,83 - 26,66	34,93	8,268	11,041	14,91
c _{max} [ng mL ⁻¹]	78,50 - 93,85	28,4 - 98,39	61,23	1,89	2,3	4,9
t _{max} [h]	0,05 - 0,17	0,05 - 0,17	0,10	4,36	3,79	4,38
t _{1/2} [h]	0,42 - 0,68	0,42 - 0,81	2,25	2,69	6,85	1,40

Die Ergebnisse aus Tabelle 4 untermauern einen raschen Wirkungseintritt ($t_{\max} < 0,2$ h) mit hohen $c_{\max}$ -Werten nach der Inhalation. Die Daten zur Einzelgabe und Mehrfachgabe bestärken mit der zunehmenden Streuung zudem die Aussage, dass das individuellen Konsumverhalten einen Einfluss auf die Pharmakokinetik und damit auf die Bioverfügbarkeit hat.

3.1.2 Forschung und Entwicklung zu inhalativen Darreichungsformen

Nach aktuellem Kenntnisstand befinden sich nur wenige inhalative Cannabisprodukte in der klinischen Entwicklung. Neben QIXLEEF™ und CAUMZ™ von Tetra Bio-Pharma (das Unternehmen meldete 2023 Insolvenz an [52]) wird mit RLS103 von Receptor Life Sciences ein trockenes CBD-Pulver zur Inhalation untersucht (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Inhalative Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Indikation	Klinische Studien / Hinweise
Tetra Bio-Pharma	QIXLEEF™ (PPP001) 280 mg getrocknete Cannabisblütenpellets (9% THC / 2% CBD pro Pellet)	Inhalation Vaporisation	Schmerzen	<u>Phase I - Abgeschlossen</u> NCT04314804 [53] NCT04461756 [54] <u>Phase II – Unbekannter Status</u> NCT04042545 [55] NCT03564548 [56] <u>Phase III - Abgebrochen</u> NCT03339622 [57] → Abgebrochen aufgrund potenzieller Mykotoxin-Kontamination einer Charge des Studienmedikaments. [57]
	CAUMZ™ (PPP011) Synthetische Form von QIXLEEF (THC/CBD)	Inhalation Vaporisation	Kachexie	<u>Phase III - Unterbrochen</u> NCT04001010 [58]
Receptor Life Sciences	RLS103 (Dry Powder CBD)	Inhalation	Epilepsie Soziale Phobie	<u>Phase Ib - Abgebrochen</u> NCT05678881 [59] <u>Phase Ib/2a - Zurückgezogen</u> NCT05429788 [60]

Neben der Produktentwicklung wurden in den letzten Jahren mehrere Studien zu neueren selektiven Dosier-Inhalatoren wie dem SyqeAir®-Inhalator oder CannaHALER® aus Israel veröffentlicht. Dabei handelt es sich um ein batteriebetriebenes Gerät zur präzisen Applikation von inhalierbarem medizinischem Cannabis. Das System nutzt ein sog. *metered-dose*-Prinzip mit vorportionierten, manipulationssicheren Kartuschen, welche eine standardisierte Freisetzung ermöglichen soll [61]. Der SyqeAir®-Inhalator erhielt in 2019 eine Zulassung durch das israelische Gesundheitsministerium und wird seitdem in Israel vertrieben. International ist das Gerät als Medizinprodukt nur in Australien von der Therapeutic Goods Administration (TGA) seit 2023 (ARTG ID 424790) [62] anerkannt. Die Einwegkartuschen sind mit EU-GMP-zertifizierten Cannabis von Bedrocan befüllt [63]. In Kanada war der Inhalator einschließlich Zubehör bis Dezember 2024 von Health Canada für den Verkauf

lizensiert (Licence No.: 105910) [64]. Eine Zertifizierung als Medizinprodukt gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 MDR liegt für Europa bisher nicht vor.



Abbildung 5: SyqeAir®-Inhalator mit austauschbarem Kartuschen-System [65]

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie von Almog et al. (2020) [61] wurden niedrige THC-Dosen (0,5 mg bzw. 1,0 mg) bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen untersucht. Nach Angaben der Autoren führen beide Dosierungen zu einer signifikanten Schmerzreduktion. Die mittleren maximalen $c_{\max}$ -Werte für THC betrugen 14,3 ng/mL nach der Inhalation von 0,5 mg THC bzw. 33,8 ng/mL nach 1,0 mg, mit einem Wirkungseintritt von 3 - 5 min und einer Wirkdauer von ca. 150 min. Die Autoren berichteten von milden, als reversibel eingeordneten unerwünschten Ereignissen (*Adverse Event*, AE) während der Studie, welche überwiegend zu Beginn der Behandlung auftraten [61].

Ben-Ishay et al. (2020) [66] untersuchten den CannaHALER® für standardisierte THC-Dosen (10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg THC). Auch hier zeigte sich ein schneller Wirkungseintritt nach ca. 3 - 4 min, mit dosisabhängig steigenden $c_{\max}$ -Werten von 35,4 - 88,6 ng/mL. Die Autoren berichten über eine geringe Zahl von kognitiven AE über die Dosen hinweg [66].

Aviram et al. (2022) [67] publizierten die Ergebnisse zu einer Stabilitätsstudie zum SyqeAir®-System. Nach 24 Monaten Lagerung zeigten sich chemische Veränderungen in den Kartuschen (z. B. Decarboxylierung von THCA zu THC), jedoch blieb die abgegebene THC-Dosis innerhalb der spezifizierten pharmazeutischen Toleranz von $\pm 25\%$. Die Autoren gaben an, dass die Anwendungssicherheit der Kartuschen für das System bei längerer Lagerung

gewährleistet sei [67]. Für Deutschland und die EU liegen die in der Studie berichteten Schwankungen von bis zu $\pm 25\%$ außerhalb der gemäß dem Europäischen Arzneibuch für pflanzliche Arzneimittel akzeptierten Spezifikationen von 95 - 105 % des deklarierten Wirkstoffgehalt.

In einer weiteren Studie publizierten Aviram et al. (2023) [68] Ergebnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in Bezug zur Pharmakokinetik. Die Autoren interpretierten, dass der selektive Dosier-Inhalator eine geschlechtsunabhängige Dosierbarkeit und breite klinische Anwendbarkeit ermöglicht [68].

Neben medizinischen Verdampfern werden auch trockene Pulver-Inhalatoren (*Dry Powder Inhalers*) als alternative Applikationsform für Cannabinoide untersucht. In einer Phase-I-Studie von Devinsky et al. (2021) [69] wurde eine inhalierbare CBD-Pulverformulierung mit einem oralen CBD-Referenzprodukt (Epidiolex®) verglichen. Das über einen Pulver-Inhalator (Testgerät: DreamBoat™, MannKind Corporation) applizierte CBD zeigte eine deutlich schnellere Resorption ($t_{\max}$: 3,8 min vs. 122 min) sowie eine 71-fach höhere $c_{\max}$ im Vergleich zur oralen Gabe, bei gleichzeitig 24-fach geringerer Wirkstoffmenge. Zudem lag das Verhältnis des aktiven Wirkstoffs zum inaktiven Metaboliten (7-Carbonsäure-CBD) bei der inhalativen Applikation um das 25-fache höher, was auf eine effektive Umgehung des First-Pass-Metabolismus hinweist. Die Anwendung wurde als gut verträglich berichtet und führte nur in Einzelfällen zu milden, selbstlimitierenden Atemwegsreizungen [69].

Weitere technische Ansätze zu der Pulverentwicklung für Pulver-Inhalatoren wurden von Carreño et al. (2024) [70] beschrieben. Hierbei werden unter anderem geeignete Trägerstoffe, Partikelgrößenverteilungen sowie Parameter zur Aerosolperformance wie Feinstaubfraktion (*Fine Particle Fraction*) und dem aerodynamischen Durchmesser (*Mass Median Aerodynamic Diameter*) analysiert. Die Kombination aus Partikeltechnologie und passenden Inhalator-Plattformen wird von den Autoren als mögliche Strategie zur standardisierten pulmonalen Abgabe von Cannabinoiden betrachtet [70].

3.2 Oromukosale Darreichungsformen

Oromukosale Darreichungsformen ermöglichen eine effiziente Resorption von Cannabinoiden über die Mundschleimhaut und umgehen dabei den hepatischen First-Pass-Effekt. Dies führt im Vergleich zu oralen Darreichungsformen zu einer schnelleren und besser kontrollierbaren systemischen Wirkung. Innerhalb dieser Kategorie lassen sich insbesondere Sprays, sublinguale Extrakte und sublinguale Streifen voneinander unterscheiden.

Neben dem in mehreren Ländern sowie in Deutschland zugelassenen Produkt Sativex® (Nabiximols) von der Fa. Jazz Pharmaceuticals erfolgt in Deutschland die Abgabe als Rezepturarzneimittel. Ein Beispiel für die Herstellung in der Apotheke ist das Produkt CannaXan 771 (CX771), welches von der Regierung von Oberbayern gemäß §21 Abs. 2 Satz 1 AMG zur Rezepturfreigabe eingestuft wurde. Bei CX771 handelt es sich um einen standardisierten, pharmazeutischen Rezepturwirkstoff auf Basis von THC (6,9 mg/g THC), der zur Herstellung eines sublingualen Sprays vorgesehen ist. Das Produkt löste 2019 CannaXan 701 (CX701) in den Apotheken ab. Mögliche Zielindikationen umfassen ein breites Spektrum chronischer und neuropathischer Schmerzzustände, z. B. chronische Rückenschmerzen, Tumorschmerzen, Spastik bei MS, Fibromyalgie sowie therapieresistente Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie [71]. Die Herstanleitung für die Apotheke umfasst u. a. eine Identitätsprüfung mittels Schnelltest, die Abfüllung unter Argonatmosphäre zur Minimierung oxidativer Abbaureaktionen sowie die präzise Dosierung gemäß individueller ärztlicher Verordnung [72, 73].

3.2.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit oromukosaler Darreichungsformen

Studien zeigen, dass bereits innerhalb von 15 min nach der Applikation Cannabinoide im Blut nachgewiesen werden können, wobei die $c_{\max}$ in der Regel zwischen 45 min und 120 min erreicht wird. Allerdings unterliegt die Bioverfügbarkeit starken interindividuellen Schwankungen. Sie ist zudem stark abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und der Applikationsstelle in der Mundhöhle. Ein signifikanter Nahrungseffekt wurde ebenfalls beobachtet: Bei Einnahme von Sativex® mit einer Mahlzeit erhöht sich die $c_{\max}$ und AUC von THC um das 1,6- bzw. 2,8-fache und bei CBD sogar um das 3,3- bzw. 5,1-fache [8]. Vergleichsstudien zeigen, dass nach oromukosaler Verabreichung die Plasmakonzentrationen von THC

tendenziell höher sind als jene von CBD, was auf unterschiedliche Absorptionsmechanismen hinweisen könnte [6].

Hosseini et al. (2020) [74] führten eine randomisierte Vergleichsstudie zu verschiedenen CBD-Darreichungsformen durch. Bei der Studie wurden sublinguale Streifen (*Wafers*) mit 25 mg bzw. 50 mg CBD (Produktname LINNEA 315CSE oder Waferix) mit Sativex® und einem sublingualen Extrakt mit 50 mg CBD verglichen [74].

Die pharmakokinetische Auswertung ergab einen $c_{\max}$ -Wert von 15,0 ng/mL nach Verabreichung des 50-mg-Wafers, 14,0 ng/mL bei der Öl-Lösung und lediglich 4,6 ng/mL bei Sativex®. Die relative Bioverfügbarkeit der Wafers im Vergleich zur Öl-Lösung lag bei 83 - 131 % und wurde von den Autoren als vergleichbar zur Öl-Lösung eingeschätzt. $C_{\max}$ wurde durchschnittlich nach 4 h bis 5 h erreicht, was auf eine langsame, aber kontinuierliche Resorption hinweist (s. Tabelle 6) [74]. Abbildung 6 veranschaulicht den konzentrationsabhängigen Wirkverlauf der drei oromukosalen Darreichungsformen aus der Vergleichsstudie.

Tabelle 6: Vergleich ausgewählter pharmakokinetischer Parameter bei oromukosalen Darreichungsformen

Pharmakokinetischer Parameter	Hosseini et al. [74]				Karschner, Darwin et al. (2011) – Daten aus dem Ziegler entnommen [8]	
Formulierung	LINNEA 315CSE (Sublingualer Streifen)		LINNEA 315CSE (Sublinguales Extrakt)	Sativex®	Sativex®	
Dosierung	25 mg CBD	50 mg CBD	50 mg CBD	25 mg	5,4 mg THC / 5,0 mg CBD	16,2 mg THC / 15,0 mg CBD
CBD						
$AUC_{(0-t)}$ [ng h mL ⁻¹]	31,1 ± 12,9	67,3 ± 29,5	69,8 ± 34,1	26,6 ± 11,2	-	-
$c_{\max}$ [ng mL ⁻¹]	9,1 ± 6,7	15,0 ± 8,9	14,0 ± 9,3	4,6 ± 2,4	1,6 ± 0,4 1,2 (0,6 - 3,9)	6,7 ± 2,0 3,7 (2,0 - 20,5)
$t_{\max}$ [h]	4,5 ± 2,2	4,1 ± 2,0	5,2 ± 1,8	4,5 ± 2,0	3,7 ± 0,5 3,6 (1,0 - 5,5)	4,0 ± 0,5 4,5 (1,2 - 5,6)

Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug bei der Studie ca. 6 h nach Einzeldosis und stieg bei fünftägiger Verabreichung auf 68,4 h an. Dies könnte auf eine Akkumulation von CBD bei wiederholter Einnahme hindeuten [74].

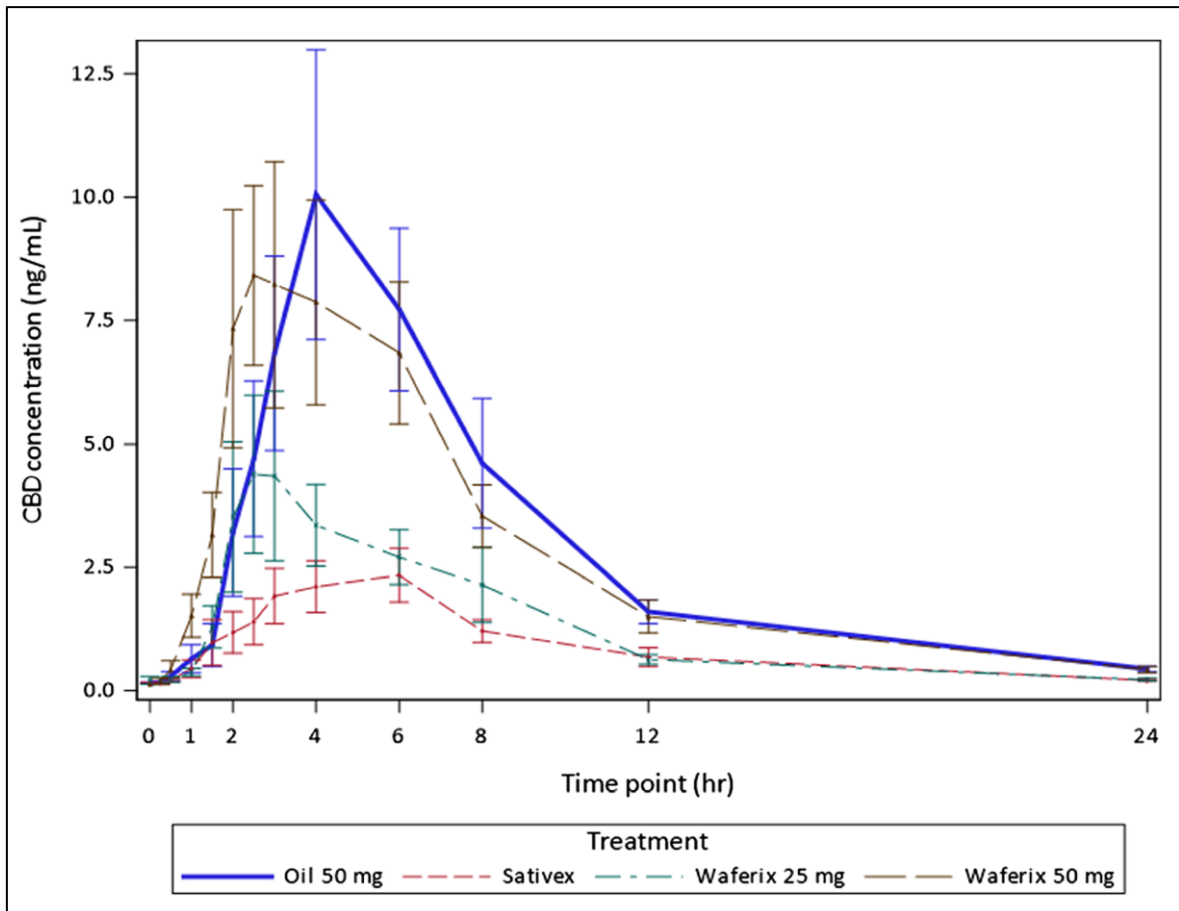


Abbildung 6: CBD-Plasmakonzentrationen nach oromukosaler Gabe - Vergleich zwischen oromukosalen Spray (Sativex®), einem sublingualen Extrakt (*Oil*) und sublingualen Streifen (*Waferix*) (Hosseini et al. (2020) [74])

Smith (2025) [75] publizierte weitere Daten zur Pharmakokinetik von mit THCV und CBD angereicherten sublingualen Streifen (8 mg THCV / 10 mg CBD und 16 mg THCV / 20 mg CBD) bei Patienten mit metabolischem Syndrom. Bei der Studie wurden 44 Probanden über einen Zeitraum von 90 Tagen behandelt. Laut den Autoren führte die Behandlung zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts sowie zu Verbesserungen in Blutdruck-, Cholesterin- und Glukoseparametern. Die pharmakokinetischen Daten zeigten einen raschen Wirkungseintritt (t_{max} 1,2 - 1,5 h) sowie eine dosisabhängige Steigerung von c_{max} , AUC und $t_{1/2}$ (s. Tabelle 7) [75].

Tabelle 7: Daten zur Pharmakokinetik von mit THCV und CBD angereicherter sublingualer Streifen

Pharmakokinetischer Parameter	Gregory et al. (2025) [75]	
Dosierung	8 mg THCV + 10 mg CBD	16 mg THCV + 20 mg CBD
CBD		
AUC _(0-t) [ng h mL ⁻¹]	6,2	12,8
C _{max} [ng mL ⁻¹]	1,9	3,8
t _{1/2} [h]	1,8	2,6
THCV		
AUC _(0-t) [ng h mL ⁻¹]	7,4	15,2
C _{max} [ng mL ⁻¹]	2,1	4,5
t _{1/2} [h]	2,3	3,7

3.2.2 Forschung und Entwicklung zu oromukosalen Darreichungsformen

Mehrere Publikationen befassen sich mit neueren Indikationen zu oromukosalen Darreichungsformen. Tabelle 8 listet die Ergebnisse zur Recherche nach klinisch untersuchten Produkten für die oromukosale Applikation von Cannabinoiden in der Entwicklung in den letzten Jahren auf.

Für Sativex® initiierte die Fa. Jazz Pharmaceuticals Studien, um den Wirkstoff Nabiximols als Zusatztherapie bei der Temozolomid-Therapie (TMZ-Therapie) näher zu untersuchen. Dies würde eine Behandlung von Patienten mit rezidivierendem Glioblastom, einem besonders aggressiven Hirntumor, der häufig nach initialer Standardtherapie (Operation, Strahlen- und Chemotherapie) zurückkehrt, ermöglichen. Präklinische Studien hatten zuvor gezeigt, dass Cannabinoide tumorhemmend wirken, insbesondere in Kombination mit TMZ oder bei TMZ-resistenten Tumoren [76].

Durch die schnelle Wirksamkeit der Darreichungsform, findet sie neben der Schmerztherapie auch bei der möglichen Behandlung von Angststörungen Beachtung. Dahlgren et al. (2022) [77] veröffentlichten Ergebnisse aus der ersten Phase einer aktuell laufenden Studie (NCT02548559 [78]) und berichteten über eine Angst-Reduktion (≥15 % Symptomreduktion im Beck-Angst-Inventar (*Beck Anxiety Inventory*)) und damit eine Besserung der Angstsymptomatik sowie sekundäre Verbesserungen in der Stimmung, Schlafqualität sowie der Lebensqualität [77].

Nielsen et al. (2025) [79] untersuchten dagegen eine mögliche Appetitstimulation bei älteren Patienten mit Appetitverlust. Die Untersuchung ergab keine statistisch signifikante Differenz der mittleren Kalorienaufnahme zwischen der Verabreichung von medizinischem Cannabis und der Placebobedingung (mittlere Differenz: 10 kcal, 95 % Konfidenzintervall: -55 bis 75 kcal, $p = 0,75$). Somit konnte unter der untersuchten Dosis eines standardisierten THC/CBD-Sprays keine relevante Verbesserung des Appetits oder der Kalorienaufnahme gegenüber Placebo festgestellt werden [79].

Tabelle 8: Oromukosale Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Untersuchte Indikationen	Klinische Studien / Hinweise
BOD Australia	LINNEA 315CSE ECs315 WaferiX 25 mg CBD 50 mg CBD	Sublingualer Streifen	-	<u>Phase I - Abgeschlossen</u> ACTRN12618000391279 [80]
	LINNEA 315CSE ECs315 WaferiX 50 mg CBD	Sublinguales Extrakt	-	<u>Phase I - Abgeschlossen</u> ACTRN12618000391279 [80]
iX Biopharma (Australien)	Hypera® THC	Sublingualer Streifen	Anorexie bei Menschen mit fortgeschrittenem Krebs	<u>Phase II - In Rekrutierung</u> ACTRN12619000491167 [81]
Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd	Sativex® mit TMZ	Oromukosales Spray	Erweiterung der Indikation von Nabiximols (Sativex®) zur Begleittherapie bei rezidivierendem Glioblastom unter TMZ.	<u>Phase I - Abgeschlossen</u> NCT01812603 [82] (Teil 1) NCT01812616 [83] (Teil 2) <u>Phase II - In Rekrutierung</u> NCT05629702 [84]
Leaf Vertical Inc. / Diverse Biotech Inc. (Patenthalter)	BRCX014 99 % w/w CBD (kristalline Form), gelöst in Hanföl	Sublingual	Behandlung von Krebs bzw. Krebserkrankungen; Glioblastom	<u>Phase I - Unbekannter Status</u> NCT03687034 [85] <u>Phase I / Phase II - Unbekannter Status</u> NCT03607643 [86] <u>Patent</u> (kristalline Form) WO2019222459A1 [87]
Medical Life Care Planners, LLC	Tetrahydrocannabinavarin (THCV) 8 mg THCV / 10 mg CBD 16 mg THCV / 20 mg CBD	Sublingualer Streifen		<u>Phase I - Abgeschlossen</u> NCT05574049 [88]

Tabelle 8 (Fortsetzung): Oromukosale Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Untersuchte Indikationen	Klinische Studien / Hinweise
Medlab Clinical	MDCNS-01, Nano-Celle™ THC / CBD 1:1 2,5 mg THC + 2,5 mg CBD MDCNB-02, Nano-Celle™ 6,0 mg CBD + 0,24 mg THC	Oromukosales Spray	Behandlung von Schmerzen im Endstadium von Krebserkrankungen	<u>Phase I - Abgeschlossen</u> ACTRN12617001480370 [89]
Milton S. Hershey Medical Center	Norethindronacetat (5 mg) + CBD (10 mg) Norethindronacetat (5 mg) + CBD (20 mg)	sublingual	Endometriosis	<u>Phase III - Abgebrochen</u> NCT04527003 [90]
Pure Green	PGP-DPN-10/50 10 mg CBD/ 50 mg Palmitoylethanolamid	wasserlösliche sublinguale Tablette	Diabetische Neuropathien	<u>Phase I / Phase II - Unbekannter Status</u> NCT05766969 [91]
	20 mg CBD	wasserlösliche sublinguale Tablette	Diabetische Neuropathien	<u>Phase II - Abgeschlossen</u> NCT04088929 [92] <u>Phase II - Unbekannter Status</u> NCT04679545 [93]
	10 mg CBD / 10 mg THC	Sublinguale Tablette	Osteoarthritis	<u>Phase II - Unbekannter Status</u> NCT04195269 [94] NCT04992962 [95]
	5 mg CBD	wasserlösliche sublinguale Tablette	muskuloskelettale Beschwerden	<u>Phase I - Abgeschlossen</u> NCT04193631 [96]
	Pure Femme Tablets 30 mg CBD / 1 mg THC / 97 mg Palmitoylethanolamid	sublinguale Tablette	Dysmenorrhoe	<u>Phase II - Unbekannter Status</u> NCT04091789 [97]
Staci Gruber, Ph.D.	CBD (High-CBD, low-THC) 9,97 mg/mL CBD + 0,23 mg/mL THC, gelöst in Palmöl	Sublinguales Extrakt	Angststörungen, Chronische Schmerzen	<u>Phase II - Abgeschlossen</u> NCT02548559 (Teil 2) [78] <u>Phase II – In Rekrutierung</u> NCT03984565 [98]

In den letzten Jahren wurden verschiedene technologische Weiterentwicklungen angestoßen, um die oromukosale Bioverfügbarkeit von Cannabinoiden weiter zu optimieren. Ein Ansatz ist bspw. die Verwendung nanopartikelbasierter Formulierungen wie die NanoCelle™-Technologie der Fa. Medlab Clinical. Ziel dieser Entwicklungen ist es, durch wasserlösliche, submikronisierte Partikel eine Verbesserung der mukosalen Resorption und Bioverfügbarkeit von Cannabinoiden zu erreichen. Die Ergebnisse dieser placebokontrollierten Studie (ACTRN12617001480370 [89]) wurden u. a. von Vitetta et al. (2021) [99] und Clarke et al. (2022) [100] publiziert.

Vitetta et al. (2021) [99] berichteten über die CBD-dominante Formulierung namens MDCNB-02 mit geringem THC-Gehalt an 16 gesunden Probanden. Die Plasmaspiegel von CBD zeigten bei einer Dosierung von 6 mg eine $AUC_{(0-t)}$ von 0,87 ng·h/mL, bei 18 mg CBD 8,9 ng·h/mL. C_{max} wurde nach etwa 60 min erreicht ($t_{max} \approx 1$ h), die $t_{1/2}$ lag bei 1,23 - 5,45 h in Abhängigkeit von der Dosis. Die Autoren berichteten, dass die Formulierung gut vertragen wurde; lediglich leichte, selbstlimitierende AE wie Müdigkeit und Mundtrockenheit wurden berichtet [99].

Clarke et al. (2022) [100] untersuchten die THC:CBD 1:1-Formulierung MDCNS-01 bei Patienten mit therapierefraktären Schmerzen im Rahmen einer Dosis-Eskalationsstudie. Bereits bei geringen Dosen (2,5 mg THC + 2,5 mg CBD) wurde ein rascher Wirkungseintritt beobachtet ($t_{max} \approx 0,75$ h), wobei THC eine schnellere Elimination aufwies als CBD. In einer erweiterten Behandlungsphase mit 25 Krebspatienten berichteten die Autoren von milden bis moderaten AE (z. B. Schläfrigkeit, Übelkeit), bei gleichzeitig berichteter Schmerzlinde- rung von bis zu 40 % - insbesondere bei Patienten mit Knochenmetastasen [100].

Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik beider Studien ist in Tabelle 9 zusammengetragen. Die Daten deuten für die NanoCelle™-Technologie im Vergleich zu Sativex® auf eine schnellere Absorption hin.

Tabelle 9: Vergleich ausgewählter pharmakokinetischer Parameter zu oromukosalen Darreichungsformen mit NanoCelle™-Technologie

Pharmakokinetischer Parameter	Clarke et al. (2022) [100]		Vitetta et al. (2021) [99]	
Formulierung	MDCNS-01, NanoCelle™		MDCNB-02, NanoCelle™	
Dosierung	2,5 mg THC + 2,5 mg CBD (Tag 1)	7,5 mg THC + 7,5 mg CBD (Tag 2)	6,0 mg CBD + 0,24 mg THC (Tag 1)	18,0 mg CBD + 0,72 mg THC (Tag 2)
CBD				
AUC _(0-t) [ng h mL ⁻¹]	0,65 (0,49 - 4,06)	5,96 (1,51 - 12,15)	0,87 (0,42 - 1,37)	8,9 (4,36 - 11,2)
c _{max} [ng mL ⁻¹]	0,58 (0,48 - 2,45)	1,55 (0,62 - 2,25)	0,53 (0,3 - 0,7)	4,62 (2,5 - 7,3)
t _{max} [h]	0,75 (0,5 - 1,5)	1,00 (0,5 - 2,0)	1	1
THC				
AUC _(0-t) [ng h mL ⁻¹]	1,71 (1,11 - 6,61)	8,26 (2,67 - 11,72)	0,31	0,76 (0,51 - 0,87)
c _{max} [ng mL ⁻¹]	1,31 (0,76 - 2,94)	2,35 (1,09 - 3,19)	0,29	0,53 (0,45 - 0,78)
t _{max} [h]	0,75 (0,5 - 1,5)	1,00 (0,5 - 2,0)	1,25	1
11-OH-THC				
AUC _(0-t) [ng h mL ⁻¹]	3,10 (2,17 - 49,37)	17,2 (7,91 - 99,13)	0,38 (0,18 - 0,39)	1,63 (1,06 - 2,5)
c _{max} [ng mL ⁻¹]	2,06 (0,29 - 13,8)	3,74 (1,06 - 20,4)	0,23 (0,2 - 0,36)	0,8 (0,7 - 1,2)
t _{max} [h]	1,00 (0,5 - 1,5)	1,50 (0,5 - 2,0)	1 (1 - 1,5)	1 (1 - 1,25)
COOH-THC				
AUC _(0-t) [ng h mL ⁻¹]	126,32 (34,29 - 251,29)	223,39 (162,57 - 1172,98)	1,78 (1,66 - 3,17)	20,12 (10,1 - 35,4)
c _{max} [ng mL ⁻¹]	13,70 (6,62 - 25,40)	26,80 (13,1 - 96,0)	1,49 (1,33 - 2,01)	5,65 (3,46 - 7,31)
t _{max} [h]	1,25 (0,5 - 2,0)	2,5 (1,5 - 3,0)	1	1 (1 - 1,5)

Neben klinischen Studien liegen auch mehrere Patente zu technologischen Ansätzen vor, die auf eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit sublingual applizierter Cannabinoide abzielen. Die Fa. IntelGenx Corb besitzt seit 2010 das Patent US20110028431A1 [101], welches eine innovative orale Filmformulierung zur Verabreichung lipophiler Wirkstoffe, insbesondere Cannabinoide wie THC oder CBD, beschreibt. Ziel ist es, die Bioverfügbarkeit schlecht wasserlöslicher Substanzen zu verbessern und gleichzeitig eine benutzerfreundliche und stabile Darreichungsform zu schaffen. Der dünne, flexible Film ist für die Anwendung im Mundraum vorgesehen (sublingual oder bukkal), wobei sich der Film an die Schleimhaut anlegt und den Wirkstoff nach und nach freisetzt. Die Formulierung basiert auf einem mehrschichtigen Ansatz. Eine Schicht enthält die lipophile Wirkstoffkomponente, eingebettet in eine Matrix aus Emulgatoren, Polymeren und Lösungsmitteln, die speziell darauf ausgelegt ist, die Stabilität und Aufnahmefähigkeit des Wirkstoffs zu erhöhen. Ein wichtiger Bestandteil sind Öl-in-Wasser-Emulsionen oder Mikropartikel, die den Wirkstoff einschließen und eine bessere Verteilung im Film sowie eine effizientere Freisetzung gewährleisten.

(s. Abbildung 7). Zusätzlich wird eine Schutzschicht integriert, um den Geschmack zu maskieren und die Lagerstabilität zu verbessern. Pharmakokinetisch ermöglicht der Film die Umgehung des First-Pass-Effekts durch direkte Absorption über die Mundschleimhaut, was zu einem schnelleren Wirkungseintritt und einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit führt. Die kontrollierte Wirkstofffreisetzung sorgt zudem für gleichmäßige Plasmaspiegel über einen längeren Zeitraum [101].

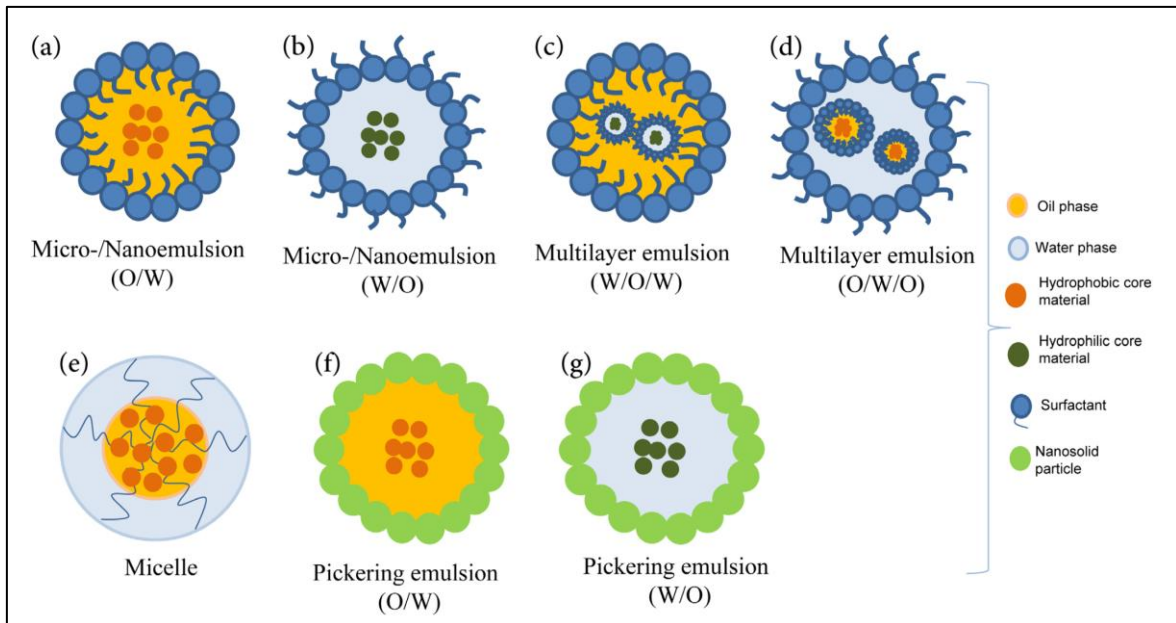


Abbildung 7: Schematische Darstellung verschiedener Emulsionssysteme [102]

(a, b) Mikro- bzw. Nanoemulsion (Öl-in-Wasser O/W oder Wasser-in-Öl W/O), (c, d) mehrschichtige Emulsion (Wasser-in-Öl-in-Wasser W/O/W bzw. Öl-in-Wasser-in-Öl O/W/O), (e) Mizelle sowie (f, g) Pickering-Emulsion (Öl-in-Wasser O/W oder Wasser-in-Öl W/O).

In 2019 folgte ein Basispatent US11602504B2 [103] zur Formulierung oraler Filme. Das Patent beschreibt die Herstellung und Zusammensetzung von oralen Polymerfilmen, in die lipophile Wirkstoffe in Form stabiler Emulsionen eingebettet sind. Die Wirkstoffe werden zuvor in einem Trägeröl gelöst und anschließend als fein verteilte Öltröpfchen in einer wässrigen Polymerlösung (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose) gleichmäßig verteilt. Die fertigen Filme zeichnen sich durch gute mechanische Eigenschaften, standardisierte Dosierung und gleichmäßige Wirkstoffverteilung aus. Der maximal mögliche Öl-Anteil zur Aufrechterhaltung der Filmintegrität lag in dieser frühen Formulierung bei etwa 20 - 30 % [103]. Eine

anschließende Patentanmeldung in 2023 (US20230201130A1 [104]), die als Fortsetzung des oben genannten Patents eingereicht wurde, adressiert gezielt die Erhöhung der Ölbeladung im Film. Die neue Formulierung erlaubt eine Öl-Phase von bis zu 40 %, ohne dass es zu Phasentrennung oder Instabilität der Polymermatrix kommt. Dies ermöglicht eine signifikant höhere Wirkstoffmenge je Einzelfilm und erweitert die Anwendbarkeit insbesondere für stark lipophile Substanzen mit hohem n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten (logP). Gleichzeitig sollen die verbesserten Emulsionen eine bessere Lagerstabilität und Handhabbarkeit gewährleisten. [104]

Tabelle 10: Vergleich der technologischen Erweiterung der Patente US11602504B2 und US20230201130A1 zur Formulierung sublingualen Streifen von Fa. IntelGenx Corb

Aspekt	US11602504B2 (erteilt) [103] Grundlegende Formulierung	US20230201130A1 (angemeldet) [104] Spezifische technologische Erweiterung
Ölanteil im Film	Bis ca. 20–30 %	Bis zu 40 %
Zielwirkstoffe	Lipophile Substanzen (z. B. CBD)	LogP-positive Wirkstoffe
Formulierungsziel	Standardisierte orale Filme	Erhöhte Beladung + Stabilität
Schutzzumfang	Herstellung + Zusammensetzung	Optimierte Emulsionstechnologie

3.3 Orale Darreichungsformen

Die orale Applikation zählt zu den gebräuchlichsten und vielseitigsten Darreichungsformen für medizinisches Cannabis. Sie umfasst feste und flüssige Arzneimittelformen wie Tabletten, Kapseln, Tropfen, Lösungen, Esswaren und Dekokte. Diese Anwendungsform zeichnet sich durch eine einfache, nicht-invasive Verabreichung, hohe Patientenakzeptanz und eine verlängerte Wirkdauer im Vergleich zur inhalativen Applikation aus [105]. Daher finden die Applikationsformen in der Forschung besonders für die Behandlung von chronischen Schmerzen ihren Einsatz.

Abbildung 8 zeigt eine systematische Einteilung der oralen Darreichungsformen mit medizinischem Cannabis sowie die Zuordnung zugelassener Fertigarzneimittel und standardisierter Rezepturarzneimittel nach den gültigen NRF-Vorschriften (genaue Beschreibungen finden sich in Tabelle 11). Zusätzlich sind orale Applikationsformen in klinischer Entwicklung dargestellt, die in den folgenden Abschnitten detaillierter beschrieben werden.

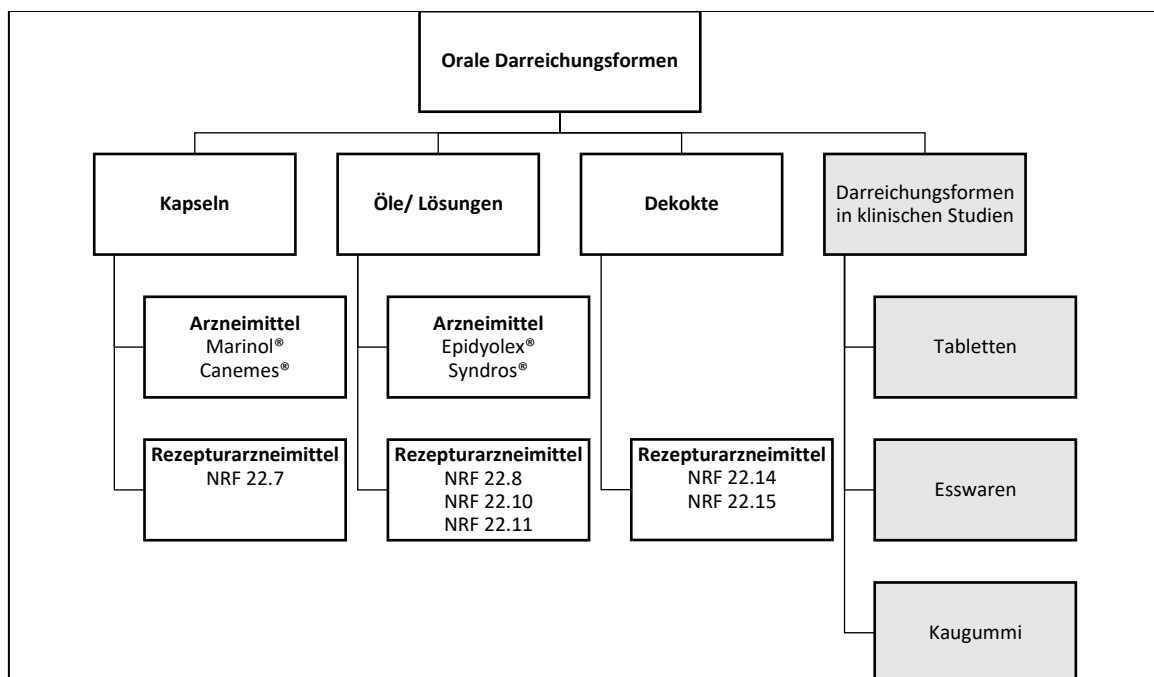


Abbildung 8: Orale Darreichungsformen mit medizinischem Cannabis im Überblick

Tabelle 11: Übersicht der NRF-Rezepturen für oral applizierbare Cannabis-Zubereitungen [8]

NRF-Nr.	Titel der Rezeptur	Kurzbeschreibung
22.7	Dronabinol-Kapseln 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg	Weichgelatine kapseln mit standardisierter THC-Dosierung in mittelkettigem Triglyzeridöl (MCT) zur sicheren oralen Anwendung.
22.8	Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/mL	THC in MCT-Öl, 2,5 % Lösung mit Antioxidans, zur individuellen Dosierung.
22.10	Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL/ 100 mg/mL	CBD-Isolat in MCT-Öl, standardisierte Konzentrationen zur Behandlung z. B. bei Epilepsie.
22.11	Cannabisölharz-Lösung 25 mg/mL Dronabinol	Lösung von THC in fettem Öl (z. B. Olivenöl), empfohlen bei MCT-Unverträglichkeit.
22.14	Cannabisblüten zur Teezubereitung	Ungemischte, zerkleinerte Cannabisblüten zur Herstellung eines Dekokts; keine standardisierte Dosis.
22.15	Cannabisblüten in Einzeldosen zur Teezubereitung	Vorportionierte Cannabisblüten in Einzeldosisbeuteln für standardisierte Teezubereitung.

3.3.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Die orale Applikation von Cannabinoiden ist durch eine komplexe Pharmakokinetik charakterisiert, die maßgeblich durch die schlechte Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe sowie den ausgeprägten First-Pass-Metabolismus beeinflusst wird. Nach oraler Einnahme müssen die lipophile Cannabinoide THC und CBD zunächst den Gastrointestinaltrakt passieren, bevor sie systemisch verfügbar werden. Dabei wird ein erheblicher Anteil der Dosis bereits in der Leber metabolisiert, wodurch die Bioverfügbarkeit reduziert ist [105, 106]. Die Bioverfügbarkeit von THC beträgt bei oraler Gabe typischerweise 4 - 12 %, bei CBD 6 - 10 %, wobei in Einzelfällen höhere Werte (bis 19 %) dokumentiert sind [105]. Eine fettreiche Mahlzeit kann die orale Resorption von Cannabinoiden signifikant steigern [107]. Studien zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von THC durch fettreiche Nahrung um das 2,7-fache und die von CBD sogar um das 4,2-fache erhöht werden kann [105]. In der Praxis äußert sich diese variierende Bioverfügbarkeit in einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität bezüglich des Wirkungseintritts, der Intensität und der Wirkungsdauer [105].

Bei oraler Gabe von THC als Kapseln, wie bspw. als Rezepturarzneimittel, wird in verschiedenen Studien von $c_{\max}$ -Werten zwischen 0,42 ng/mL und 53 ng/mL, mit einem $t_{\max}$ zwischen 0,78 h bis 4 h berichtet. Nach einer vorausgehender Einnahme einer fettreichen

Mahlzeit verschob sich $t_{\max}$ auf 5,59 h mit einer berichteten Verdreifachung der AUC im Vergleich zur nüchternen Gabe (etwa $12,21 \pm 4,83 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ vs. $4,33 \pm 2,49 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) [8].

Für Tabletten mit THC natürlichen Ursprungs (z. B. Namisol®) wurden bei Einzeldosen von 3 - 8 mg mittlere $c_{\max}$ -Werte zwischen 1,42 ng/mL und 4,57 ng/mL erreicht, mit einer $t_{\max}$ von 0,67 h bis 2,05 h. Im Vergleich zu synthetischen THC-Tabletten (z. B. Marinol®) wurde kein signifikanter Unterschied der pharmakokinetischen Kennzahlen berichtet [8].

Bei oralen Ölen und öligen Auszügen, wie sie etwa in Form von Fertigarzneimitteln (z. B. Syndros®) oder Rezepturen verabreicht werden, lagen die THC-Plasmaspiegel typischerweise im Bereich von 0,5 ng/mL bis ca. 3,3 ng/mL, mit $t_{\max}$ -Werten um 1 - 2 h [8].

Esswaren (*Edibles*), etwa Backwaren mit eingearbeitetem THC, wiesen bei ausreichendem Fettgehalt ebenfalls eine systemische Verfügbarkeit auf. In der Literatur werden $c_{\max}$ -Werte von bis zu 6 ng/mL und $t_{\max}$ -Werte zwischen 1 h und 3 h berichtet [8].

Im Fall von Dekokten, insbesondere Tee- oder Milchezubereitungen, zeigte sich eine starke Abhängigkeit der THC-Resorption von der Trägermatrix. Während wässrige Dekokte in der Regel nur geringe Mengen psychoaktiven THC enthalten, wurden nach Einnahme von THC-haltigen Milchdekokten mit 16,5 mg bis 45,7 mg THC $c_{\max}$ -Werte von 3,8 ng/mL bis 8,4 ng/mL berichtet. $T_{\max}$ lag in diesen Fällen bei ca. 1 h [8].

Die $c_{\max}$ -Werte der oralen THC-haltigen Darreichungsformen deuten auf eine hohe Variabilität in Abhängigkeit von der Applikationsform hin. Um die Beziehung zwischen der verabreichten THC-Dosis und der resultierenden Plasmakonzentration systematisch zu untersuchen, führten Poyatos et al. (2020) [108] im Rahmen ihrer Metaanalyse eine Korrelationsanalyse durch (s. Abbildung 9).

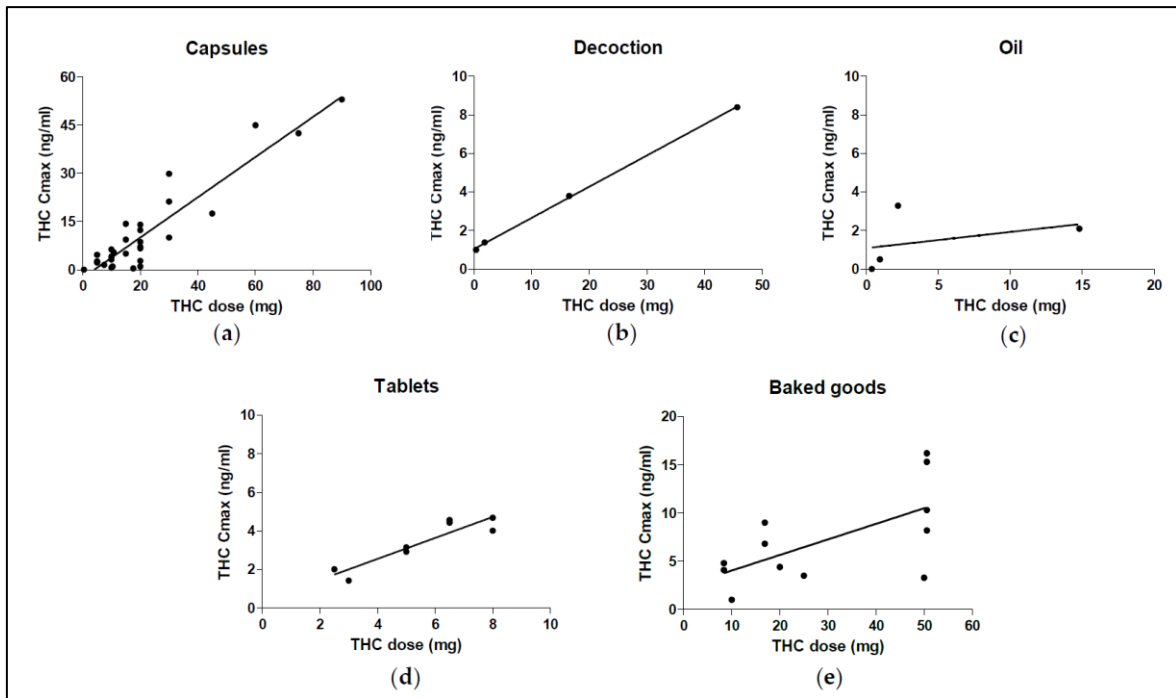


Abbildung 9: Korrelation zwischen applizierter THC-Dosis (mg) und maximaler Plasmakonzentration ($C_{\max}$) [ng/mL] nach oraler Gabe von THC in verschiedenen Darreichungsformen: (a) Kapseln, (b) Dekokte, (c) Öle, (d) Tabletten und (e) Esswaren (*edibles*) [108]

Die Abbildung 9 illustriert den linearen Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis (x-Achse) und der resultierenden $C_{\max}$ -Werte von THC (y-Achse) für fünf verschiedene orale Applikationsformen: Kapseln (a), Dekokte (b), Öle (c), Tabletten (d) und Esswaren (*edibles*) (e). Während sich für Kapseln, Dekokte und Tabletten jeweils ein positiver Zusammenhang zwischen applizierter Dosis und $C_{\max}$ ergibt, zeigt sich insbesondere bei öligen Zubereitungen eine geringe Steigung mit ausgeprägter Variabilität. Besonders bei gebackenen Produkten weist die dargestellte Streuung der Daten auf eine hohe interindividuelle Schwankung hin, trotz moderatem linearem Zusammenhang.

3.3.2 Forschung und Entwicklung zu oralen Darreichungsformen

Die orale Applikation von Cannabinoiden ist Gegenstand zahlreicher Forschungsaktivitäten. Ziel ist es, therapeutische Potenziale bei chronischen und schwer behandelbaren Erkrankungen zu erschließen, die Bioverfügbarkeit zu steigern und die Patientenadhärenz durch stabile, gut dosierbare Darreichungsformen zu verbessern. Um die systemische Verfügbarkeit oraler Präparate zu verbessern, wurden verschiedene galenische Ansätze entwickelt:

Lipidbasierte Formulierungen:

Kapseln mit Lipidträgern (z. B. MCT-Öl, Hanfsamenöl, Olivenöl) können die Resorption über den lymphatischen Weg fördern und so den First-Pass-Metabolismus teilweise umgehen [106]. Auch Omega-Fettsäuren oder ethanolische Lösungen verbessern die gastrointestinale Aufnahme [105].

Liposomale und Nanoemulsionssysteme:

Liposomale Verkapselungen und nanoemulgierte Cannabinoid-Formulierungen zeigen in präklinischen und klinischen Studien eine signifikant verbesserte Bioverfügbarkeit [105]. Nanoemulsionen bieten den Vorteil sehr kleiner Tröpfchengrößen (<50 nm), was die Resorption erleichtert und die Wirkstofffreisetzung kontrollieren kann [106].

Selbstemulgierende Arzneistoffträgersysteme:

Seit den 1980er-Jahren befinden sich selbstemulgierende Arzneistoffträgersysteme (*self-emulsifying drug delivery systems*; SEDDS) in der Entwicklung, welche aus einer Mischung von Lipiden, Tensiden und Lösungsvermittlern bestehen. Sie dienen der Verbesserung der Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von schwer wasserlöslichen (hydrophoben) Arzneistoffen und können daher auch für die Verbesserung der Bioverfügbarkeit von CBD und THC verwendet werden [106]. Eine Variante der SEDDS wären die *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS), welche durch noch kleinere Nanoemulsionen (< 50 nm) eine bessere Resorption erzielen können, indem sie teilweise den First-Pass-Metabolismus umgehen. Als verbesserte Lipid-basierte Formulierungen wurden die SNEDDS verwendet um die Löslichkeit sowie die lymphatische Absorption von Cannabinoiden zu verbessern. Einige dieser Formulierungen wurden in den letzten Jahren patentiert [106].

Tabelle 12: Vergleich SEDDS und SNEDDS [106]

	SEDDS	SNEDDS
Definition	Self-Emulsifying Drug Delivery System	Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System
Partikelgröße	Ca. 300 nm	< 200 nm (oft < 50 nm)
Tensid-Menge	Höher	Niedriger
Löslichkeit/Solubilisierung	Erhöht	Noch besser
Lymphatische Absorption	Verbesserte Aufnahme	Bypass des First-Pass-Metabolismus
First-Pass-Umgehung	Teilweise	Effektiver
Resorptionsgeschwindigkeit	Kürzere Absorptionszeit	Sehr schnelle Absorption
Langzeitfreisetzung	Weniger geeignet für konstante Freisetzung	Bessere Gleichmäßigkeit bei Freisetzung möglich

Vergleichsstudien berichteten, dass SNEDDS bei CBD sowohl eine schnellere Resorption als auch eine stabilere Pharmakokinetik im Vergleich zu konventionellen Sesamöl-Formulierungen aufwiesen. Gastro-retentive Systeme, wie CBD-Tabletten mit Gasgeneratoren und Tensiden, ermöglichen zudem eine verlängerte Freisetzung und höhere Bioverfügbarkeit im Magen [106].

Beispiele aus der Entwicklung:

- **VESIsorb®-Technologie:** Eine moderne CBD-SNEDDS-Formulierung mit 40 - 50 nm kleinen Tröpfchen zeigte im Vergleich zu MCT-Öl höhere $c_{\max}$ - und AUC-Werte bei gleichzeitig kürzerer $t_{\max}$ [106].
- **Galenische Pulverformulierungen:** Nanoemulsionen in Pulverform werden entwickelt, um die Lagerstabilität oral und sublingual applizierbarer Produkte zu verbessern [106].

Obwohl die Bioverfügbarkeit durch diese Technologien gesteigert werden kann, korreliert sie nicht zwangsläufig mit einer besseren therapeutischen Wirksamkeit. Klinische Studien zeigten, dass SEDDS mit Antioxidantien zwar eine höhere Bioverfügbarkeit als klassische THC-Tabletten erreichten, jedoch eine geringere analgetische Wirkung im Vergleich zu öli- gen THC-Lösungen aufwiesen [106].

Das andere Forschungsfeld bei oralen Darreichungsformen liegt in der Erschließung neuer Indikationen. Die folgende Tabelle 13 listet aktuelle Produkte in Entwicklung zur oralen

Applikation von Cannabinoiden in den letzten Jahren auf. In den folgenden Teilkapiteln wird auf einige Produkte unter den Applikationsformen näher eingegangen.

Tabelle 13: Orale Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Untersuchte Indikationen	Klinische Studien / Hinweise
AOP Orphan Pharmaceuticals	Nabilon 0,25 mg	Oral (Kapsel)	Schmerzen, Parkinson (nicht-motorische Symptome)	<u>Phase II (Schmerzen) - Abgeschlossen</u> NCT03769896 [109] EudraCT 2015-004227-31 [110] <u>Phase III (Parkinson) - Abgeschlossen</u> EudraCT 2017-004253-16 [111]
Aphios® Pharma LLC	APH-1403 (CBD in biologisch abbaubaren Nanosphären (lyophilisiertes Pulver))	Oral	MS	Referenz [112] Keine laufende klinische Studie unter dieser Bezeichnung registriert (Stand Mai 2025)
Aphios® Pharma LLC	APH-1501 (CBD in Nanosphären)	Oral (Kapsel)	Opioid-Abhängigkeit	<u>Phase II - Geplant, jedoch noch nicht rekrutiert</u> NCT03813095 [113]
Artelo Biosciences	ART12.11 (CBD-Cocrystal mit TMP)	Oral (Tabletten, Feststoff)	PTSD, Chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, (<i>inflammatory bowel disease</i>), Schlaganfall, seltene Krankheiten	US-Patent auf Zusammensetzung & Anwendung bis 10. Dezember 2038. Laufende weltweite Patentanmeldungen [114] keine laufende klinische Studie unter dieser Bezeichnung registriert (Stand Mai 2025)
AusCann Group Holdings Ltd	ACNV201: 2,5 mg THC + 2,5 mg CBD ACNV202: 10 mg THC + 10 mg CBD	Oral (Kapsel)	Schmerzen	<u>Phase I - Laufend</u> ACTRN12620000462987 [115]
Axim Biotech	AX 1505	Oral (Kaugummi)	Schmerzen, Spastik, Restless Legs, MS, Parkinson, posttherpetische Neuralgie [116]	Referenz [106] Keine laufende klinische Studie unter dieser Bezeichnung registriert (Stand Mai 2025)
Beckley Canopy Therapeutics	BCT-521 THC/CBD	Oral (Kapsel)	Krebsschmerzen	<u>Phase I - Abgeschlossen</u> EudraCT2019-001382-32 [117]

Tabelle 13 (Fortsetzung): Orale Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Untersuchte Indikationen	Klinische Studien / Hinweise
Bionorica SE	BX-1 THC 25 mg/mL	Oral (Lösung)	Tumorkachexie, MS, PTBS-Alpträume	<u>Phase II (PTSB) - Laufend</u> NCT04448808 [118] [119] <u>Phase III (MS) - Abgeschlossen</u> EudraCT Number: 2018-000001-23 [120] <u>Phase III (Tumorkachexie) - Laufend</u> EudraCT Number: 2019-000616-28 [121] NCT03984214 [122]
Cannabics	Cannabics SR Cannabichromen 5 mg	Oral (Kapsel)	Anorexie/Kachexie bei Krebs	Interventionelle Studie abgeschlossen NCT02359123 [123]
Cardiol Therapeutics	CardiolRx <i>Ultrapurified</i> CBD	Oral (Lösung)	Herzkrankheiten (z. B. Myokarditis, Herzinsuffizienz)	<u>Phase II /III - Abgebrochen</u> NCT04615949 [124] → Die Studie wurde aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung während der COVID-19-Pandemie abgebrochen.
Claritas Pharmaceuticals (ehem. Kalytera))	CBD/Naproxen-Konjugat (z.B. K-1052)	Oral (geplant auch intravenös)	Behandlung von akuten & chronischen Schmerzen	Frühe Forschungsphase [106] Keine laufende klinische Studie unter dieser Bezeichnung registriert (Stand Mai 2025)
Corbus Pharmaceuticals (ehem. JB Therapeutics)	Lenabasum	Oral (Kapsel)	Behandlung entzündlicher und fibrotischer Erkrankungen wie systemischer Sklerose und Dermatomyositis	Entwicklung eingestellt [125]
	CRB-913	-	Behandlung von Adipositas	<u>Phase I - Laufend</u> Referenz [126, 127] Keine laufende klinische Studie unter dieser Bezeichnung registriert (Stand Mai 2025)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Orale Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Untersuchte Indikationen	Klinische Studien / Hinweise
Echo Pharmaceuticals (NL)	Namisol® 5 mg THC	Oral (Tabletten)	Schmerzen, Spastik bei MS, Anorexie	<u>Phase II - Abgeschlossen</u> 2012-000730-19 [128]
	Arvisol® CBD	Oral (Tabletten)	Rett-Syndrom, Epilepsie, Schizophrenie	Referenz [106] Keine laufende klinische Studie unter dieser Bezeichnung registriert (Stand Mai 2025)
Emerald Health Pharmaceuticals	EHP-101 CBD-Derivat 10 mg/mL	Oral (Lösung)	MS	<u>Phase II - Laufend</u> 2022-000253-92 (NCT04909502) [129]
Intec Pharma	AP-THC (Accordion Pill™ mit synthetischem THC)	Oral (Tabletten, Feststoff)	Schmerzen	Referenz [106] keine laufende klinische Studie unter dieser Bezeichnung registriert (Stand Mai 2025)
InMed Pharmaceuticals	INM-901 Cannabinoid-Analogon	oral	Alzheimer-Erkrankungen	Referenz [130] Keine laufende klinische Studie unter dieser Bezeichnung registriert (Stand Mai 2025)
Jazz Pharmaceuticals (ehem. GW Pharmaceuticals)	GWP42006 (CBDV)	Oral (Lösung)	Autismus, neuropathischer Schmerz, Epilepsie, Rett-Syndrom, Prader-Willi	<u>Phase I - Abgeschlossen</u> NCT01918735 [131] <u>Phase II - Abgebrochen</u> NCT03849456 [132] → Die Studie wurde aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung während der COVID-19-Pandemie abgebrochen. [132] <u>Phase II - Abgeschlossen</u> NCT02369471 [133] NCT02365610 [134] NCT03848481 [135]

Tabelle 13 (Fortsetzung): Orale Cannabinoid-Darreichungsformen in der klinischen Bewertung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Untersuchte Indikationen	Klinische Studien / Hinweise
	Epidyolex (CBD)	Oral (Lösung)	myoklonisch-atonische Anfälle Rückenschmerzen Patienten mit Rett-Syndrom	<u>Phase III - Abgebrochen</u> 2021-003094-61 [136] <u>Phase IV - Abgebrochen</u> NCT03891264 [137] <u>Phase III - Abgebrochen</u> NCT03848832 [138]
Knop Laboratorios	Cannabiol® (KL16-012) 20 mg/mL THC / 9 mg/mL CBD	Oral (Tropfen)	therapieresistenter Fibromyalgie	<u>Phase II - Unklarer Status</u> NCT04239469 [139] Erstes in Chile hergestelltes Arzneimittel, Zugelassen in Peru (Zulassungs-Nr. PNE-1655) [140]. Angaben aufgrund fehlenden öffentlichen Registers der peruanischen Behörde nicht verifizierbar.
Little Green Pharma Pty Ltd.	THC/CBD (1:1)	Oral (Lösung)	Schmerzen	<u>Phase II - Laufend</u> ACTRN12619000037101 [141]
PleoPharma, Inc.	PP-001 Kombination aus Nabilon + Gabapentin	Oral	Behandlung des Cannabis-Entzugssyndroms bei Patienten mit Cannabisgebrauchsstörung	<u>Phase II - Abgeschlossen</u> NCT05494437 [142]
Tetra Bio-Pharma	PPP005 THC 1 mg / CBD 1 mg THC 2,5 mg / CBD 2,5 mg	Oral (Kapsel)	zur Behandlung von chronischen nicht-krebsbedingten Schmerzen und Krebschmerzen	<u>Phase II - Abgebrochen</u> NCT03763851 [143] → Beendet aufgrund potenzieller Mykotoxin-Kontamination einer Charge des Studienmedikaments. NCT03337503 [144] → Gestoppt durch den Sponsor
Vertanical	VER-01 (Exilby®) THC-reicher Cannabis-Vollextrakt mit Terpenprofil	Oral (Lösung)	chronische Kreuzschmerzen; ggf. neuropathische Schmerzen	<u>Phase III - Abgeschlossen</u> Zulassungsantrag in Deutschland und Österreich gestellt. Ein MRP-Verfahren sowie weitere Studien in den USA lt. Hersteller geplant. [145]

3.3.2.1 Tabletten

Obwohl Tabletten aufgrund ihrer einfachen Handhabung eine etablierte Darreichungsform darstellen, ist bislang kein orales THC-Tablettenpräparat für den medizinischen Einsatz zugelassen. Ein Beispiel für ein solches Produkt in klinischer Entwicklung ist Namisol®.

In einer doppelblinden Phase-II-Studie (CSR Heel-2011-02 [146]) wurde Namisol® (synthetisches THC) bei chronischer Pankreatitis und persistierenden Bauchschmerzen untersucht (n = 29, Dosissteigerung von 3 mg auf 8 mg THC, täglich dreimal). Es zeigte sich keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo. Die $c_{\max}$ betrug 5,04 ng/mL ($t_{\max}$ =1,63 h; $t_{1/2}$ = 2,62 h). Namisol® war gut verträglich und die Autoren berichteten meist von leichten AE [128]. Eine weitere Phase-II-Studie zu Anorexie bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs ist in Australien geplant [146].

Ein weiteres Projekt ist ART12.11, eine neuartige oral applizierbare Formulierung, die von Artelo Biosciences entwickelt wurde und CBD in einer Cocrystal-Struktur mit Tetramethylpyrazin (TMP) kombiniert [114]. In einer präklinischen pharmakokinetischen Studie an Ratten wurde die Bioverfügbarkeit von ART12.11 mit einer wässrigen CBD-Suspension sowie einer Epidiolex®-ähnlichen öligen Lösung verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass ART12.11 sowohl im nüchternen als auch im gefütterten Zustand höhere Plasmakonzentrationen von CBD und dessen Hauptmetaboliten 7-Carbonsäure-CBD erreichte als die wässrige CBD-Suspension. Im nüchternen Zustand lag $c_{\max}$ von CBD unter ART12.11 geringfügig unter der von Epidiolex®-ähnlichen Lösung, während die gesamte systemische Exposition (AUC_{0-t}) vergleichbar war. Unter gefütterten Bedingungen entsprachen die $c_{\max}$ - und AUC_{0-t} -Werte von ART12.11 nahezu vollständig denen der öligen Referenzformulierung. Zudem zeigte ART12.11 ein günstigeres Verhältnis von Metaboliten zu Muttersubstanz (M:P ratio), insbesondere im nüchternen Zustand, was auf eine verbesserte Absorption und Metabolisierung hindeutet [147].

3.3.2.2 Kapseln

Zu den aktuell zugelassenen Kapselpräparaten zählen Marinol®, Canemes® sowie individuell hergestellte THC-Kapseln gemäß den Rezepturvorgaben des NRF. Darüber hinaus befinden sich zahlreiche orale Kapselprodukte auf Cannabinoidbasis in der klinischen Entwicklung, die teils neuartige Wirkmechanismen verfolgen oder bekannte Substanzen in

optimierter Form anbieten. Im Folgenden werden auf einige Produktentwicklungen aus den letzten Jahren eingegangen:

PP-01

PP-01 ist eine orale Kombinationstherapie, die auf die Unterdrückung der CB1-Rezeptoren im Endocannabinoid-System abzielt. Es kombiniert zwei Wirkstoffe: Nabilon, ein synthetisches Cannabinoid mit partieller CB1-Agonistenwirkung, sowie Gabapentin, einen Modulator des GABAergen Systems. Die Fa. PleoPharma, Inc. verfolgt mit dem Produkt eine mögliche Behandlung des Cannabis-Entzugssyndroms bei Patienten mit Cannabisgebrauchsstörung [148].

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, zweiarmigen Cross-over-Phase-2b-Studie mit 14 Teilnehmern berichteten die Autoren über eine signifikante Reduktion der Cannabis-Entzugssymptome unter PP-01 im Vergleich zum Placebo, insbesondere an Tag 2 und Tag 4 der Behandlung ($P < 0,001$ bzw. $P < 0,02$). Darüber hinaus wurde über eine deutliche Reduktion des *Cravings* ($P < 0,025$), eine Verbesserung der Schlafqualität ($P < 0,04$) sowie eine geringere subjektive Schweregradbewertung der Entzugssymptome ($P < 0,02$) unter PP-01 im Vergleich zum Placebo berichtet. Teilnehmer unter Placebo verloren im Mittel 2 kg Körpergewicht, während unter PP-01 das Gewicht stabil blieb ($P < 0,01$) [148]. Nach firmeneigenen Presseangaben erhielt PP-01 von der FDA den Fast-Track-Status [149].

An der Stelle ist es zu erwähnen, dass PP-01 nicht das einzige Produkt in Entwicklung ist, welches sich mit den Nebenwirkungen von Cannabinoiden befasst. Ein anderes Produkt ist bspw. ANEB-001, welches von der Fa. Anebulo Pharmaceuticals zur Behandlung akuter THC-Intoxikationen entwickelt wird. ANEB-001 (Selonabant) ist kein Cannabinoid, sondern ein selektiver CB1-Rezeptor-Antagonist, welches psychotrope Wirkungen, wie sie nach hochdosiertem oder unkontrolliertem Cannabisgebrauch auftreten können, rasch und gezielt zu blockieren vermögt. Angesichts der steigenden Anzahl cannabisassoziierter Notaufnahmen besteht ein erheblicher Bedarf an spezifischen Gegenmitteln. ANEB-001 wurde daher gezielt als oral applizierbares Notfallmedikament konzipiert [150, 151, 152]. In Zusammenarbeit mit dem FDA arbeitet die Fa. Anebulo Pharmaceuticals auch an einer möglichen pädiatrischen Indikation [153]. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie (NCT05282797 [154]) konnte das Gefühl des "High-Seins" dosisabhängig um

bis zu 83 % reduziert werden. Pharmakokinetisch zeigte Selonabant eine $t_{\max}$ von 1 h bis 2 h. $C_{\max}$ sowie AUC stiegen dosisproportional an [155]. Im Gegensatz zu früheren CB1-Antagonisten wie Rimonabant, die aufgrund signifikanter psychiatrischer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurden, könnte ANEB-001 eine Option für die Einmalgabe im Notfallkontext darzustellen. Weitere Studien zur Dosisoptimierung und Anwendung bei unterschiedlichen Patientengruppen sind geplant [156, 157].

Lenabasum

Lenabasum (ehem. JBT-101) war ein oral applizierbarer, synthetischer Agonist des CB2, der speziell für die Behandlung entzündlich-fibrotischer Autoimmunerkrankungen entwickelt wurde. [158] Mit dem Produkt wurden in den vergangenen Jahren klinische Studien zu einer möglichen Behandlung von Sklerodermie und Dermatomyositis durchgeführt, dessen Ergebnisse von Spiera et al. (2023) [158] und Stone et al. (2025) [159] veröffentlicht wurden (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich der Publikationen von Spiera et al. (2023) und Stone et al. (2025)

Merkmal	Stone et al. (2025) [159]	Spiera et al. (2023) [158]
Erkrankung	Dermatomyositis - insbesondere hautdominant und refraktär	Systemische Sklerose - diffus kutaner Subtyp
Hauptsymptomatik	Hautausschläge, Pruritus, Entzündung ohne Muskelbeteiligung (teilweise amyopathisch)	Hautverhärtung, Fibrose, vaskuläre Beteiligung
Zielgruppe	Patienten mit therapieresistenter Hautsymptomatik	Patienten mit progressiver systemischer Erkrankung
Verlauf	Schubförmig, entzündlich	Chronisch progredient, fibrotisch
CB2-Wirkmechanismus	Entzündungsmodulierend	Entzündungsmodulierend
Zentrale Wirkung	Nicht zentral wirksam	Nicht zentral wirksam
Applikation	Oral, 20 mg 2x täglich	Oral, 20 mg 2x täglich
Zielparameter	Schweregradindex für kutane Dermatomyositis, Lebensqualität	Kombinierter Ansprechindex bei systemischer Sklerose, modifizierter Hautverhärtungs-Score, Gesundheitsfragebogen - Behinderungsindex, forcierte Vitalkapazität
Verträglichkeit	Als Gut von den Autoren bewertet; meist milde AE	Als Gut von den Autoren bewertet; häufig Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen

Nach negativen Ergebnissen der Phase-III-Studien in systemischer Sklerose und Dermatomyositis sowie einer Phase-II-Studie bei systemischem Lupus erythematoses, in der

Lenabasum keine signifikanten Wirksamkeitsergebnisse gegenüber Placebo erzielte, hat Corbus Pharmaceuticals im Jahr 2022 beschlossen, die klinische Entwicklung von Lenabasum einzustellen. Laut Unternehmensangaben sind derzeit keine weiteren Studien oder Entwicklungsaktivitäten für diese Substanz geplant [125].

Nach dem Entwicklungsstopp von Lenabasum richtet Corbus Pharmaceuticals seinen Fokus auf die Entwicklung von CRB-913, einem neuartigen oral applizierbaren inversen Agonisten des CB1, der primär zur Behandlung von Adipositas vorgesehen ist. Im Gegensatz zu früheren CB1-Inversagonisten wie Rimonabant, wurde CRB-913 so konzipiert, dass es die Blut-Hirn-Schranke kaum überwindet und somit potenzielle neuropsychiatrische Nebenwirkungen minimiert [160]. Morningstar et al. (2023) [161] veröffentlichte zu dem Produkt erste Daten zu einer präklinischen Studie im Mausmodell. Basierend auf dessen Ergebnissen startete Corbus Pharmaceuticals im März 2025 eine Phase-1-Studie, welche voraussichtlich im dritten Quartal 2025 abgeschlossen sein soll. Eine anschließende Phase-1b-Dosisfindungsstudie ist für das vierte Quartal 2025 geplant und soll in der zweiten Hälfte des Jahres 2026 abgeschlossen werden [160].

TurboCBD™

TurboCBD™ ist ein liposomales Nahrungsergänzungsmittel auf CBD-Basis, das entwickelt wurde, um die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem CBD zu verbessern. Die Formulierung enthält 10 mg CBD pro Kapsel, kombiniert mit Koffein (20 mg), Vitamin B12, Curcumin und Piperin. Die Grundlage der Formulierung ist eine liposomale Verkapselung von CBD in Phospholipid-Doppelschichten, wodurch die intestinale Absorption signifikant erhöht werden soll (s. Tabelle 15) [162].

Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter von TurboCBD™ im Vergleich zu nicht-liposomales CBD [162]

Pharmakokinetische Parameter	TurboCBD™ (liposomal)	Nicht-liposomales CBD
C_{max} [ng mL ⁻¹]	6,49 ± 3,89	3,57 ± 2,07
t_{max} [h]	1,00 ± 0,82	2,17 ± 1,13
AUC _(0-∞) [ng h mL ⁻¹]	33,97 ± 15,98	14,43 ± 6,48
$t_{1/2}$ [h]	3,05 ± 1,01	3,23 ± 1,17
Bioverfügbarkeit (relativ zur Standardform)	Ca. 2 - 3x höher	Referenzwert

Neben der pharmakokinetischen Analyse wurden auch kardiovaskuläre und kognitive Parameter erfasst. Die Studie beobachtete tendenzielle Verbesserungen in Parametern wie systolischem Blutdruck und kognitiver Leistungsfähigkeit unter TurboCBD™. Diese Veränderungen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz [162].

PTL-101

PTL-101 ist eine orale CBD-Formulierung, die auf der sogenannten Gelpell®-Technologie basiert. Diese Formulierung verwendet nahtlose Gelatine-Matrix-Kapseln zur verbesserten Wirkstofffreisetzung und soll eine gesteigerte Bioverfügbarkeit durch mikroskalige Dispersion im Magen-Darm-Trakt ermöglichen. Untersucht wurde PTL-101 in einer Phase-I-Studie, welche über eine verbesserte Bioverfügbarkeit gegenüber klassischen Ölformulierungen berichtet hatte, sowie in offenen, einarmigen Phase-II-Studien am Dana-Dwek Children's Hospital in Tel Aviv bei pädiatrischen Patienten mit therapieresistenter Epilepsie [163]. Die technologischen Vorteile der Gelpell®-Formulierung umfassen:

- Ölfreie Darreichung: keine lipophilen Trägeröle notwendig (anders als z. B. bei Epidiolex).
- Beschleunigte und gleichmäßige Wirkstofffreisetzung durch hohe Oberflächenkontaktfläche
- Reduziertes Risiko lokaler Schleimhautirritationen
- Konstante gastrointestinale Transitzeit, d. h. weniger Schwankungen in der Wirkstoffaufnahme.
- Verbesserung der Patientenadhärenz, insbesondere im pädiatrischen Bereich [163]

3.3.2.3 Öle und Lösungen

Orale Lösungen kommen sowohl in der alltäglichen medizinischen Praxis als auch in der klinischen Forschung zum Einsatz. Während standardisierte Präparate wie Epidiolex® oder Syndros® für spezifische Indikationen zugelassen sind, werden zahlreiche neue Formulierungen in klinischen Studien auf ihr therapeutisches Potenzial bei neurologischen, psychiatrischen oder kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten, das flexible Dosismanagement sowie die zunehmende Standardisierung machen flüssige Cannabisformulierungen zu einem relevanten Bestandteil moderner Cannabinoidtherapien.

Die Fa. Cardiol Therapeutics entwickelt bspw. derzeit das Präparat CardiolRx™, eine hochreine, oral applizierbare CBD-Lösung ohne THC, welche für die folgenden Indikationen evaluiert werden soll:

- Akute Myokarditis (ARCADIA-Studie): Multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie mit positiver Tendenz hinsichtlich der Verbesserung linksventrikulärer Funktion sowie Reduktion von Herzfrequenz und Entzündungsmarkern [164].
- Rezidivierende Perikarditis: Offene Pilotstudie zur Erfassung klinischer und bildgebender Parameter, gestützt durch präklinische Daten zur Reduktion von Perikarderguss und Perikarddicke [165].

Ein weiteres orales Produkt in der Entwicklung ist EHP-101, der strukturell von CBD abgeleitet wurde und sich durch einen dualen Wirkmechanismus (als Agonist sowohl am CB2 als auch am PPAR γ) auszeichnet [166, 167]. Die klinische Entwicklung von EHP-101 erfolgt derzeit für eine mögliche Behandlung einer schubförmig remittierenden MS (*Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*) von Patienten, für die eine Phase-2-Studie (2022-000253-92; NCT04909502) zurzeit durchgeführt wird [129].

Eine andere Indikations-Richtung schlägt INM-901 ein, ein synthetisch hergestelltes Cannabinoid-Analogon, das sich derzeit in der präklinischen Entwicklung zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit befindet und von InMed Pharmaceuticals entwickelt wird. Erste Daten liegen aus präklinischen Studien mit In-vitro- und In-vivo-Modellen vor, welche noch in klinischen Studien validiert werden müssen, um das vom Hersteller angegebene therapeutische Potenzial und die Sicherheit des Arzneimittels zu bestätigen [130]. Der therapeutische Mechanismus von INM-901 beruht auf der gleichzeitigen Modulation mehrerer Rezeptorsysteme:

- CB1-Rezeptoren (ZNS): Förderung der Neuroprotektion und kognitiver Funktionen
- CB2-Rezeptoren (Immunsystem): Hemmung neuroinflammatorischer Prozesse und Regulation der Immunantwort
- PPAR-Rezeptoren (nukleare Transkriptionsfaktoren):
 - PPAR- α : Regulation des Energiestoffwechsels
 - PPAR- γ : Förderung der Insulinsensitivität und Glukosehomöostase
 - PPAR- β/δ : Unterstützung der mitochondrialen Energieproduktion [130]

In den letzten Jahren zeigte es sich, dass trotz positiver Ergebnisse in den präklinischen Studien die primären Endpunkte der Studien nicht erreicht wurden. Ein Bsp. hierzu wäre GWP42006 von Jazz Pharmaceuticals. GWP42006 ist eine orale Lösung mit Cannabidivarin (CBDV), einem nicht-psychotropen Cannabinoid, das strukturell dem CBD ähnelt. Die Substanz wurde insbesondere für den Einsatz bei pharmakoresistenter Epilepsie untersucht. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie untersuchten Brodie et al. (2021) [168] die Wirksamkeit und Verträglichkeit von GWP42006 bei Erwachsenen mit fokaler Epilepsie, die auf bestehende antiepileptische Therapien nicht ausreichend ansprachen. Der primäre Endpunkt, eine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo, wurde nicht erreicht (CBDV: -40,5 % vs. Placebo: -37,7 %; $p = 0,648$). Auch in sekundären Endpunkten wie der Responder-Rate (≥ 50 % Anfallsreduktion) oder der Anzahl anfallsfreier Tage zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [168].

Die Ergebnisse decken sich mit einer multizentrischen europäischen Phase-2-Studie (EudraCT-Nr. 2014-002594-11 [169]; Teil A NCT02369471 [133]; Teil B NCT02365610 [134]), die in fünf Ländern durchgeführt wurde und aus zwei Teilen bestand. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit. Die höhere Rate gastrointestinaler und zentralnervöser AE unter CBDV wurde ebenfalls bestätigt [169].

Ein auffälliger Befund beider Studien war der beschriebene hohe Placeboeffekt mit Anfallsreduktionen über 35 %. Dieser wurde u. a. durch positive Erwartungen an Cannabinoidpräparate und die offene Diskussion über medizinisches Cannabis erklärt; ein Aspekt, der künftige Studiendesigns beeinflussen könnte.

3.3.2.4 Esswaren und Cannabis-Kaugummi (*Chewing Gum*)

Esswaren (*Edibles*) stellen eine etablierte und zunehmend populäre Darreichungsform für medizinisches und freizeitliches Cannabis dar. Sie umfassen ein breites Spektrum an Produkten wie Backwaren (z. B. Brownies, Kekse), Bonbons, Schokolade, Getränke und innovative Varianten wie Kaugummis [170, 171].

In Studien zu oralen Darreichungsformen für medizinisches Cannabis finden Edibles ihre Anwendung als Vergleichsapplikationen. In den letzten Jahren wurden zu der Applikation einige Publikationen über die Risiken von Edibles veröffentlicht. Diese umfassen folgende:

- Ungewollte Überdosierung (*dose stacking*), da Konsumenten aufgrund der zunächst ausbleibenden Wirkung zusätzliche Mengen konsumieren können [172]. Dadurch kann diese insbesondere bei unerfahrenen Anwendern zu unerwartet hohen THC-Aufnahmen führen, was verstärkte psychoaktive Effekte, Angstzustände, Übelkeit oder sogar kardiovaskuläre Symptome nach sich ziehen kann [173].
- Untersuchungen zeigen zudem eine große Variabilität der Wirkstoffgehalte in Edibles: In einer Analyse jamaikanischer Cannabis-Edibles schwankten die THC-Konzentrationen zwischen 0,01 mg und 99,9 mg pro Produkt, bei CBD zwischen 0,001 mg und 69,2 mg. In etwa 30 % der Produkte lagen die THC-Gehalte über der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg pro Portion, was das Risiko unbeabsichtigter Überdosierungen erhöht [174].
- Mängel bei Kennzeichnung und Verpackung stellen ein zusätzliches Risiko dar. Insbesondere für Kinder, die cannabisähnliche Produkte leicht mit herkömmlichen Lebensmitteln verwechseln könnten [174, 175].

In 2022 veröffentlichten die Autoren van Orten-Lutien et al. (2022) [176] erste Ergebnisse zu einem CBD-haltigen Kaugummi über eine placebo-kontrollierte Cross-over-Studie mit Patienten, die an Reizdarmsyndrom litten. Die Studie zeigte auf Gruppenebene keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzlinderung zwischen CBD- und Placebo-Kaugummis. Allerdings berichteten die Autoren über eine subjektive Schmerzlinderung bei einzelnen Teilnehmern, was auf eine hohe interindividuelle Variabilität hinweist. Insgesamt war die Akzeptanz des Kaugummis geringer als erwartet, möglicherweise aufgrund der Notwendigkeit, ihn lange kauen zu müssen [176].

3.4 Suppositorien (rektale und vaginale Darreichungsformen)

Die rektale Applikation cannabinoidhaltiger Zäpfchen stellt eine alternative Darreichungsform für medizinisches Cannabis dar, bei der pharmakokinetische Vorteile wie die partielle Umgehung des First-Pass-Metabolismus, eine gesteigerte Bioverfügbarkeit sowie lokale therapeutische Effekte im Vordergrund stehen. Im Vergleich zur oralen oder inhalativen Anwendung könnten diese Formen insbesondere bei chronischen Schmerzen, gastrointestinalen Beschwerden oder entzündlichen Erkrankungen von Relevanz sein [8].

3.4.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Die rektale Applikation cannabinoidhaltiger Suppositorien zielt darauf ab, durch Umgehung des hepatischen First-Pass-Effekts eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit zu erreichen. Gleichzeitig kann die Bildung psychoaktiver Metaboliten wie 11-Hydroxy-THC reduziert werden [177, 8]. Frühe tierexperimentelle Untersuchungen zeigten zunächst keine signifikante Resorption von THC nach rektaler Gabe. Erst mit der Entwicklung von Löslichkeitsverbesserten *Prodrugs* wie THC-Hemisuccinat (THC-HS) konnte eine wirksame Absorption über die Darmschleimhaut erzielt werden. Nach enzymatischer Spaltung wird das aktive THC freigesetzt und systemisch verfügbar [8].

In einer Vergleichsstudie von ElSohly et al. (2018) [177] mit oralen Marinol®-Kapseln zeigte sich bei THC-HS-Suppositorien eine deutlich erhöhte AUC (2,44-fach) für THC trotz niedrigerer c_{max} -Werte für THC und seine 2 Metaboliten (s. Tabelle 16). Die c_{max} -Werte wurden nach rektaler Applikation verzögert nach etwa 2 - 8 h erreicht, während bei der oralen c_{max} bereits nach ca. 1 - 1,5 h gemessen wurden (s. Abbildung 10) [177].

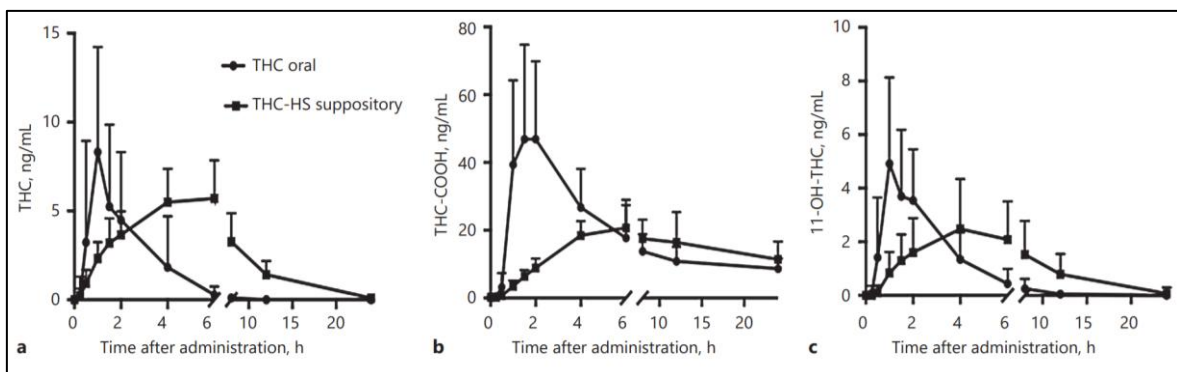


Abbildung 10: Plasmakonzentrationen von THC und seinen Metaboliten nach oraler und rektaler Applikation im Vergleich [177]

Tabelle 16: Vergleich ausgewählter pharmakokinetischer Parameter zu rektaler Applikation zu oralen Applikation [177]

Pharmakokinetischer Parameter	Rektale Applikation (THC-HS)	Orale Applikation (Marinol®)
Dosierung	10 mg THC	10 mg THC
THC		
AUC _(0–t) [ng h mL ⁻¹]	47,84	19,59
C _{max} [ng mL ⁻¹]	6,57	9,21
THC-COOH		
AUC _(0–t) [ng h mL ⁻¹]	655,75	682,05
C _{max} [ng mL ⁻¹]	20,50	55,00
11-OH-THC		
AUC _(0–t) [ng h mL ⁻¹]	29,91	25,59
C _{max} [ng mL ⁻¹]	2,23	5,10

Darüber hinaus untersuchte eine Studie von Banbury et al. (2024) [178] den Einsatz cannabinoidhaltiger Suppositorien bei Anodyspareunie. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich in der Verumgruppe eine signifikante Verbesserung sexueller Schmerzen, des psychischen Wohlbefindens und der Selbstwirksamkeit [178]. Die Verträglichkeit rektaler Suppositorien wurde in den Studien überwiegend als gut beschrieben. Vereinzelte lokale Irritationen wurden beobachtet, systemische AE traten nur selten auf. Aufgrund der geringeren Umwandlung zu 11-Hydroxy-THC konnten ausgeprägte psychoaktive Effekte häufig vermieden werden [177].

3.4.2 Forschung und Entwicklung zu rektalen und vaginalen Darreichungsformen

Trotz günstiger Pharmakokinetik ist die klinische Etablierung rektaler Cannabispräparate bislang begrenzt. In Ziegler (2022) [8] wird dies von den Autoren u. a. auf die geringe Akzeptanz dieser Applikationsform zurückgeführt.

Pharmakokinetische Studien zur vaginalen Verabreichung cannabinoidhaltiger Präparate liegen bislang nur in begrenztem Umfang vor. Erste Ergebnisse deuten jedoch auf eine effektive lokale Wirkstoffaufnahme und eine klinisch relevante analgetische und entzündungshemmende Wirkung hin [179]. In einem systematischen Review wurde auf die fehlende Datenlage hinsichtlich Langzeitanwendung und Auswirkungen auf die reproduktive Gesundheit hingewiesen, insbesondere in Bezug auf Fertilität und Schwangerschaft [179].

In einer randomisierten Studie von Milanova et al. (2024) [180] wurde die Wirksamkeit von CBD-haltigen Tampons bei primärer Dysmenorrhoe untersucht. Über drei Menstruationszyklen hinweg wurde eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität festgestellt, insbesondere an den ersten beiden Tagen der Menstruation. Die Schmerzintensität sank im Mittel um bis zu 12,6 % im Vergleich zur Placebogruppe. Zudem gaben 40 % der Teilnehmerinnen eine deutliche Linderung vaginaler Trockenheit an. Die Autoren gaben an, dass eine umfassende Biokompatibilitätsprüfung der Tampons gemäß der FDA-Vorgaben (ISO 10993) durchgeführt wurde. Dabei wurden Parameter wie vaginale Irritation, Sensibilisierung, systemische Toxizität, Pyrogenität und das Risiko für ein toxisches Schocksyndrom bewertet. Alle Prüfungen wurden ohne sicherheitsrelevante Befunde abgeschlossen. In der klinischen Anwendung traten lediglich vereinzelte, milde und selbstlimitierende AE auf. Schwerwiegende AE wurden nicht berichtet. Weniger als 5 % der Teilnehmerinnen berichteten über Reizungen [180].

Weitere Ergebnisse zur Patientenperspektive liefert eine Erhebung von Yang et al. (2023) [181]. Die Befragung zeigte, dass Frauen mit myofaszialem Beckenschmerz häufig bereits Cannabinoide einsetzen und eine starke Präferenz für vaginale Applikationsformen äußerten. Dies deutet auf eine hohe Akzeptanz und auf das wahrgenommene therapeutische Potenzial der lokalen Anwendung hin [181].

Trotz erster klinischer Hinweise auf Wirksamkeit und Akzeptanz befinden sich derzeit keine bekannten standardisierten vaginalen oder rektalen Cannabinoidpräparate in der regulären Arzneimittelentwicklung. Die Anwendung erfolgt bislang ausschließlich im Rahmen individueller Therapieversuche oder explorativer Studienprotokolle.

3.5 Transdermale therapeutische Systeme und Dermatika

Die transdermale und topische Verabreichung von Cannabinoiden stellt eine Alternative zu oralen und inhalativen Applikationsformen dar. Durch die Aufnahme über die Haut können systemische oder lokal begrenzte Effekte erzielt werden, unter Umgehung des hepatischen First-Pass-Metabolismus und bei potenziell geringerem Risiko psychoaktiver Nebenwirkungen. Die kontinuierliche Freisetzung über längere Zeiträume ermöglicht eine stabile Wirkstoffkonzentration im Plasma und macht transdermale Systeme insbesondere für chronische Indikationen attraktiv.

Technologische Herausforderungen ergeben sich aus der limitierten Hautdurchlässigkeit lipophiler Moleküle wie THC und CBD. Daher werden moderne galenische Ansätze wie Permeationsverstärker, Mikroemulsionen, liposomale Systeme und nanotechnologische Träger eingesetzt, um die Bioverfügbarkeit zu verbessern. Klinische Anwendungen betreffen chronische Schmerzen, dermatologische Erkrankungen (z. B. Psoriasis, Ekzeme, Pruritus), neuropathische Beschwerden sowie seltene genetische Hauterkrankungen.

3.5.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Eine explorative Phase-I-Studie (NCT05121506 [182]) untersuchte transdermale Systeme, die sowohl CBD als auch THC enthielten. Die $c_{\max}$ -Werte lagen bei 576,52 pg/mL für CBD und 346,57 pg/mL für THC, mit einer medianen $t_{\max}$ von etwa 8 h (Spanne: 2,5 - 12 h). Die $t_{1/2}$ -Werte lagen bei CBD bei 5,68 h und bei THC bei 5,38 h, was auf eine verlängerte systemische Wirkstoffverfügbarkeit hinweist [183, 184].

Die therapeutische Wirksamkeit transdermaler Cannabinoid-Formulierungen wurde auch in präklinischen Modellen untersucht. So zeigte eine tierexperimentelle Studie mit liposomal formuliertem CBD im chronischen Schmerzmodell des Hundes stabile Plasmaspiegel über einen Zeitraum von 28 Tagen [184].

3.5.2 Transdermale Cannabinoid-Systeme in der klinischen Entwicklung

Derzeit sind Informationen von vier Unternehmen verfügbar, die transdermale oder topische Cannabinoid-Formulierungen mit dem Ziel entwickeln, eine gezielte lokale oder systemische Wirkung bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen zu ermöglichen (s. Tabelle 17). Zygel™ (ZYN002) ist das am weitesten entwickelte Produkt in einer laufenden pivotalen Phase-III-Studie zur Behandlung des Fragilen-X-Syndroms, welches zudem in der EU und

den USA zudem als Orphan-Arzneimittel eingestuft wurde [185]. Obwohl in der CONNECT-FX-Studie der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, berichten die Autoren über Hinweise auf einen potenziellen Nutzen in einer genetisch definierten Subgruppe mit ≥ 90 % FMR1-Methylierung [186]. Auch andere Unternehmen wie Botanix Pharmaceuticals und InMed treiben die Entwicklung topischer Formulierungen voran, etwa für die Behandlung von Akne, Rosazea, atopischer Dermatitis oder der seltenen Hauterkrankung Epidermolysis bullosa [187, 188].

Ein ergänzender Forschungsansatz besteht in der gezielten chemischen Modifikation von Cannabinoiden: So wurden kürzlich in einer präklinischen Studie neuartige CBD- und Canabigerol (CBG)-Derivate mittels Mannich-Reaktion synthetisiert. Einige dieser Derivate zeigten in vitro antiproliferative, antivirale (u.a. gegen SARS-CoV-2) sowie antibakterielle Effekte auf Hautzellen, mit Potenzial für dermatologische Anwendungen [189].

Tabelle 17: Transdermale oder topische Cannabisformulierungen in Entwicklung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Indikation	Klinische Studien / Hinweise
Botanix Pharmaceuticals	BTX 1503 CBD	Transdermales Gel	Akne	<u>Phase II - Abgeschlossen</u> NCT03573518 [190] Eine Phase III Studie ist in Planung [188]
	BTX 1702 CBD	Transdermales Gel	Papulopustuläre Rosazea	Es liegen lt. Botanix (positive) Ergebnisse zur Phase Ib/II vor. [188]
	BTX 1204A CBD	Transdermales Gel / Spray	Atopische Dermatitis	Studie mit Hunden erfolgreich lt. Botanix [188]
InMed Pharmaceuticals	INM-755 Cannabinol	Topische Creme	Epidermolysis bullosa	<u>Phase II - Abgeschlossen</u> NCT04908215 [191] Suchen nach positiven Ergebnissen der Phase II Studie nach Unterstützern. [187]
Tetra Bio-Pharma	PPP004 CBD	Topische Creme	Epidermolysis bullosa	Einstufung als Orphan-Arzneimittel für die weitere Entwicklung von der EMA; EU-Nr.: EU/3/22/2609 [192]

Tabelle 17 (Fortsetzung): Transdermale oder topische Cannabisformulierungen in Entwicklung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Indikation	Klinische Studien / Hinweise
Zynerba Pharmaceuticals (Übernahme durch Harmony Biosciences in 2023. [193])	Zyn001 THC	Transdermal	-	Entwicklung in 2018 vorläufig eingestellt [194]. Keine Entwicklungen in den nächsten Jahren bis Heute.
	Zygel™ (Zyn002) synthetisches CBD	Permeationsverstärktes transdermales Gel	Fragiles-X-Syndrom; Deletionssyndrom 22q11	<u>Phase I/II - Abgeschlossen</u> NCT05149898 [195] <u>Phase II/III - Abgeschlossen</u> NCT03614663 [196] <u>Phase II/III - Laufend</u> NCT03802799 [197] Laufende Pivotal-Studie (Phase 3 RECONNECT) bei Fragiles-X-Syndrom [198]

Die Hautpenetration von Cannabinoiden wird maßgeblich durch Stoffeigenschaften (z. B. logP), pH-Wert und Trägersystem bestimmt. Cannabinoide wie THC und CBD sind lipophil und dringen bevorzugt über lipophile Vehikel (z. B. Gele, Nanoemulsionen) durch das Stratum corneum [184, 199]:

- In-vitro-Tests mittels Franz-Zell-Diffusionskammern zeigten, dass leicht saure Gele (pH 5 - 6) eine erhöhte Permeation und Stabilität aufweisen [184].
- Gele zeigten eine höhere transdermale Durchlässigkeit als Cremes [199].

Ölbasierte Präparate zeigen eine bessere Langzeitstabilität als Cremes oder vaselinehaltige Systeme. In Stabilitätsstudien wurde für cannabinoidhaltige Zubereitungen ein Wirkstoffverlust von bis zu 5,4 - 5,6 % innerhalb von sechs Wochen dokumentiert [200].

Die Sicherheit und Verträglichkeit transdermaler Cannabinoid-Formulierungen wurden in klinischen und präklinischen Studien umfassend bewertet. In den meisten Untersuchungen traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf [183]. Lokale Reaktionen wie Erythem oder Trockenheit wurden vereinzelt beschrieben, waren jedoch milder Natur. Systemische AE wurden nicht beobachtet, auch nicht bei längerer Anwendung. Dennoch weisen einige

Studien darauf hin, dass bei beschädigter Hautbarriere oder hoher Dosierung eine systemische Resorption nicht vollständig ausgeschlossen werden kann [184]. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie (NCT06159686 [201]) mit 60 Patienten mit chronischen Nierenerkrankung-assoziierten Pruritus zeigte eine CBD-haltige Creme eine signifikante Reduktion des Juckreizes ($p = 0,02$). Es wurden keine AE berichtet [202].

Darüber hinaus evaluierte eine prospektive Studie von Smith & Satino (2021) [203] ein CBD-haltiges Hanfextraktgel bei Patienten mit androgenetischer Alopezie. Die von den Autoren berichtete durchschnittliche Zunahme der Haaranzahl betrug 93,5 %, bei guter Verträglichkeit [203].

3.6 Parenteralia (Injektionen/Infusionen)

Parenterale Applikationsformen umfassen die intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Verabreichung von Cannabinoiden unter Umgehung des Gastrointestinaltrakts. Durch die unmittelbare systemische Aufnahme lassen sich hohe Bioverfügbarkeiten (ca. 100 % bei intravenöser Gabe) und ein rascher Wirkungseintritt erzielen. Dies kann insbesondere bei Patienten relevant sein, die keine orale Einnahme tolerieren oder eine schnelle Wirkung benötigen [204].

3.6.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit parenteraler Darreichungsformen

Die intravenöse Verabreichung von THC und CBD führt zu einer vollständigen systemischen Bioverfügbarkeit (ca. 100 %) mit sofortigem Wirkungseintritt innerhalb weniger Minuten. Subkutane und intramuskuläre Applikationen weisen ebenfalls im Tiermodell hohe Bioverfügbarkeiten auf (60 - 100 %), jedoch mit verzögerter Resorption [204].

Im Vergleich zu anderen Applikationswegen (z. B. 6 - 20 % bei oraler Einnahme) bietet die parenterale Verabreichung eine gleichmäßigere Wirkstoffverfügbarkeit [204]. Nach intravenöser Gabe wurden in Studien Plasmaspiegel beobachtet, die das 10- bis 20-fache gegenüber oralen Dosen betrugen. Dies ist mit einem erhöhten Risiko für akute psychotrope Effekte verbunden: In einer doppelblinden Studie mit 22 Probanden traten unter intravenösem THC Paranoia, Panikattacken, orthostatische Hypotonie und Schizophrenie-ähnliche Symptome auf [8].

Die galenische Entwicklung parenteraler Formulierungen wird durch die geringe Wasserlöslichkeit von THC und CBD erschwert. Lösungsvermittler wie Ethanol oder liposomale Systeme sind notwendig, bringen jedoch zusätzliche Verträglichkeitsrisiken mit sich [204].

3.6.2 Parenterale Cannabisprodukte in klinischer Entwicklung

Die Entwicklung parenteraler Cannabinoid-Formulierungen steht noch am Anfang. Derzeit befinden sich nur wenige Produkte in Entwicklung (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Parenterale Cannabinoid-Formulierungen in Entwicklung oder Anwendung

Produkt / Entwicklung	Wirkstoff(e)	Form / Route	Hersteller / Entwickler (Land)	Entwicklungs-Status	Anwendungsgebiet
Pico IV (sterile CBD-Lösung)	CBD (Isolat, THC-frei)	Intravenöse Infusion (fertige sterile Lösung)	Apex Labs (USA) [205]	Auf dem Markt (USA, Wellness-Kliniken); <u>keine Zulassung als Arzneimittel</u> (nach Farm-Bill legal als Hanfprodukt); Vorliegende FDA Warnung [206]	<i>Wellness-Therapie:</i> Zur Beimischung in IV-Kuren (verspricht Entzündungshemmung, Stressabbau, Schmerzlinderung) [205]
Liposomales CBD (LPT-CBD)	CBD (verkapselt in Liposomen)	Subkutane Depot-Injektion (verlängerte Freisetzung)	Innocan Pharma (Israel/ Kanada) [207]	Angestrebte Zulassung als Hybrid-NDA (505(b)(2)) Phase I Studien in Planung [208]	<i>Schmerztherapie:</i> Chronische Schmerzen, Osteoarthritis - zeigte bei Hunden 6 Wochen Schmerzlinderung nach 1 Injektion [207] Zielt auf langfristige CBD-Abgabe (menschliche Studien in Planung).
CBD/Naproxen intravenöse Kombination	CBD + Naproxen (nichtopioides Analgetikum)	Intravenöse Lösung (geplante Kombinationsformulierung)	Claritas Pharmaceuticals (USA) [209]	Präklinische Entwicklung	<i>Schmerztherapie:</i> Akute und chronische Schmerzen. [209]

Pico IV von Apex Labs CBD enthält eine sterile intravenöse CBD-Lösung, das in den USA in Wellness-Kliniken angeboten wird [205]. Die Lösung basiert auf nanotechnologisch verarbeiteter CBD auf Pikometer-Größe, wodurch eine Wasserlöslichkeit und Filtrierbarkeit erreicht wird [210]. Eine Arzneimittelzulassung liegt nicht vor; das Produkt wird als "Hanfprodukt" nach dem U.S. Farm Bill vermarktet [205].

Im März 2025 veröffentlichte die FDA eine offizielle Warnung gegenüber dem Hersteller mit folgenden Kernpunkten:

- Verstoß gegen Arzneimittelgesetzgebung: Pico IV wurde ohne erforderliche FDA-Zulassung in den Handel gebracht und verstößt damit gegen Abschnitte 505(a) und 301(d) des FD&C Act [211].
- Bedenken bezüglich der Sicherheit intravenöser Produkte: Die FDA betonte das hohe Risiko, da injizierbare Präparate natürliche Abwehrmechanismen des Körpers umgehen [211].

- Fehlerhafte Klassifizierung als Nahrungsergänzungsmittel: Intravenöse Produkte dürfen nicht als Nahrungsergänzungsmittel deklariert werden, da diese auf orale Anwendung beschränkt sind [211].
- Unzulässige gesundheitsbezogene Aussagen: Behauptungen über therapeutische Wirkungen (z. B. Schmerzlinderung, Schlafverbesserung) ohne FDA-Zulassung klassifizieren das Produkt als Medikament [211].
- Fehlende Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit: Pico IV wird nicht als sicher und wirksam für die angegebenen Anwendungen anerkannt [211].

Pico IV Inc. reagierte auf die FDA-Warnung mit einer Anpassung seiner Website und einem Haftungsausschluss, wonach die Produkte keine medizinischen Zwecke verfolgen. Dennoch ist die FDA-Warnung weiterhin öffentlich zugänglich [206].

Neben Pico IV entwickelt Innocan Pharma (Israel/Kanada) eine liposomale Depotformulierung (LPT-CBD) für die Langzeitfreisetzung [207]. In einer Pilotstudie an sechs Hunden mit Osteoarthritis berichteten die Autoren über eine Verbesserung der Schmerz- und Aktivitätsparameter bis zu sechs Wochen nach einer einmaligen subkutanen Injektion einer liposomalen CBD-Formulierung [212]. Die Zulassung wird im Rahmen eines Hybrid-NDA-Verfahrens nach §505(b)(2) des FD&C Act angestrebt, für die eine Phase-I-Studie zur Behandlung chronischer Schmerzen in Planung ist [208]. Sollte Innocan Pharma die Zulassung erhalten, könnte dem Unternehmen eine dreijährige Marktexklusivität gewährt werden.

Ein weiterer Ansatz ist die Entwicklung einer intravenösen Kombination von CBD und Naproxen, die von Claritas Pharmaceuticals für die Schmerztherapie vorgesehen ist. Das Projekt befindet sich in der präklinischen Phase [209].

3.7 Augentropfen

Die topische Anwendung von Cannabinoiden in Form von Augentropfen stellt einen innovativen therapeutischen Ansatz zur Behandlung verschiedener ophthalmologischer Erkrankungen dar. Das therapeutische Potenzial ergibt sich insbesondere aus entzündungshemmenden, drucksenkenden und neuroprotektiven Eigenschaften, vermittelt über CB1- und CB2-Rezeptoren, die in verschiedenen Strukturen des Auges exprimiert sind [8] .

3.7.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit cannabinoidhaltiger Augentropfen

Die transkorneale Resorption von Cannabinoiden ist durch die geringe Wasserlöslichkeit und hohe Lipophilie stark eingeschränkt. Physikochemische Barrieren wie Tränenfilm und Hornhaut limitieren die Penetration zusätzlich. In präklinischen Studien konnte jedoch durch moderne Trägersysteme wie Nanoemulsionen, Liposomen oder Cyclodextrin-Komplexe eine deutliche Verbesserung der Penetration und Bioverfügbarkeit erzielt werden [213].

So zeigte beispielsweise eine liposomale THC-Formulierung in einem Mausmodell eine Reduktion des intraokularen Drucks um bis zu 28 %, die bis zu 8 Stunden anhielt [213]. In einer weiteren präklinischen Studie an gesunden Beagle-Hunden konnte mittels 0,1 % cannabinoidhaltigen Augentropfen eine deutliche Senkung des intraokulären Drucks um etwa 8 % innerhalb von drei Tagen erreicht werden [214] .

Weitere tierexperimentelle Studien zeigten entzündungshemmende Effekte bei Uveitis und Keratitis sowie eine verbesserte corneale Wundheilung. CB2-selektive Agonisten reduzierten proinflammatorische Zytokine und förderten die Regeneration von Gewebe. Bei trockenen Augen (*Dry Eye Syndrome*) wurden neuroprotektive und wundheilungsfördernde Effekte ebenfalls beschrieben[2].

Die vorliegenden Studien weisen darauf hin, dass cannabinoidhaltige Augentropfen gut verträglich sind und nur geringfügige lokale Nebenwirkungen, wie vorübergehende Reizungen, hervorrufen. Systemische oder psychoaktive Effekte wurden nach topischer Applikation nicht beobachtet [214].

3.7.2 Forschung und Entwicklung cannabinoidhaltiger Augentropfen

Aktuell finden sich nur zwei Produkte, welche sich in der präklinischen Entwicklung (s. Tabelle 19) befinden. Die Forschung fokussiert sich auf die Behandlung von Glaukom und altersbedingter Makuladegeneration des Auges [215, 216].

Tabelle 19: Cannabinoidhaltige Augentropfen in Entwicklung

Unternehmen	Name / Formulierung	Applikationsroute	Indikation	Klinische Studien / Hinweise
InMed Pharmaceuticals	INM-088 Cannabinol	Augentropfen	Glaukom	Präklinische Entwicklung [215] Nach ersten Ergebnissen aktueller Fokus auf INM-089
InMed Pharmaceuticals	INM-089 Cannabinoid	Augentropfen	Altersbedingte Makuladegeneration	Präklinische Entwicklung [216]

3.8 Nasensprays

Die nasale Applikation von Cannabinoiden bietet durch die gute vaskuläre Durchblutung der Nasenschleimhaut einen schnellen systemischen Wirkungseintritt. Im Vergleich zur oralen Einnahme, die durch einen variablen First-Pass-Metabolismus limitiert ist, kann die nasale Gabe die Bioverfügbarkeit deutlich steigern [8].

3.8.1 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit nasaler Darreichungsformen

Bereits 2010 belegte eine pharmakokinetische Untersuchung von Paudel et al. (2010) [217], dass CBD nach intranasaler Verabreichung innerhalb von 10 Minuten im systemischen Kreislauf nachweisbar war und eine Bioverfügbarkeit von 34 - 46 % erreichte [217].

Der Zusatz von Permeationsverstärkern wie Glycocholat oder Dimethyl- β -Cyclodextrin zeigte hierbei keinen relevanten zusätzlichen Effekt, was auf die hohe Aufnahmefähigkeit der Nasenschleimhaut für lipophile Wirkstoffe wie CBD hinweist [217].

3.8.2 Forschung und Entwicklung zu nasalen Cannabinoid-Sprays

Neuere Studien konzentrieren sich auf die Optimierung der Penetration, Stabilität und zielgerichteten ZNS-Wirkung durch innovative Trägersysteme:

Eydelman et al. (2023) [218] entwickelten ein nanopartikuläres Trägersystem auf Basis von quervernetzter Stärke (*crosslinked starch nanoparticles*), die bei Ratten innerhalb von 10 Minuten eine Gehirnkonzentration von 5,22 $\mu\text{g/g}$ Gewebe erreichten, während eine konventionelle CBD-Lösung keine messbaren Konzentrationen erzeugte [218].

Pang et al. (2021) [219] formulierten ein thermosensitives Hydrogel (CBD/HP- β -CD in Poloxamer 407) zur Behandlung bei PTSD, das bei etwa 32 - 34 °C geliert und eine gute Bioadhäsion zeigte. Die Untersuchungen an den Tieren zeigten, dass c_{max} und AUC nach nasaler Applikation deutlich höher waren als nach oraler Verabreichung. Insbesondere wurde eine etwa dreifach höhere Gehirn-Bioverfügbarkeit sowie eine schnellere Resorption (t_{max} 15 min nasal vs. 1 h oral) beobachtet [219].

Changsan et al. (2023) [220] entwickelten ein polymeres Mizellen-Nasenspray (CBD- β -Cyclodextrin mit Poloxamer 407 + Hydroxyethylcellulose), das eine vollständige CBD-Freisetzung innerhalb einer Minute sowie eine effektive Resorption über die Nasenschleimhaut

zeigte. Stabilitätsstudien über sechs Monate zeigten keine signifikanten Veränderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften [220].

Ahmed et al. (2022) [221] formulierten eine CBD-Nanoemulsion, welche In-vivo bei Ratten eine Gehirnkonzentration von $5010,33 \pm 14,2$ ng/mL erreichte und eine Gehirn-Targeting-Effizienz von 419,64 % demonstrierte. Ex-vivo-Permeationsstudien über Schweinenasenschleimhaut zeigte die CBD-Nanoemulsion eine mehr als sechsfache höhere Permeation im Vergleich zu einer freien CBD-Suspension ($260,86 \pm 13,27$ µg/cm² vs. $41,96 \pm 8,84$ µg/cm²) [221].

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Darreichungsformen

Die in dieser Arbeit analysierten Darreichungsformen cannabinoidhaltiger Arzneimittel unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften, technologischen Entwicklungen, regulatorischen Verfügbarkeiten und ihrer klinischen Relevanz. Tabelle 20 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die wesentlichen Charakteristika der behandelten Darreichungsformen.

Tabelle 20: Vergleich pharmakokinetischer Eigenschaften, zugelassener Indikationen, Forschungsbereiche und Entwicklungsschwerpunkte cannabinoidhaltiger Darreichungsformen

Darreichungsform	Pharmakokinetische Eigenschaften	Darstellung der zugelassenen Indikationen	Indikationsbereiche in Forschungsprojekten	Forschungsthemen zur Darreichungsform
Inhalativ (Vaporizer/ Inhalatoren)	- Bioverfügbarkeit: Rauchen: 12 - 32 % Verdampfen: 3 - 84 % ^c [48] t_{max}: 3 - 10 min [44] c_{max}: sehr schnell erreicht, hohe Spitzenkonzentrationen [51, 61]	Keine explizite Arzneimittelzulassung für Cannabisblüten; Zertifizierung von Inhalatoren als Medizinprodukt (z. B. Volcano Medic®, Mighty Medic®)	Chronische Schmerzen, Tumorschmerz, Migräne, posttraumatischer Belastungsstörung, Anxiolyse	Studien zu Effizienz und Schadstoffreduktion; Entwicklung präziser Dosierinhalatoren (z. B. SyqeAir®) [106]
Oromukosal (oromukosale Sprays; Sublinguale Extrakte o. Streifen)	- Bioverfügbarkeit: 5 - 20 % ^b [44] t_{max}: 45 - 120 min [44] c_{max}: moderat	Sativex® (Anwendung „zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.“) [222]	Chronische Schmerzen, Angststörungen, Palliativmedizin	Forschung zu mucoadhäsiven Systemen; Entwicklung von Nanoemulsions-Sprays [106]

Tabelle 20 (Fortsetzung): Vergleich pharmakokinetischer Eigenschaften, zugelassener Indikationen, Forschungsbereiche und Entwicklungsschwerpunkte cannabinoidhaltiger Darreichungsformen

Darreichungsform	Pharmakokinetische Eigenschaften	Darstellung der zugelassenen Indikationen	Indikationsbereiche in Forschungsprojekten	Forschungsthemen zur Darreichungsform
Oral (Tabletten; Kapseln; Öle/Lösungen)	• Bioverfügbarkeit: 6 - 20 %^a [223] • t_{max}: 0,5 - 4 h [223] • C_{max}: niedrig, verzögert	Epidyolex® (Angewendet „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren“ sowie „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren“) [1] Canemes® (zur „Behandlung von chemotherapiebedingter Emesis und Nausea bei jenen Krebs-Patienten indiziert, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen“) [5] Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol® (US-Zulassung) Zur Behandlung von „Anorexie im Zusammenhang mit Gewichtsverlust bei Patienten mit AIDS“ sowie von „Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer Chemotherapie bei Krebspatienten, die unzureichend auf herkömmliche Antiemetika angesprochen haben“ (Übersetzt aus dem Englischen) [3, 4])	Psychosen, Angststörungen, Morbus Parkinson, Entzündungskrankungen, Kardiomyopathien	Entwicklung verbesserter Trägersysteme (z. B. selbst-emulgierende Wirkstoffträgersysteme, liposomale Systeme) [106]
Suppositorien (rektal; vaginal)	• Bioverfügbarkeit: bis zu 13 - 50 %^d [177] • t_{max}: 2 - 8 h [177, 224] • C_{max}: moderat	Keine Arzneimittelzulassungen	Endometriose, chronische Schmerzen, Dysmenorrhoe	Studien zur Schleimhautresorption; Entwicklung stabilerer Formulierungen [106]
Transdermal (Gele; Cremes)	• Bioverfügbarkeit: niedrig bis moderat [183] • t_{max}: 6 - 24 h [183] • C_{max}: kontinuierliche, flache Plasmaspiegel	zz. keine Arzneimittelzulassungen	Chronische neuropathische Schmerzen, Psoriasis, Akne, Fibromyalgie	Forschung zu kontrollierter Wirkstofffreisetzung; Einsatz von Penetrationsverstärkern [106, 186]

Tabelle 20 (Fortsetzung): Vergleich pharmakokinetischer Eigenschaften, zugelassener Indikationen, Forschungsbereiche und Entwicklungsschwerpunkte cannabinoidhaltiger Darreichungsformen

Darreichungsform	Pharmakokinetische Eigenschaften	Darstellung der zugelassenen Indikationen	Indikationsbereiche in Forschungsprojekten	Forschungsthemen zur Darreichungsform
Parenteral	• Bioverfügbarkeit: bis 100 % (intravenös) [204] • t_{max}: sofortiger Wirkungseintritt^e • C_{max}: sehr hoch	zz. keine Arzneimittelzulassungen	Chemotherapie-induzierte Übelkeit, schwere Spastik, Tumorschmerz	Frühphase klinischer Entwicklung; Formulierung wasserlöslicher Injektionssysteme [106]
Augentropfen	• Bioverfügbarkeit: sehr gering [224] • t_{max}: wenige Minuten (lokal) [224] • C_{max}: lokal hoch, systemisch gering [224]	zz. keine Arzneimittelzulassungen	Glaukom, Uveitis, diabetische Retinopathie	Experimentelle Untersuchungen zu THC/CBD-Augentropfen; Entwicklung nanosuspensionsbasierter Formulierungen [106]
Nasensprays	• Bioverfügbarkeit: 20 - 40 %^f [219] • t_{max}: 5 - 15 min [219] • C_{max}: moderat bis hoch	zz. keine Arzneimittelzulassungen	Akute Schmerzzustände, Anfälle, Migräne, posttraumatischer Belastungsstörung	Präklinische und klinische Entwicklung von nasalen Formulierungen; Einsatz von Cyclodextrinen und Nanoemulsionen [106]

^a nach fettreichen Mahlzeiten: Steigerung der Bioverfügbarkeit von THC um das 2,7-fache und von CBD um das 4,2-fache möglich [105]; ^b variiert je nach Darreichungsform; ^c kann je nach Gerät und Temperatur variieren [48]; ^d Bioverfügbarkeit stark abhängig von der Formulierung; ^e innerhalb weniger Sekunden bis Minuten; ^f hergeleitet aus den präklinischen Ergebnissen von Pang et al. am Mausmodell (bis zu 693 % vs. oral) [219]

Inhalative Applikationen wie Verdampfer-Systeme (z.B. Volcano Medic®) ermöglichen eine rasche Wirkstoffaufnahme mit kurzen t_{max} -Werten und werden vorrangig bei akuten Symptomen wie Schmerzen oder Spastik eingesetzt. Allerdings bestehen Einschränkungen

hinsichtlich Dosiergenauigkeit, Standardisierung und gesellschaftlichen Akzeptanz. Langfristig dürfte der Einsatz durch moderne, selektive Dosier-Inhalatoren wie den SyqeAir® optimiert werden. Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Entwicklung von Pulverinhalatoren, der ohne Erhitzen der Cannabinoide auskommt und dadurch die Bildung potentiell schädlicher Verbrennungsprodukte vermeidet.

Die oromukosale Applikation stellt aufgrund ihrer diskreten, patientenfreundlichen Anwendung eine praktikable Alternative zur Inhalation dar. Sie ermöglicht eine schnellere Resorption gegenüber oraler Präparaten mit einer teilweisen Umgehung des First-Pass-Effekts. Klinisch findet sie vor allem bei chronischer Schmerzbehandlung und Spastik ihre Anwendung. Regulatorisch ist mit dem Spray Sativex® ein zugelassenes Arzneimittel auf dem Markt verfügbar.

Orale Darreichungsformen wie Kapseln und Öle zeigen große Unterschiede in der Bioverfügbarkeit, abhängig von Formulierung, Fettgehalt und individueller Resorption. Die damit verbundene hohe interindividuelle Variabilität erschwert eine präzise Dosierung im klinischen Alltag. Dennoch sind sie durch zugelassene Fertigarzneimittel wie Epidyolex® oder Marinol® in der medizinischen Anwendung etabliert. In klinischen Studien dienen orale Applikationsformen häufig als Vergleichs- oder Referenzprodukte.

Auch essbare Zubereitungen wie Brownies wurden vereinzelt in Studien untersucht. Aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts und dem damit verbundenen Risiko einer ungewollten Überdosierung haben sie voraussichtlich keine Perspektive in der evidenzbasierten medizinischen Anwendung. Eine Studie zu medizinischen Kaugummis nannte keine signifikanten Unterschiede zu der Placebogruppe bei der Schmerzreduktion. Andere essbare Formen wie Bonbons oder Gummis, die bislang vorwiegend im Freizeitbereich verbreitet sind, erscheinen sicherheitsbedenklich für einen therapeutischen Einsatz und fördern zudem die versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder. Demgegenüber bieten oromukosale Oblaten oder sublinguale Filme pharmakokinetischer Vorteile, insbesondere im Hinblick auf einen schnelleren Wirkungseintritt sowie eine diskretere, einfachere und patientenfreundliche Anwendung.

Rektale und vaginale Zubereitungen bieten das Potenzial einer lokalen oder systemischen Wirkung unter Umgehung des First-Pass-Metabolismus. Regulatorisch sind sie bislang nicht etabliert und belastbare klinischen Studien sind rar. Trotz erster positiver

Studienergebnisse, etwa bei gynäkologischen Indikationen wie Dysmenorrhoe oder Endometriose, bleibt ihre Akzeptanz, insbesondere in den angelsächsischen Staaten begrenzt. Ohne weiterführende Forschung und klare regulatorische Perspektiven ist ein klinischer Einsatz derzeit nicht absehbar, insbesondere im Hinblick auf mögliche Auswirkungen auf Fertilität und Schwangerschaft.

Transdermale Systeme und topische Zubereitungen befinden sich mehrheitlich in präklinischer oder früher klinischer Entwicklung. Ziel ist eine gleichmäßige Wirkstofffreisetzung bei guter lokaler Verträglichkeit, insbesondere bei chronischen Schmerzen und dermatologischen Indikationen. Trotz innovativer Formulierungsansätze wie Nanoemulsionen oder Mikronadeln bestehen noch erhebliche Herausforderungen hinsichtlich Hautpenetration, Langzeitstabilität und Dosierungsgenauigkeit.

Parenterale Applikationen und ophthalmologische Formulierungen befinden sich derzeit ausschließlich im Rahmen experimenteller Studien. Intravenöse Cannabinoid-Formulierungen werden unter anderem zur Behandlung chronischer Schmerzen untersucht. Ophthalmologische Anwendungen, etwa zur Behandlung von Glaukom, zielen auf die lokale Wirkung an schwer zugänglichen Geweben wie Retina oder Ziliarkörper ab. Trotz potenziell hoher Bioverfügbarkeit stellen der lipophile Charakter der Cannabinoide sowie Anforderungen an Stabilität und Löslichkeit erhebliche Herausforderungen für die galenische Entwicklung dar.

4.2 Regulatorische Hürden und globale Unterschiede

Die regulatorische Bewertung cannabinoidhaltiger Arzneiformen variiert international deutlich. Während in der EU und Deutschland insbesondere standardisierte Fertigarzneimittel wie Sativex® (oromukosal) und Epidyolex® (oral) zugelassen wurden, erfolgt die Anwendung weiterer Produkte in Deutschland im Rahmen von Einzelfallimporten gemäß § 73 Abs. 3 AMG (z. B. Marinol® und Syndros®) oder über die Herstellung von Rezepturarzneimitteln im Rahmen ärztlicher Therapiefreiheit. Für die Inhalation von medizinischem Cannabis wird in Deutschland und der EU ausschließlich das Verdampfen mit zertifizierten Medizinprodukten (z. B. Volcano Medic®) empfohlen.

Es bestehen in Deutschland regulatorische Unsicherheiten, insbesondere wenn nicht klar zwischen zulassungspflichtigem Fertigarzneimittel und Ausgangsstoff für die Rezeptur vom

Hersteller unterschieden wird. Dies betrifft etwa die Herstellung individueller Rezepturarzneimittel mit THC oder Cannabisextrakten gemäß § 7 ApBetrO. In diesem Zusammenhang ist die Entscheidung des Landgerichts Düsseldorf vom 25.10.2024 (Aktenzeichen 26 K 736/23) zu nennen. Das Gericht stellte fest, dass es sich bei der industriell hergestellten THC-Lösung (25 mg/mL, NRF 22.10) um ein zulassungspflichtiges Fertigarzneimittel handelt und nicht um einen für Rezepturzubereitungen bestimmten Ausgangsstoff. Dieses Urteil verdeutlicht die regulatorische Relevanz einer eindeutigen Produktklassifikation und unterstreicht den Bedarf an klaren rechtlichen Vorgaben für cannabinoidhaltige Arzneiformen.

In Kanada und Australien erfolgt die regulatorische Steuerung medizinischer Cannabisprodukte außerhalb des klassischen Arzneimittelzulassungsverfahrens. In Kanada werden getrocknete Blüten, Extrakte und standardisierte Produkte über das Cannabisgesetz (*Cannabis Act*) reguliert und können über lizenzierte Hersteller direkt an Patienten abgegeben werden, ohne eine Zulassung als Fertigarzneimittel im Sinne des Arzneimittelrechts. In Australien ist der Zugang über das sog. *Special Access Scheme* der TGA geregelt. Auch hier werden zahlreiche Produkte im Rahmen von Sonderregelungen eingesetzt, ohne eine vollständige Zulassung gemäß dem Arzneimittelstandard durchlaufen zu haben. Dies ermöglicht eine breitere Verfügbarkeit cannabinoidhaltiger Produkte, erschwert jedoch eine direkte regulatorische Vergleichbarkeit mit der EU.

In den USA unterliegt die Regulierung von Cannabisprodukten einer komplexen Zuständigkeitsverteilung zwischen Bundes- und Bundesstaatenebene. Auf Bundesebene gelten Produkte mit einem THC-Gehalt über 0,3 % weiterhin als kontrollierte Substanzen (*Schedule-I*) gemäß dem *Controlled Substances Act* und sind damit grundsätzlich nicht als Arzneimittel zugelassen. Ausnahmen bestehen für synthetische Cannabinoide wie Dronabinol (Marinol®, Syndros®) oder Nabilon (Cesamet®), die regulär durch die FDA im Rahmen eines NDA-Verfahrens zugelassen wurden. Demgegenüber regeln viele Bundesstaaten den Zugang zu medizinischem Cannabis durch eigene Programme, die nicht auf einer bundesweiten Arzneimittelzulassung beruhen, aber in der Praxis toleriert werden. Eine besondere regulatorische Situation gilt für CBD-Produkte mit einem THC-Gehalt unter 0,3 %: Diese unterliegen seit Inkrafttreten des *Farm Bill Act* von 2018 nicht mehr dem Betäubungsmittelrecht, gelten jedoch laut FDA weiterhin als zulassungspflichtig, sofern sie arzneilich beworben werden.

Dies führt zu einer uneinheitlichen und regulatorisch unsicheren Situation für viele cannabinoidhaltige Produkte in den USA. Ein Beispiel ist hierzu Pico IV, eine intravenöse CBD-Lösung, die unter Berufung auf den *Farm Bill Act* von 2018 außerhalb eines regulären Zulassungsverfahrens vertrieben wird. Die FDA erließ hierzu eine Warnung, da es sich aus Sicht der Behörde um ein zulassungspflichtiges Arzneimittel handelt.

Für neuartige Darreichungsformen wie transdermale Pflaster, ophthalmische Formulierungen oder nasale Sprays bestehen regulatorisch zusätzliche Unsicherheiten: Hier fehlen bislang verbindliche Leitlinien zur Bewertung von Qualität, Sicherheit und klinischem Nutzen. Zudem ist die Einordnung als Arzneimittel, Medizinprodukt oder Kombinationsprodukt oft nicht eindeutig, was die Investitionsbereitschaft in Forschung und Entwicklung hemmt. Hinzu kommen produktspezifische Herausforderungen: Die Qualitätssicherung pflanzlicher Ausgangsstoffe erfordert die Einhaltung von GACP-Richtlinien, während die Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln zusätzlich GMP-Standards erfüllen muss. In der Praxis führt dies zu Unsicherheiten bei der regulatorischen Bewertung komplexer Darreichungsformen mit pflanzlichen Inhaltsstoffen, etwa bei inhalierbaren Extrakten oder kombinierten Applikationssystemen.

4.3 Perspektive pharmazeutischer Unternehmen

Für pharmazeutische Unternehmen stellt die Entwicklung cannabinoidhaltiger Arzneiformen nach wie vor ein strategisch und regulatorisch anspruchsvolles Feld dar, geprägt von regulatorischen Unsicherheiten, hohem Entwicklungsaufwand und begrenzter Marktexklusivität durch eine breite Verfügbarkeit im Bereich des Konsum-Cannabis. Trotz zunehmender klinischer Forschung ist die Zahl zugelassener Fertigarzneimittel überschaubar. Ein wesentliches Hemmnis stellt die fehlende regulatorische Einordnung für bestimmte Applikationsformen im medizinischen Bereich dar, insbesondere im Hinblick auf die Abgrenzung zu rekreativen Produkten, etwa bei transdermalen Pflastern, Ölen oder nasalen Formulierungen. Die Abgrenzung zwischen Arzneimittel, Medizinprodukt oder Kombinationsprodukt ist oft nicht eindeutig, was Planungssicherheit bei Entwicklungs- und Zulassungsstrategien erschwert. Zusätzlich entsteht durch den parallelen Vertrieb von CBD-haltigen Produkten im Freizeit- oder Wellnessbereich (etwa als Öle, Kosmetika oder Nahrungsergänzungsmittel) und auch durch die Legalisierung von Cannabisanbau im privatem Umfeld oder in Cannabisanbauvereinen eine Grauzone, die sich regulatorisch dem Arzneimittelrahmen

entzieht, aber in direkter Konkurrenz zur pharmazeutischen Produktentwicklung steht. Dies untergräbt einerseits die Marktchancen zugelassener Arzneiformen, andererseits erschwert es eine einheitliche Bewertung von Qualität und Sicherheit cannabinoidhaltiger Produkte.

Zudem erfolgt die therapeutische Anwendung vieler Cannabisprodukte in Deutschland und der EU über Einzelfallimporte (§ 73 AMG) oder Rezepturarzneimittel. Ein Sonderweg, der zwar Versorgung ermöglicht, jedoch den wirtschaftlichen Anreiz zur Entwicklung zugelassener Arzneimittel mindert. Aus Sicht der Industrie entsteht dadurch ein Spannungsfeld zwischen realer Patientenversorgung und fehlender Marktexklusivität.

Ein Beispiel für die Herausforderungen bei der Arzneimittelentwicklung bietet das kanadische Unternehmen Tetra Bio-Pharma. Das Unternehmen entwickelte mit QIXLEEF™, ein inhalatives Cannabisprodukt auf Blütenbasis, das in fortgeschrittenen klinischen Studien (Phase I-III) zur Schmerztherapie evaluiert wurde. Parallel dazu wurde mit CAUMZ™ eine synthetische Variante des Produkts entwickelt. Trotz weit fortgeschrittener Entwicklungsphasen wurde im Jahr 2023 ein Insolvenzantrag gestellt, unter anderem infolge finanzieller Schwierigkeiten. Der Fall verdeutlicht die hohen Investitionsrisiken, die mit der Entwicklung cannabinoidhaltiger Arzneiformen verbunden sind, insbesondere wenn keine frühzeitige Zulassungsperspektive oder Erstattungsfähigkeit besteht.

Ein weiterer limitierender Faktor sind die hohen Anforderungen an präklinische und klinische Studien, insbesondere bei Studien zur Erforschung psychischer Wirkungen mit hohen Probandenzahlen. Für pflanzliche Wirkstoffe gelten komplexe Standards zur Chargenkontrolle, Stabilität und GMP-konformen Verarbeitung. Zusätzlich fehlen häufig harmonisierte Leitlinien zur Beurteilung pharmakokinetischer Parameter oder zur therapeutischen Äquivalenz gegenüber etablierten Applikationsformen. Die Entwicklung innovativer Darreichungssysteme erfordert daher erhebliche Investitionen in Herstellungstechnologie, Studienlogistik und regulatorische Beratung.

Auch der Patentschutz gestaltet sich schwierig: Viele Cannabinoid-Moleküle sind nicht patentierbar, was Nachahmungen begünstigt. Unternehmen versuchen daher, durch galenische Innovationen (z. B. kontrollierte Freisetzung, Nanotechnologie) oder durch den Schutz der Herstellungsmethoden marktwirtschaftliche Vorteile zu erzielen. Dies erklärt die hohe

Zahl an Patentanmeldungen zu Formulierungstechnologien, etwa für sublinguale Filme, Emulsionssysteme oder inhalierbare Extrakte.

Perspektivisch bleibt die Entwicklung cannabinoidhaltiger Arzneiformen für forschende Unternehmen mit hohem Risiko verbunden. Eine stärkere regulatorische Standardisierung, gezielte Förderprogramme sowie klare Erstattungsperspektiven könnten helfen, die bestehende Innovationsbarriere zu senken und Investitionen langfristig attraktiver zu machen.

4.4 Forschungsbedarf und Studiendesign

Trotz zunehmender klinischer Studien bleibt der Forschungsstand zu vielen Darreichungsformen cannabinoidhaltiger Arzneimittel lückenhaft. Während für orale und inhalative Applikationen vergleichsweise robuste Daten zur Bioverfügbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen, bestehen bei transdermalen, rektalen, vaginalen, nasalen und ophthalmologischen Formulierungen erhebliche Evidenzlücken. Studien zu deren Anwendung betreffen meist präklinische Modelle oder frühe klinische Phasen (Phase I/II), wodurch Aussagen zur therapeutischen Wirksamkeit, Dosis-Wirkungsrelation oder Langzeitsicherheit kaum möglich sind.

Ein zentrales Problem besteht in der Standardisierung des Studiendesigns. Aufgrund der stark variierenden Bioverfügbarkeit lipophiler Cannabinoide ist ein Vergleich zwischen verschiedenen Darreichungsformen methodisch anspruchsvoll. Die Etablierung geeigneter pharmakokinetischer Referenzparameter (z. B. $c_{\max}$, $t_{\max}$, AUC) wird zusätzlich durch hohe interindividuelle Variabilität erschwert. Bei topischen und transdermalen Anwendungen fehlen zudem validierte Messgrößen, mit denen die lokale Wirkstofffreisetzung oder die systemische Exposition zuverlässig quantifiziert werden kann. Dies erschwert die Beurteilung pharmakokinetischer Eigenschaften und stellt ein Hindernis für die vergleichende Bewertung dar.

Hinzu kommt, dass Placebokontrollen bei bestimmten Applikationswegen (z. B. bei inhalativen oder transdermalen Formen) nur eingeschränkt möglich sind. Unterschiede in Geruch, Geschmack, Hautgefühl oder Wirkungseintritt können zu Entblindungseffekten führen. Dies stellt hohe Anforderungen an die Verblindung und das Design randomisierter kontrollierter Studien.

Auch die Vergleichbarkeit von Formulierungen in *Head-to-Head*-Studien wird durch die Vielzahl an galenischen Ansätzen erschwert. Studien vergleichen häufig neue Systeme (z. B. Nanoemulsionen, Filme, Gele) nicht mit etablierten Standardpräparaten, sondern nur mit Placebo oder oralen Referenzen. Dadurch bleibt unklar, ob neue Technologien tatsächlich einen klinisch relevanten Vorteil bieten.

Insgesamt besteht ein dringender Bedarf an methodisch hochwertigen, vergleichenden Studien, die unterschiedliche Darreichungsformen systematisch gegenüberstellen, sowohl in Bezug auf pharmakokinetische Parameter als auch auf klinische Wirksamkeit, Patientensicherheit und Anwendungsakzeptanz. Randomisierte, multizentrische Studien mit definierten Endpunkten, validierten Messmethoden und standardisierten Vergleichspräparaten sind essenziell, um die Evidenzbasis für neue Darreichungssysteme zu stärken und regulatorisch tragfähige Zulassungsstrategien zu ermöglichen.

4.5 Technologische Trends

Die Entwicklung innovativer Darreichungsformen für Cannabinoide wird zunehmend von technologischen Fortschritten in der Arzneiformenentwicklung geprägt. Ziel ist es, die geringe und stark variierende Bioverfügbarkeit lipophiler Cannabinoide zu verbessern, den First-Pass-Metabolismus zu umgehen und eine kontrollierte Freisetzung zu ermöglichen. Besonders intensiv erforscht werden derzeit nanoformulierte Systeme, mucoadhesive Applikationen, transdermale Therapeutika sowie trockene Inhalationssysteme.

Nanoemulsionen, liposomale Systeme oder polymerbasierte Nanopartikel erhöhen die Löslichkeit und erleichtern die Resorption lipophiler Cannabinoide über verschiedene Schleimhäute. Präparate wie Waferix (mucoadhesive Streifen), NanoCelle™ (nanopartikuläre Sprays) oder sublinguale Filme auf Emulsionsbasis (z. B. IntelGenx) zielen auf eine verbesserte Resorption im Mundraum bei gleichzeitigem Verzicht auf alkoholbasierte Vehikel ab. Diese Systeme zeigen in Studien eine beschleunigte Aufnahme, eine Umgehung des First-Pass-Effekts sowie eine potenziell gleichmäßigere Wirkstofffreisetzung.

Für inhalative Anwendungen werden derzeit selektive Dosier-Inhalatoren wie der SyqeAir® sowie trockene Pulver-Inhalatoren erforscht. Sie sollen eine präzise Dosierung ermöglichen und gegenüber dem Rauchen oder Verdampfen Vorteile in Bezug auf Sicherheit und

Standardisierung bieten. Studien mit inhalierbarem CBD-Pulver belegen eine signifikant beschleunigte Resorption im Vergleich zu oralen Referenzpräparaten.

Auch im Bereich transdermaler Systeme zeigen sich Fortschritte: Neben klassischen Pflastern werden Gel- oder Filmformulierungen mit Permeationsverstärkern, Lipidträgern oder Mikronadeltechnologie untersucht. Ziel ist eine gleichmäßige systemische Freisetzung bei guter lokaler Verträglichkeit. Allerdings bestehen technologische Hürden hinsichtlich der Penetration der Hautbarriere, der Stabilität der Wirkstoffträger und der patientengerechten Applikation.

Trotz vielversprechender Ansätze bestehen erhebliche Herausforderungen in der Standardisierung, der GMP-gerechten Produktion und der regulatorischen Bewertung. Die komplexe Zusammensetzung vieler neuartiger Systeme erschwert die analytische Charakterisierung, insbesondere hinsichtlich Wirkstoffverteilung, Freisetzungsprofilen und Stabilität. Für eine erfolgreiche Translation in die klinische Praxis sind daher standardisierte Prüfkriterien, anerkannte regulatorische Leitlinien sowie weiterführende klinische Studien notwendig. Eine stärkere Koordination zwischen Wissenschaft, Industrie und Regulierungsbehörden könnte hier innovationsfördernd wirken.

4.6 Patientenpräferenzen und Anwendungsakzeptanz

Die Wahl der Darreichungsform ist aus Sicht der Patienten weit mehr als eine pharmakokinetische oder galenische Frage. Sie beeinflusst maßgeblich die therapeutische Akzeptanz, Adhärenz und Lebensqualität im Alltag. In der medizinischen Praxis zeigt sich, dass individuelle Präferenzen, Alltagstauglichkeit und Wirkeintritt bei der Auswahl der Applikationsform eine ebenso große Rolle spielen wie Wirksamkeit und Sicherheit.

Ein schneller Wirkungseintritt ist insbesondere bei akuten Symptomen wie Schmerzen, Übelkeit oder Angstzuständen entscheidend. Hier bieten inhalative Applikationen Vorteile, da sie rasch hohe Plasmaspiegel erreichen. Gleichzeitig berichten Betroffene jedoch häufig über soziale Stigmatisierung oder praktische Hürden beim Einsatz von Verdampfern und medizinischem Cannabis in öffentlichen oder beruflichen Kontexten. Auch ist der Geruch inhalativer Produkte nicht immer gesellschaftlich akzeptiert, was die Anwendung im Alltag erschwert.

Orale Darreichungsformen wie Öle, Kapseln oder essbare Produkte gelten hingegen als diskret, einfach anwendbar und gut dosierbar. Ihr Einsatz ist jedoch durch verzögerten Wirkungseintritt, variable Bioverfügbarkeit und gelegentlich psychotrope Nebenwirkungen limitiert. Bei Langzeitpatienten mit chronischen Erkrankungen wie Epilepsie, neuropathischen Schmerzen oder Spastik sind diese Darreichungsformen dennoch etabliert, da sie eine kontinuierliche Wirkstoffzufuhr ermöglichen.

Für bestimmte Patientengruppen können alternative Applikationsformen wie transdermale Pflaster, rektale bzw. vaginale Zäpfchen oder nasale Sprays relevante Vorteile bieten. Diese können z.B. bei Schluckstörungen, Unverträglichkeiten oder dem Wunsch nach nicht-invasiver, lokal wirkender Medikation relevant sein. In der Versorgungspraxis sind diese Optionen in Deutschland derzeit jedoch kaum verfügbar, da entsprechende Produkte bislang nicht zugelassen oder nur im Rahmen von Studien zugänglich sind.

5 Schlussfolgerungen / Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Auswahl und Entwicklung geeigneter Darreichungsformen für medizinisches Cannabis und für Cannabinoide ein zentrales Element einer sicheren, wirksamen und patientenorientierten Therapie darstellen. Während einzelne Applikationsformen wie orale Lösungen (z. B. Epidyolex®) und oromukosale Sprays (z. B. Sativex®) bereits regulatorisch etabliert und klinisch validiert sind, befindet sich ein Großteil der verfügbaren und potenziell relevanten Formulierungen noch in präklinischer oder früher klinischer Entwicklung. Insbesondere für rektale, nasale, ophthalmologische und transdermale Applikationsformen besteht derzeit eine deutliche Evidenz- und Zulassungslücke.

Die Analyse hat gezeigt, dass sich pharmakokinetische Eigenschaften, therapeutische Eignung und regulatorischer Status der Darreichungsformen teils erheblich unterscheiden. Inhalative Systeme bieten eine hohe Bioverfügbarkeit und einen raschen Wirkungseintritt, sind jedoch sozial wenig akzeptiert und regulatorisch komplex. Orale und oromukosale Systeme sind anwenderfreundlich, weisen aber eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Einige Applikationsformen wie rektale Suppositorien, essbare Produkte oder ophthalmologische Zubereitungen zeigen bislang nur begrenztes klinisches Potenzial oder stehen vor erheblichen Hürden bei Standardisierung und Akzeptanz. Hier erscheint eine differenzierte Nutzenbewertung notwendig: Während z. B. sublinguale Streifen oder transdermale Pflaster langfristig klinische Relevanz gewinnen könnten, ist bei essbaren Zubereitungen aufgrund dosierungsbedingter Risiken und schwacher Evidenz derzeit kein therapeutischer Mehrwert absehbar.

Technologische Innovationen wie Nanoemulsionen, polymere Mizellen oder selektive Dosier-Inhalatoren wie der SyqeAir®-Inhalator versprechen pharmakokinetische Vorteile. Um diese in den klinischen Alltag zu überführen, bedarf es jedoch nicht nur belastbarer Daten, sondern auch regulatorischer Klarheit und standardisierter Prüfmethoden. Der gegenwärtige regulatorische Flickenteppich und die damit verbundene rechtliche und wirtschaftliche Unsicherheit führt zu zurückhaltender Investitionsbereitschaft der pharmazeutischen Industrie. Parallele Anwendungen der Arzneipflanze und ihrer Inhaltsstoffe im privaten Bereich oder als Rezepturarzneimittel erschweren eine wirtschaftliche Entwicklung und Nutzung von Fertigarzneimitteln.

Aus heutiger Sicht ergeben sich mehrere Handlungsschwerpunkte für die zukünftige Entwicklung:

Es besteht ein dringender Bedarf an zulassungsrelevanten, kontrollierten klinischen Studien zu innovativen Darreichungsformen mit Fokus auf pharmakokinetische Kenngrößen, Sicherheit und therapeutische Effekte. Besonders wichtig sind methodisch hochwertige, vergleichende Studien, die verschiedene Applikationsformen hinsichtlich Wirksamkeit, Bioverfügbarkeit, Sicherheit und Anwendungspräferenzen systematisch gegenüberstellen.

Gleichzeitig sollten nationale und internationale regulatorische Leitlinien vereinheitlicht und auf moderne Darreichungssysteme ausgeweitet werden, um Entwicklungsprozesse zu erleichtern und qualitätsgesicherte Cannabispräparate besser zugänglich zu machen. Die Einbindung regulatorischer Instanzen bereits in frühen Entwicklungsphasen kann hierbei zu einer höheren Planungssicherheit und schnelleren Marktzugängen beitragen.

Pharmazeutische Unternehmen müssen wirtschaftliche Anreize bekommen, um die Entwicklung innovativer Formulierungen im Bereich der schnell freisetzen und auch der langsam, retardiert freisetzen Arzneimittelformen weiter zu entwickeln. In der klinischen Praxis ist darüber hinaus die konsequente Integration von Patientenperspektiven in die Auswahl und Gestaltung neuer Arzneiformen entscheidend, um Akzeptanz und Adhärenz zu fördern. Die Assoziation zum Freizeitkonsum im Alltag resultiert in einem Wunsch nach diskreter Einnahme der Cannabinoiden. Daher bilden patientenorientierte Entwicklungen eine entscheidende Grundlage bei der Wahl der Darreichungsformen.

6 Zusammenfassung

Diese Masterarbeit untersucht systematisch die regulatorischen, pharmazeutischen und medizinischen Aspekte verschiedener Darreichungsformen für medizinisches Cannabis im internationalen Vergleich. Ziel ist es, eine strukturierte Übersicht über sich in Entwicklung befindende Darreichungsformen mit medizinischem Cannabis hinsichtlich der Bioverfügbarkeit zu geben und erste Daten zur Sicherheit, therapeutischem Nutzen und regulatorischer Einordnung zusammen zu stellen.

Die Analyse basiert auf Basis wissenschaftlicher Primär- und Sekundärliteratur, internationaler regulatorischer Leitlinien sowie klinischer Studiendaten. In einer strukturierten Gegenüberstellung werden pharmakokinetische Parameter, zugelassene Indikationen, Formulierungsansätze sowie forschungsrelevante Entwicklungen systematisch aufgearbeitet.

Aktuell befindet sich die Forschung und Entwicklung neuerer Darreichungsformen mit medizinischem Cannabis am Anfang und bietet ein breites Feld an möglichen Produktansätzen. Oromukosale und orale Applikationen sind die derzeit am stärksten untersuchten Darreichungsformen mit medizinischem Cannabis. Zugelassene Produkte wie Sativex® oder Epidyolex® werden für Studien über andere Darreichungsformen als Referenzprodukte verwendet. Der derzeitige Entwicklungsschwerpunkt liegt auf den Formulierungen, die den lipophilen Charakter der Cannabinoide für wässrige Zubereitungen nutzbar machen und gleichzeitig Bioverfügbarkeit, Wirkungseintritt und Wirkdauer optimieren sollen.

Regulatorisch zeigt sich ein heterogenes und teils unsicheres Bild: Während bestimmte Produkte eindeutig als Arzneimittel klassifiziert sind, bewegen sich andere (CBD-haltige Produkte) im Grenzbereich zu Nahrungsergänzungsmitteln oder Kosmetika. Dies erschwert die klinische Anwendung und stellt medizinisches Fachpersonal vor rechtliche und praktische Herausforderungen.

Insgesamt zeigt die Arbeit, dass der zielgerichtete Einsatz cannabinoidhaltiger Arzneiformen eine differenzierte Bewertung der Applikationsform erfordert. Für eine bessere Versorgungslage sind in der Entwicklung wirksamer und sicherer Fertigarzneimittel harmonisierte regulatorische Leitlinien, methodisch hochwertige, zulassungsrelevante Studien sowie eine stärkere Berücksichtigung der Patientenperspektive notwendig.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, „Fachinformation - Epidyolex® 100 mg/ml, Lösung zum Einnehmen,“ September 2024.
- [2] Almirall Hermal GmbH, „Fachinformation Sativex Spray 27 mg/25 mg zur Anwendung in der Mundhöhle,“ 05.2024. [Online]. Available: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/013156/sativex-spray-27-mg-25-mg-zur-anwendung-in-der-mundhoehle>. [Zugriff am 28.02.2025].
- [3] AbbVie Inc., „Fachinformation MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use, CIII,“ 08.2017. [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf. [Zugriff am 25.05.2025].
- [4] Insys Therapeutics, Inc., „Fachinformation SYNDROS (dronabinol) oral solution, CII,“ 05.2017. [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205525s003lbl.pdf. [Zugriff am 25.05.2025].
- [5] AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH, „Fachinformation - Canemes 1 mg Kapseln,“ September 2021 .
- [6] D. J. Fleisch und M. Woodbridge, Einführung Medizinalcannabis - Leitfaden zur praktischen Anwendung cannabisbasierter Medizin im Gesundheitswesen, Bedrocan International , 2023.
- [7] F. Grotenhermen, „Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids,“ in *Clin Pharmacokinet* 2003, Hürth, Germany, Nova-Institut, 2003, 42 (4): 327-360; <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>.
- [8] A. S. Ziegler, Cannabis - Ein Handbuch für Wissenschaft und Praxis, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2022.
- [9] L. Kebede, S. M. Dezfooli und A. Seyfoddin, „Medicinal cannabis pharmacokinetics and potential methods of delivery,“ *Pharmaceutical Development and Technology*, 27:2, 202-214, DOI: 10.1080/10837450.2022.2035748, 2022.
- [10] D. A. Caicedo, C. Pérez-Mañá, M. Farré und E. Papaseit, „An Overview of the Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Drugs and Cannabis Products in Humans,“ *Pharmaceutics*, 17, 319. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030319>, 01.03.2025.
- [11] Wikipedia Commons, „Map showing legal status of recreational cannabis across the world,“ 30.04.2025. [Online]. Available: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Map-of-world-cannabis-laws.svg>. [Zugriff am 03.05.2025].
- [12] Wikipedia Commons, „Map showing legal status of medical cannabis across the world,“ 01.05.2025. [Online]. Available: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Map-of-world-medical-cannabis-laws.svg>. [Zugriff am 03.05.2025].
- [13] Wikipedia, „Cannabis in Germany,“ 13.03.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Germany. [Zugriff am 20.04.2025].

- [14] Wikipedia, „Cannabis in Italy,“ 25.02.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Italy. [Zugriff am 20.04.2025].
- [15] Wikipedia, „Cannabis in the Netherlands,“ 21.01.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_the_Netherlands. [Zugriff am 20.04.2025].
- [16] Wikipedia, „Cannabis in France,“ 16.02.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_France. [Zugriff am 20.04.2025].
- [17] C. Scicluna, „Malta becomes first European nation to approve cannabis for personal use,“ Reuters, 15.12.2021. [Online]. Available: <https://www.reuters.com/markets/commodities/malta-parliament-set-approve-cannabis-personal-use-2021-12-14/#:~:text=VALLETTA%2C%20Dec%2014%20%28Reuters%29%20,vote%20in%20parliament%20on%20Tuesday>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [18] Wikipedia, „Cannabis in Malta,“ 12.03.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Malta. [Zugriff am 20.04.2025].
- [19] Wikipedia, „Cannabis in Luxembourg,“ 21.01.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Luxembourg. [Zugriff am 20.04.2025].
- [20] Wikipedia, „Cannabis in Spain,“ 21.02.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Spain. [Zugriff am 20.04.2025].
- [21] Wikipedia, „Cannabis in Slovakia,“ 19.02.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Slovakia. [Zugriff am 20.04.2025].
- [22] Wikipedia, „Cannabis in Canada,“ 01.04.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Canada. [Zugriff am 20.04.2025].
- [23] The Guardian, „Canada becomes second country to legalise Cannabis,“ 17.10.2018. [Online]. Available: <https://www.theguardian.com/world/2018/oct/17/cannabis-becomes-legal-in-canada-marijuana#:~:text=The%20Canadian%20government%20is%20ready,a%20legal%20national%20marijuana%20marketplace>. [Zugriff am 25.04.2025].
- [24] Wikipedia, „Cannabis (drug),“ 16.04.2025. [Online]. Available: [https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_\(drug\)#:~:text=been%20subject%20to%20legal%20restrictions,are%20Canada%2C%20%20368%2C%20Germany](https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_(drug)#:~:text=been%20subject%20to%20legal%20restrictions,are%20Canada%2C%20%20368%2C%20Germany). [Zugriff am 20.04.2025].
- [25] Wikipedia, „Cannabis in the United States,“ 22.04.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_the_United_States. [Zugriff am 20.04.2025].
- [26] The Guardian, „Mexico supreme court strikes down laws that ban use of recreational marijuana,“ 29.06.2021. [Online]. Available: <https://www.theguardian.com/world/2021/jun/28/mexicos-high-court-strikes-down-laws-that-ban-use-of-recreational-marijuana#:~:text=In%20an%208,cultivation%20of%20marijuana%20were%20unconstitutional>. [Zugriff am 20.04.2025].

- [27] D. Jorgic und R. C. Fernandez, „Mexico publishes medicinal cannabis regulation, creating new market,“ Reuters, 12.01.2021. [Online]. Available: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/mexico-publishes-medicinal-cannabis-regulation-creating-new-market-2021-01-12/#:~:text=The%20cannabis%20reform%20taking%20place,market%20in%20terms%20of%20population.> [Zugriff am 30.04.2025].
- [28] Wikipedia, „Cannabis in Mexico,“ 30.12.2024. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Mexico. [Zugriff am 20.04.2025].
- [29] M. Castaldi und F. Llambias, „Uruguay becomes first country to legalize marijuana trade,“ Reuters, 11.12.2013. [Online]. Available: <https://www.reuters.com/article/world/uruguay-becomes-first-country-to-legalize-marijuana-trade-idUSBRE9BA015/#:~:text=MONTEVIDEO%20%28Reuters%29%20,other%20nations%20debating%20drug%20liberalization.> [Zugriff am 20.04.2025].
- [30] Wikipedia, „Legality of cannabis,“ 24.04.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Legality_of_cannabis#:~:text=Main%20article%3A%20Cannabis%20in%20Luxembourg. [Zugriff am 20.04.2025].
- [31] Wikipedia, „Cannabis in Colombia,“ 30.12.2024. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Colombia. [Zugriff am 20.04.2025].
- [32] Wikipedia, „Cannabis in Israel,“ 06.01.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Israel. [Zugriff am 20.04.2025].
- [33] Wikipedia, „Cannabis in Lebanon,“ 16.12.2024. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Lebanon. [Zugriff am 20.04.2025].
- [34] CBS News, „Thailand becomes 1st Asian nation to largely legalize marijuana,“ 09.06.2022. [Online]. Available: <https://www.cbsnews.com/news/thailand-marijuana-cannabis-legal-medical-personal-use/#:~:text=The%20decision%20by%20the%20Food,marijuana%20on%20a%20national%20basis.> [Zugriff am 30.04.2025].
- [35] Wikipedia, „Cannabis in Thailand,“ 16.03.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Thailand. [Zugriff am 20.04.2025].
- [36] Wikipedia, „Cannabis in South Africa,“ 05.01.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_South_Africa. [Zugriff am 20.04.2025].
- [37] Wikipedia, „Cannabis in Australia,“ 28.04.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Australia. [Zugriff am 20.05.2025].
- [38] Wikipedia, „Cannabis in New Zealand,“ 02.03.2025. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_New_Zealand. [Zugriff am 20.04.2025].
- [39] Wikipedia, „Cannabis in Vanuatu,“ 16.07.2024. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_in_Vanuatu. [Zugriff am 20.04.2025].

- [40] P. Cremer-Schaeffer, Cannabis - Was man weiß, was man wissen sollte, 3., aktualisierte, ergänzte und erweiterte Hrsg., Stuttgart: S. Hirzel Verlag, 2022.
- [41] BfArM, „FAQ Cannabisagentur,“ [Online]. Available: https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/_FAQ/Cannabis/Agentur/faq-liste.html?nn=595406. [Zugriff am 05.03.2025].
- [42] Wikipedia, „Cannabisagentur,“ 01 02 01.02.2025. [Online]. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/Cannabisagentur>. [Zugriff am 14.02.2025].
- [43] K. R. Müller-Vahl und F. Grotenhermen, Cannabis und Cannabinoide in der Medizin, 2., aktualisierte Hrsg., Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, 2024.
- [44] Fleisch, Dr. Jürgen; Woodbridge, Martin (Hrsg.), „Pharmakokinetik,“ in *Einführung Medizinalcannabis - Leitfaden zur praktischen Anwendung cannabisbasierter Medizin im Gesundheitswesen*, Bedrocan International, 2023, 18-24.
- [45] D. S. Kreitzberg, K. E. Pasch und A. Loukas, „Longitudinal patterns of cannabis and tobacco co-administration and concurrent use among young adult college students,“ *Addict Behav.*, p. 148: 107871. doi:10.1016/j.addbeh.2023.107871., 2024.
- [46] BAG, „Faktenblatt - Risiken beim Rauchen und Verdampfen von Cannabis,“ Bundesamt für Gesundheit BAG, Schweiz, Oktober 2023.
- [47] canada.ca, „Cannabis accessories for inhalation: Minimizing your risk when smoking, vaping and dabbing,“ 20.09.2024. [Online]. Available: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/personal-use/accessories-inhalation.html>. [Zugriff am 15.05.2025].
- [48] N. Sambiagio, D. A. G. Iria, R. Auer, A. Schöni und A. Berthet, „Toxicological assessment of aerosols emitted by cannabis inhalation methods: Does cannabis vaping using Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENNDS) and vaporizers reduce exposure to toxicants compared to cannabis smoking? - Final report,“ Universität Bern, Lausanne, 2023.
- [49] K. Bardhi, S. Coates, C. J. Watson und P. Lazarus, „Cannabinoids and drug metabolizing enzymes: potential for drug-drug interactions and implications for drug safety and efficacy,“ *EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY*, VOL. 15, NO. 12, 1443–1460. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2148655>, 2022.
- [50] D. J. Sholler, C. A. Zamarripa, T. R. Spindle, E. L. Martin, D. Kuntz, R. Vandrey und M. Grabenauer, „Urinary Excretion Profile of Cannabinoid Analytes Following Acute Administration of Oral and Vaporized Cannabis in Infrequent Cannabis Users,“ *Journal of Analytical Toxicology*, 46, 882–890, DOI: <https://doi.org/10.1093/jat/bkac042>, 2022.
- [51] G. Chamberland, *Scientific data and information about products containing cannabis or cannabis-derived compounds - FDA public hearing*, Tretra Bio-Pharma, 31.05.2019.

- [52] TheNewswire, „Tetra Bio-Pharma Voluntary Bankruptcy,“ 01.08.2023. [Online]. Available: <https://www.thenewswire.com/press-releases/1AqRFXNg6-tetra-bio-pharma-voluntary-bankruptcy.html>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [53] „Safety and Pharmacokinetics of Smoked Cannabis in Healthy Patients,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04314804, Tetra Bio-Pharma, 25.03.2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04314804?term=NCT04314804&rank=1>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [54] „Safety and Pharmacokinetics of Vaped Cannabis in Healthy Volunteers,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04461756, Tetra Bio-Pharma, 10.07.2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04461756?term=NCT04461756&rank=1#more-information>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [55] „Safety and Efficacy of Inhaled Cannabis For the Uncontrolled Pain Relief in Patients With Advanced Cancer (PLENITUDE),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04042545, Tetra Bio-Pharma, 16.09.2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042545?term=NCT04042545%20&rank=1>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [56] „Inhaled Cannabinoids Versus Immediate-release Oral Opioids for the Management of Breakthrough Cancer Pain (REBORN),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03564548, Tetra Bio-Pharma, 28.07.2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564548?term=NCT03564548&rank=1&tab=results>. [Zugriff am 26.06.2025].
- [57] „Safety and Efficacy of Smoked Cannabis for Improving Quality of Life in Advanced Cancer Patients,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03339622, Tetra Bio-Pharma, 09.10.2019. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03339622?term=NCT03339622%20&rank=1>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [58] „Safety and Efficacy of Inhaled Synthetic THC/CBD for Improving Physical Functioning and for Modulating Cachexia Progression in Patients With Advanced Cancer and Associated Cachexia (SERENITY),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04001010, Tetra Bio-Pharma, 05.02.2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04001010?term=PPP011&rank=1&tab=table>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [59] „Safety, Tolerability, and Efficacy of RLS103 in a Clinical Model of Photosensitive Epilepsy,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05678881, Receptor Life Sciences, 02.05.2024. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05678881>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [60] „Safety, Tolerability, and Efficacy of RLS103 in Subjects With Acute Anxiety Within Social Anxiety Disorder (SAD),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05429788, Receptor Life Sciences, 02.04.2024. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429788?term=RLS103%20&rank=2>. [Zugriff am 28.06.2025].

- [61] S. Almog, J. Aharon-Peretz, S. Vulfsons, M. Ogintz, H. Abalia, T. Lupo, Y. Hayon und E. Eisenberg, „The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial,“ *Eur J Pain.*, Bd. 24, 1505–1516, DOI: 10.1002/ejp.1605, 2020.
- [62] TGA, „Medicinal cannabis vaping devices that are approved in Australia,“ (Approved date: 10.10.2023). [Online]. Available: <https://www.tga.gov.au/products/unapproved-therapeutic-goods/medicinal-cannabis-hub/medicinal-cannabis-vaping-devices-are-approved-australia>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [63] SyqeAir, „EU-GMP Certification for Syqe Cartridge with Bedrocan Cannabis,“ [Online]. Available: https://syqe.com/eu-gmp-certification-for-syqe-cartridge-with-bedrocan-cannabis/?utm_creative_text=reduce-smoking&utm_creative_visual=SyqeAir. [Zugriff am 28.06.2025].
- [64] Health Canada, „Archived licence number search results, Licence No.: 105910, SYQE INHALER,“ 27.06.2025. [Online]. Available: <https://health-products.canada.ca/mdall-limh/information?licenceld=105910&type=archived&lang=eng>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [65] SyqeAir, „Cartridge for SyqeAir Inhaler,“ [Online]. Available: <https://syqe.com/product/cartridge/>. [Zugriff am 29.06.2025].
- [66] O. Ben-Ishay, O. Bar-On und Y. Kluger, „Smokeless consumption of medical cannabis pharmacokinetics, safety and feasibility of the CannaHALER® a phase 1a study,“ *Journal of Cannabis Research*, 2:15, <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00022-4>, 2020.
- [67] J. Aviram, D. Atzmony, A. Frenklakh, A. Kroll, I. Zaks und A. Hazekamp, „THC degradation does not impair the accuracy of THC doses aerosolized by the metered-dose SyqeAir inhaler: a 24-month stability trial,“ *Journal of Cannabis Research*, 4:55, <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00166-5>, 2022.
- [68] J. Aviram, M. Glezerman, E. Hayam, R. Belobrov, S. Procaccia, D. Meiri und E. Eisenberg, „Evaluating Sex Differences in Efficacy, Safety and Pharmacokinetics in Patients Treated with Cannabis by a Metered-Dose Inhaler,“ *Pharmaceuticals*, 16, 1426, <https://doi.org/10.3390/ph16101426>, 2023.
- [69] O. Devinsky, K. Kraft, L. Rusch, M. Fein und A. Leone-Bay, „Improved Bioavailability with Dry Powder Cannabidiol Inhalation: A Phase 1 Clinical Study,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110 (2021) 3946–3952, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.012>, 2021.
- [70] W. Tai, G. T. Y. Yau, J. C. Arnold, H.-K. Chan und P. C. L. Kwok, „High-loading cannabidiol powders for inhalation,“ *International Journal of Pharmaceutics*, 660, 124370; <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124370>, 2024.
- [71] APURANO Pharmaceuticals GmbH, *CANNAXAN 771 - Produktinformation für Ärzte und Apotheker*.
- [72] APURANO Pharmaceuticals GmbH, *CANNAXAN - Herstellungsanleitung*.
- [73] APURANO Pharmaceuticals GmbH, *CANNAXAN - Herstellungsvorschrift*.

- [74] A. Hosseini, A. J. McLachlan und J. D. Lickliter, „A phase I trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol administered as single-dose oil solution and single and multiple doses of a sublingual wafer in healthy volunteers,“ *Br J Clin Pharmacol.*, 87:2070–2077, DOI: 10.1111/bcp.14617, 2021.
- [75] G. L. Smith, „Weight Loss and Therapeutic Metabolic Effects of Tetrahydrocannabivarin (THCV)-Infused Mucoadhesive Strips,“ *Cannabis*, 8(1):109-120. doi: 10.26828/cannabis/2024/000206. PMID: 39968488; PMCID: PMC11831893., 01.02.2025.
- [76] C. Twelves, M. Sabel, D. Checketts, S. Miller, B. Tayo, M. Jove, L. Brazil und S. C. Short, „A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma,“ *Br J Cancer*, Bd. 124, 1379–1387, <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01259-3>, 2021.
- [77] M. K. Dahlgren, A. M. Lambros, R. T. Smith, K. A. Sagar, C. El-Abboud und S. A. Gruber, „Clinical and cognitive improvement following full-spectrum, high-cannabidiol treatment for anxiety: open-label data from a two-stage, phase 2 clinical trial,“ *Commun Med*, 2, 139, <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00202-8>, 2022.
- [78] „Sublingual Cannabidiol for Anxiety,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02548559, Staci Gruber, Ph.D., 04.04.2025. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02548559?term=Staci%20Gruber,%20Ph.D.&rank=7>. [Zugriff am 29.06.2025].
- [79] R. L. Nielsen, O. Bornæs, L. W. S. Christensen, H. G. Juul-Larsen, I. K. Storgaard, T. Kallemose, L. M. Jørgensen, B. N. Jawad, I. Altintas, T. M. Lund, H. H. Rasmussen, T. Munk, O. Andersen, M. B. Houliind und A. L. Andersen, „The appetite stimulating effect and safety of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in older patients with poor appetite: A triple-blinded, randomized, placebo-controlled, cross-over trial,“ *Clinical Nutrition*, 47, 248 - 257, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.02.024>, 2025.
- [80] „A phase I, open label, randomised, placebo controlled, four-way crossover study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ECs315 administered as a single or multiple sublingual wafer and oil to healthy volunteers,“ ANZCTR Registration number: ACTRN12618000391279, BOD Australia, 23.04.2019. [Online]. Available: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=374633&isReview=true>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [81] „Tetrahydrocannabinol for cancer-related anorexia,“ ANZCTR Registration number: ACTRN12619000491167, iX Biopharma, [Online]. Available: <https://preprod.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=375039>. [Zugriff am 30.04.2025].

- [82] „A Safety Study of Sativex in Combination With Dose-intensive Temozolomide in Patients With Recurrent Glioblastoma,” ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01812603, Jazz Pharmaceuticals, 20.12.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01812603?term=NCT01812603&rank=1>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [83] „A Safety Study of Sativex Compared With Placebo (Both With Dose-intensive Temozolomide) in Recurrent Glioblastoma Patients,” ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01812616, Jazz Pharmaceuticals, 20.12.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01812616?term=NCT01812616&rank=1>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [84] „A Randomised Controlled Phase II Trial of Temozolomide with or Without Cannabinoids in Patients with Recurrent Glioblastoma - ARISTOCRAT: Blinded Trial of Temozolomide +/- Cannabinoids (ARISTOCRAT),” ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05629702, University of Birmingham, 24.06.2025. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05629702?term=Sativex%20AND%20Jazz%20Pharmaceuticals%20AND%20TMZ&rank=1>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [85] „A Study of the Safety and Pharmacokinetics of BRCX014 in Patients With Glioblastoma,” ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03687034, Leaf Vertical Inc., 26.02.2019. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03687034?term=BRCX014%20&rank=1>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [86] „A Study of the Efficacy of Cannabidiol in Patients With Multiple Myeloma, Glioblastoma Multiforme, and GI Malignancies,” ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03607643, Leaf Vertical Inc., 31.07.2018. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03607643?term=BRCX014%20&rank=2>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [87] W. Fisher, S. KATTA und P. ARLEN, „Cannabinoid preparations and therapeutic uses (Patent WO2019222459A1),” Diverse Biotech, Inc., 21.11.2019. [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/WO2019222459A1/en>.
- [88] „Weight Loss, Blood Sugar and Blood Lipid Effects of Tetrahydrocannabivarin (THCV) Impregnated Mucoadhesive Strips (THCV),” ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05574049, Medical Life Care Planners, LLC, 10.10.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05574049>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [89] „The buccal administration of a Cannabis sativa L./Cannabis indica L. extract as an adjunct to opioid analgesia for the management of intractable pain in patients diagnosed with advanced cancer: a safety, tolerability and exploratory end-point pilot study,” ANZCTR Registration number: ACTRN12617001480370, Medlab Clinical, 04.02.2020. [Online]. Available: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12617001480370>. [Zugriff am 20.04.2025].

- [90] „Cannabidiol and Management of Endometriosis Pain,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04527003, Milton S. Hershey Medical Center, 04.04.2025. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04527003?term=NCT04527003&rank=1>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [91] „Diabetic Neuropathic Pain Relief, 6 Weeks Dosage Sublingual Water-soluble CBD/PEA,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02369471, Pure Green Pharmaceuticals Inc., 13.03.2023. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05766969?term=Pure%20Green%20AND%20CBD&rank=1>. [Zugriff am 08.06.2025].
- [92] „The Use of a Water Soluble Under the Tongue (Sublingual) CBD Tablet for Treating Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04088929, Pure Green, 11.12.2019. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088929?term=Pure%20Green%20AND%20CBD&rank=7>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [93] „Using Cannabidiol to Treat Diabetic Peripheral Neuropathy of the Feet,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04679545, Pure Green, 02.02.2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04679545?term=Pure%20Green%20AND%20CBD&rank=3>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [94] „Osteoarthritis of the Knee Pain Study Using a CBD and THC Sublingual Tablet,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04195269, Pure Green, 14.04.2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04195269?term=NCT04195269&rank=1>. [Zugriff am 26.06.2025].
- [95] „Cannabinoid Tablets for the Treatment of Pain From Osteoarthritis of the Knee,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04992962, Pure Green, 06.08.2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04992962?term=Pure%20Green%20AND%20CBD&rank=2>. [Zugriff am 15.04.2025].
- [96] „Low Dose of Cannabidiol (CBD) to Treat Mild to Moderate Musculoskeletal Pain,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04193631, Pure Green, 24.03.2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04193631?term=Pure%20Green%20AND%20CBD&rank=5>. [Zugriff am 26.06.2025].
- [97] „Sublingual Tablets With Cannabinoid Combinations for the Treatment of Dysmenorrhea,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04091789, Pure Green, 19.09.2019. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04091789?term=Pure%20Green%20AND%20CBD&rank=6>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [98] „PAIN: a Project Assessing the Impact of a Novel Cannabinoid Product,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03984565, Staci Gruber, Ph.D., 17.03.2025. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03984565?term=NCT03984565&rank=1>. [Zugriff am 04.05.2025].

- [99] L. Vitetta, B. Butcher, J. D. Henson, D. Rutolo und S. Hall, „A pilot safety, tolerability and pharmacokinetic study of an oro-buccal administered cannabidiol-dominant anti-inflammatory formulation in healthy individuals: a randomized placebo-controlled single-blinded study,“ *Inflammopharmacol*, Bd. 29, 1361–1370, <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00859-y>, 2021.
- [100] S. Clarke, B. E. Butcher, A. J. McLachlan, J. D. Henson, D. Rutolo, S. Hall und L. Vitetta, „Pilot clinical and pharmacokinetic study of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)/Cannabidiol (CBD) nanoparticle oro-buccal spray in patients with advanced cancer experiencing uncontrolled pain,“ *PLoS ONE*, Bd. 17 (10), e0270543, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270543>, 2022.
- [101] H. G. Zerbe und N. Paiement, „Oral mucoadhesive dosage form (Patent US20110028431A1),“ IntelGenx Corp, 27.05.2014 (Exp. 15.04.2032). [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/US20110028431A1/en>. [Zugriff am 04.05.2025].
- [102] S. Yang, L. Liu, J. Han und Y. Tang, „Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques,“ *International Journal of Cosmetic Science*, 42, 16–28, doi: 10.1111/ics.12592, 2020.
- [103] C. Madwar, N. Paiement, R. Obeid, J. Conway und E. Gonzales-Labrada, „Lipophilic active oral film formulation and method of making the same (Patent US11602504B2),“ IntelGenx Corp, 14.03.2023 (Exp. 15.04.2039). [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/US11602504B2/en>. [Zugriff am 04.05.2025].
- [104] C. Madwar, N. Paiement, R. Obeid, J. Conway und E. Gonzales-Labrada, „Lipophilic active oral film formulation and method of making the same (Patent US20230201130A1),“ IntelGenx Corp, 29.06.2023 (Pending). [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/US20230201130A1/en>. [Zugriff am 04.05.2025].
- [105] K. O’Brien und P. Blair, *Medicinal Cannabis and CBD in Mental Healthcare*, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, ISBN 978-3-030-78559-8, <https://doi.org/10.1007/978-3-030-78559-8>, 2021.
- [106] B. Stella, F. Baratta, C. Della Pepa und et al, „Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain,“ *Drugs* 81, 1513–1557, <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01579-x>, 2021.
- [107] E. Eisenberg, B. Morlion, S. Brill und W. Häuser, „Medicinal cannabis for chronic pain: The bermuda triangle of low-quality studies, countless meta-analyses and conflicting recommendations,“ *European Journal of Pain*, 26, 1183–1185. <https://doi.org/10.1002/ejp.1946>, 2022.
- [108] L. Poyatos, A. P. Pérez-Acevedo, E. Papaseit, C. Pérez-Mañá, S. Martin, O. Hladun, A. Siles, M. Torrens, F. P. Busardo und M. Farré, „Oral Administration of Cannabis and Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review,“ *medicina*, 56(6), 309; <https://doi.org/10.3390/medicina56060309>, 2020.
- [109] „Nabilone for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease (NMS-Nab),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03769896, Medical University Innsbruck, 02.03.2021. [Online]. Available:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769896?term=NCT03769896%20&rank=1>. [Zugriff am 26.06.2025].

- [110] „Clinical pilot study to review the impact of perioperative administration of the synthetic cannabinoid nabilone in the context of spinal fusion surgery on the coping with surgery and the pain perception of patients with severely reduced quality of life,“ EU Clinical Trials Register, EudraCT No. 2015-004227-31, Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie, Orthopädisches Spital Speising GmbH, 19.11.2021. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004227-31/results>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [111] „Nabilone for non-motor symptoms in Parkinson’s disease: An open-label study to evaluate long-term safety and efficacy,“ EU Clinical Trials Register, EudraCT No. 2017-004253-16, Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Neurologie, 27.02.2018. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004253-16/AT>. [Zugriff am 26.06.2025].
- [112] Aphios, „Therapeutic Products Pipeline - CNS Disorders,“ [Online]. Available: <https://aphios.com/products/therapeutic-products-pipeline/cns-disorders/>. [Zugriff am 25.05.2025].
- [113] „Exploratory Dose Ranging Study Assessing APH-1501 for the Treatment of Opioid Addiction,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03813095, Aphios, 27.07.2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03813095?term=NCT03813095&rank=1>. [Zugriff am 26.06.2025].
- [114] Artelo Bioscience, „ART12.11 - Proprietary CBD:TMP Cocrystal for Anxiety & Depression,“ [Online]. Available: <https://artelobio.com/pipeline/art12-11/>. [Zugriff am 25.04.2025].
- [115] „A Phase I, Single-centre, Randomised, Open-label, Cross-over Study to Evaluate the Pharmacokinetics of a Single Dose of two Formulations of Orally Administered Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Combination in Fed Healthy Volunteers,“ ANZCTR Registration number: ACTRN12620000462987, AusCann Group Holdings Ltd, 28.06.2021. [Online]. Available: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12620000462987>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [116] M. Palrasu, L. Wright, M. Patel, L. Leech, S. Branch, S. Harrelson und S. Khan, „Perspectives on Challenges in Cannabis Drug Delivery Systems: Where Are We?,“ *Med Cannabis Cannabinoids*, 5:102–119, DOI: 10.1159/000525629, 2022.
- [117] „A Double-Blind, Randomized Phase 1/2 Study to Assess the Efficacy and Safety of BCT-521 Versus Placebo for Pain Associated With Cancer in Patients Already Receiving Standard of Care Treatment With Opioids,“ EU Clinical Trials Register, EudraCT No. 2019-001382-32, Beckley Canopy Therapeutics Ltd., 01.08.2019. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001382-32/PL>. [Zugriff am 25.05.2025].
- [118] „Treating Nightmares in Posttraumatic Stress Disorder with Dronabinol,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04448808, Charite University, Berlin, Germany, 25.03.2025. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04448808>. [Zugriff am 20.04.2025].

- [119] S. Roepke , N. Schoofs , K. Priebe , F. Wülfing , C. Schmahl , R. Röhle , J. Zähringer , T. Lotter , C. Otte und S. Koglin , „Treating nightmares in posttraumatic stress disorder with dronabinol: study protocol of a multicenter randomized controlled study (THC PTSD-trial),“ *Psychiatry*, 23(1):319. doi: 10.1186/s12888-023-04818-5. PMID: 37147642; PMCID: PMC10161665, 05.05.2023.
- [120] „A phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial to investigate the efficacy and safety of BX-1 for the symptomatic relief of spasticity in patients with multiple sclerosis,“ EU Clinical Trials Register, EudraCT No. 2018-000001-23, Bionorica SE, 30.03.2021. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000001-23/HU>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [121] „Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III clinical trial to investigate the efficacy and safety of Dronabinol in the Improvement of Chemotherapy-induced and tumor-Related symptoms in patients with locally advanced or metastatic,“ EU Clinical Trials Register, EudraCT No. 2019-000616-28, AGMT gGmbH, 09.04.2020. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000616-28/DE>. [Zugriff am 26.06.2025].
- [122] „Efficacy and Safety of Dronabinol in the Improvement of Chemotherapy-induced and Tumor-related Symptoms in Advanced Pancreatic Cancer,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03984214, Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie, 10.04.2024. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03984214?term=NCT03984214&rank=1>. [Zugriff am 26.06.2025].
- [123] „Cannabix Capsules as Treatment to Improve Cancer Related CACS in Advanced Cancer Patients,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02359123, Cannabix Pharmaceuticals Inc., 10.04.2018. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02359123?term=NCT02359123&rank=1>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [124] „Cannabidiol in Patients With COVID-19 and Cardiovascular Disease or Risk Factors,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04615949, Cardiol Therapeutics Inc., 14.12.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04615949?term=NCT04615949&rank=1>. [Zugriff am 15.04.2025].
- [125] „Corbus Pharmaceuticals, Annual Report 2022,“ [Online]. Available: <https://ir.corbuspharma.com/annual-reports/content/0000950170-23-006469/crbp-20221231.htm>. [Zugriff am 02.04.2025].
- [126] Corbus Pharmaceuticals, „Our Pipeline,“ [Online]. Available: <https://www.corbuspharma.com/our-pipeline>. [Zugriff am 25.05.2025].
- [127] investigation.com, „Corbus beginnt Phase-1-Studie für neue Adipositas-Behandlung CRB-913,“ 28.03.2025. [Online]. Available: <https://de.investing.com/news/company-news/corbus-beginnt-phase1studie-fur-neue-adipositasbehandlung-crb913-93CH-2934636>. [Zugriff am 25.05.2025].
- [128] H. van Goor, . O. Wilder -Smith und M. de Vries, „Clinical Study Report HEEL-2011-02 - EudraCT 2012-000730-19,“ 26.08.2021. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000730-19/results>. [Zugriff am 30.04.2025].

- [129] „A Phase IIa, Open-label, Multicentre Dose-Finding Trial in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of EHP-101,“ EU Clinical Trials Register, EudraCT No. 2022-000253-92, Emerald Health Pharmaceuticals Inc., 17.10.2022. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-000253-92/ES>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [130] InMed, „INM-901 for Alzheimer's disease,“ InMed, [Online]. Available: <https://www.inmedpharma.com/pharmaceutical/inm-901-for-alzheimers-disease/>. [Zugriff am 05.03.2025].
- [131] „A Study of the Safety and Tolerability of GWP42006 in Healthy Subjects,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01918735, Jazz Pharmaceuticals, 20.12.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01918735?term=GWP42006&rank=4>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [132] „Safety and Tolerability of Cannabidivarin (CBDV) in Children and Young Adults With Autism Spectrum Disorder,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03849456, Jazz Pharmaceuticals, 02.09.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03849456?term=Cannabidivarin&rank=4>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [133] „A Study of GWP42006 in People With Focal Seizures - Part A,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02369471, Jazz Pharmaceuticals, 20.12.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02369471?term=Cannabidivarin&rank=8>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [134] „A Study of GWP42006 in People With Focal Seizures - Part B,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02365610, Jazz Pharmaceuticals, 20.12.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02365610?term=Cannabidivarin&rank=9>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [135] „CBDV vs Placebo in Children and Adults up to Age 30 With Prader-Willi Syndrome (PWS),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03848481, Montefiore Medical Center, 20.11.2024. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03848481?term=Cannabidivarin&rank=5>. [Zugriff am 14.02.2025].
- [136] „A randomized, double-blind, placebo-controlled, multisite, Phase 3 study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol oral solution (GWP42003-P) in children and adolescents with epilepsy with myoclonic-atonic seizures,“ EU Clinical Trials Register, EudraCT No. 2021-003094-61, GW RESEARCH LTD., 12.05.2022. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-003094-61/IT>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [137] „Investigation of Cannabidiol for Reduction of NeuroInflammation in Chronic Back Pain (CBD),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03891264, Massachusetts General Hospital, 04.05.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03891264?term=NCT03891264&rank=1>. [Zugriff am 26.06.2025].

- [138] „Efficacy and Safety of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P, CBD-OS) in Patients With Rett Syndrome (ARCH),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03848832, Jazz Pharmaceuticals, 02.09.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03848832?term=NCT03848832&rank=1>. [Zugriff am 26.06.2025].
- [139] „Phase II Clinical Trial, Use of KL16-012 in Women With Fibromyalgia Refractory to Conventional Treatment,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04239469, Knop Laboratorios, 27.01.2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04239469?term=NCT04239469&rank=1>. [Zugriff am 05.04.2025].
- [140] Knop Laboratorios, „Knop Laboratorios obtiene autorización sanitaria en Perú para comercializar el primer medicamento chileno a base de cannabis,“ [Online]. Available: <https://www.knoplabs.com/knop-laboratorios-obtiene-autorizacion-sanitaria-en-peru-para-comercializar-el-primer-medicamento-chileno-a-base-de-cannabis/>. [Zugriff am 20.03.2025].
- [141] „A study that evaluates the effectiveness of oral combined THC/CBD for people with advanced cancer experiencing a range of symptoms,“ ANZCTR Registration number: ACTRN12619000037101, Mater Misericordiae Limited (MML) and Mater Medical Research Institute Limited (MMRI)—Raymond Terrace, South Brisbane, Brisbane, QLD, Australia, 07.04.2024. [Online]. Available: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12619000037101>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [142] „Effect of PP-01 on Cannabis Withdrawal Syndrome,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05494437, PleoPharma, Inc., 16.08.2024. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05494437?term=NCT05494437&rank=1>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [143] „Cannabis Oil and Radiation Therapy for the Management of Pain,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03763851, Tetra Bio-Pharma, 12.03.2020. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03763851?term=NCT03763851%20&rank=1>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [144] „Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil in the Treatment of Patients with Chronic Pain,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02369471, Santé Cannabis, 02.12.2024. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03337503?term=NCT03337503%20&rank=1>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [145] Vertanical GmbH, „VER-01: Durchbruch in der Schmerztherapie "Made in Germany",“ PressePortal, 17.03.2025. [Online]. Available: <https://www.presseportal.de/pm/155662/5992374>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [146] Bedrocan, „Bedrocan’s cannabis used in clinical trial Australia,“ 16.03.2023. [Online]. Available: <https://bedrocan.com/bedrocans-cannabis-used-clinical-trial-australia/>. [Zugriff am 25.04.2025].
- [147] A. Yates, A. Wilby, W. G. Warren, M. Osborn und S. E. O’Sullivan, „ART12.11, AN AQUEOUS SUPENSION OF A NOVEL CANNABIDIOL:TETRAMETHYLPYRAZINE CO-CRYSTAL, DEMONSTRATES A

- PHARMACOKINETIC PROFILE COMPARABLE WITH EPIDIOLEX® IN RATS,“ Artelo Biosciences Limited, 2023. [Online]. Available: <https://artelobio.com/wp-content/uploads/2024/05/ct-cann24-art12.11-comparable-to-epidiolex.pdf>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [148] M. Haney, S. Graham, J. Constantine und G. D. Constantine, „PP-01 Reduced Symptoms of Cannabis Withdrawal in a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Proof-of-Concept Clinical Trial,“ 18.11.2024. [Online]. Available: <https://www.pleopharma.com/post/aaap-poster-november-2024>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [149] PR Newswire, „FDA GRANTS FAST TRACK DESIGNATION TO PLEOPHARMA, INC's INVESTIGATIONAL NEW DRUG, PP-01, FOR THE MITIGATION OF CANNABIS WITHDRAWAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH CANNABIS USE DISORDER: A POTENTIAL FIRST IN CLASS TREATMENT,“ PleoPharma, Inc, 13.02.2025. [Online]. Available: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-grants-fast-track-designation-to-pleopharma-incs-investigational-new-drug-pp-01-for-the-mitigation-of-cannabis-withdrawal-symptoms-in-patients-with-cannabis-use-disorder-a-potential-first-in-class-treatment-302>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [150] I. Anebulo Pharmaceuticals, „Anebulo Pharmaceuticals Reports Fourth Quarter and Fiscal Year 2024 Financial Results and Recent Updates,“ 25.09.2024. [Online]. Available: <https://ir.anebulo.com/news-events/press-releases/detail/81/anebulo-pharmaceuticals-reports-fourth-quarter-and-fiscal>. [Zugriff am 25.03.2025].
- [151] Anebulo Pharmaceuticals, „Our Pipeline - Anebulo at a Glance,“ [Online]. Available: <https://www.anebulo.com/pipeline/>. [Zugriff am 25.03.2025].
- [152] Anebulo Pharmaceuticals, „THERAPEUTIC FOCUS - We are focused on Providing Therapeutic Solutions for Acute Cannabinoid Intoxication with High Unmet Medical Needs,“ [Online]. Available: <https://www.anebulo.com/therapeutic-focus/>. [Zugriff am 04.03.2025].
- [153] D. George, „Anebulo Pharmaceuticals Announces Positive Regulatory Update for Selonabant in Acute Cannabis-Induced Toxicity in Children and Capital Raise,“ Anebulo Pharmaceuticals, Inc., 23.12.2024. [Online]. Available: <https://ir.anebulo.com/news-events/press-releases/detail/83/anebulo-pharmaceuticals-announces-positive-regulatory>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [154] „Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CB1 Antagonist ANEB-001 in a THC Challenge Test,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05282797, Anebulo Pharmaceuticals, 29.08.2023. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05282797?term=NCT05282797&rank=1>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [155] A. A. Gorbenko, J. A. A. C. Heuberger, M. Juachon, E. Klaassen, M. Tagen, J. F. Lawler, D. Schneeberger, . K. C. Cundy, L. E. Klumpers und G. J. Groeneveld, „CB1 Receptor Antagonist Selonabant (ANEB-001) Blocks Acute THC Effects in Healthy Volunteers: A Phase II Randomized Controlled Trial,“ *Clin Pharmacol Ther*, p. doi: 10.1002/cpt.3581. Online ahead of print. PMID: 39898464., 03.02.2025.

- [156] Anebulo Pharmaceuticals, Inc., „Anebulo Receives Positive Feedback from FDA on Path to Advance Phase 3 Clinical Development of ANEB-001 and Completes Dosing of Phase 2 Extension,” 21.08.2023. [Online]. Available: <https://ir.anebulo.com/news-events/press-releases/detail/72/anebulo-receives-positive-feedback-from-fda-on-path-to>. [Zugriff am 15.06.2025].
- [157] Anebulo Pharmaceuticals, Inc., „Anebulo Pharmaceuticals Announces Positive Complete Phase 2 Clinical Data Demonstrating Potential of ANEB-001 as a Treatment for Acute Cannabinoid Intoxication,” 28.03.2023. [Online]. Available: <https://ir.anebulo.com/news-events/press-releases/detail/70/anebulo-pharmaceuticals-announces-positive-complete-phase-2>. [Zugriff am 15.06.2025].
- [158] R. Spiera, M. Kuwana, D. Khanna, L. Hummers, T. M. Frech, W. Stevens, M. Matucci-Cerinic, S. Kafaja, O. Distler, J.-B. Jun, Y. Levy, P. Leszczynski, J. Gordon, V. Steen, E. B. Lee, T. Jankowski, I. Litinsky, L. Chung, V. Hsu, M. Mayes, N. Sandorfi, R. W. Simms, S. Finzel, . J. d. Vries-Bouwstra, S. Constantine, N. Dgetluck, Q. Dinh, B. J. Bloom, D. E. Furst, B. White, C. P. Denton und on behalf of the RESOLVE-1 Study Group, „Efficacy and Safety of Lenabasum, a Cannabinoid Type 2 Receptor Agonist, in a Phase 3 Randomized Trial in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis,” *Arthritis Rheumatol*, 75: 1608-1618. <https://doi.org/10.1002/art.42510>, 2023.
- [159] C. J. Stone, G. Ahuja, L. L. A. Gomes, J. Poroye, D. F. Faden, L. Xie, R. Feng, B. White und V. P. Werth, „Long-Term Safety and Efficacy of Lenabasum, a Cannabinoid Receptor Type 2 Agonist, in Patients with Dermatomyositis with Refractory Skin Disease: Follow-Up Data from a 3-Year Open-Label Extension Study,” *JID Innovations*, p. 5:100311 doi:10.1016/j.xjidi.2024.100311, 2025.
- [160] „Corbus Pharmaceuticals Announces First Patient Dosed in Phase 1 Clinical Study of Next-Generation CB1 Inverse Agonist CRB-913 for the Treatment of Obesity,” Corbus Pharmaceuticals Holdings, Inc., 28.03.2025. [Online]. Available: <https://www.corbuspharma.com/press-releases/detail/438/corbus-pharmaceuticals-announces-first-patient-dosed-in>. [Zugriff am 02.04.2025].
- [161] M. Morningstar, A. Kolodziej, S. Ferreira, T. Blumen, R. Brake und Y. Cohen, „Novel cannabinoid receptor 1 inverse agonist CRB-913 enhances efficacy of tirzepatide, semaglutide, and liraglutide in the diet-induced obesity mouse model,” *The Obesity Society*, p. 31:2676–2688. DOI: 10.1002/oby.23902, 2023.
- [162] S. E. O’Sullivan, S. S. Jensen, A. R. Kolli, G. N. Nikolajsen, H. Z. Bruun und J. Hoeng, „Strategies to Improve Cannabidiol Bioavailability and Drug Delivery,” *Pharmaceuticals*, 17, 244. <https://doi.org/10.3390/ph17020244>, 2024.
- [163] A. Mitelpunkt, U. Kramer, M. H. Kedema, E. Z. Fink, R. Orbach, V. Chernuha, A. Fattal-Valevski, L. Deutsch, D. Heffetz und H. Sacks, „The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study,” *Epilepsy & Behavior*, Volume 98, 233 - 237, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.007>, 2019.

- [164] D. M. McNamara, L. T. Cooper, Y. Arbel, A. Bhimaraj, E. Bocchi, M. G. Friedrich, M. Kerneis, P. Liu, A. B. Parker, E. R. Smith, W. H. W. Tang, G. Torre-Amione, C. Tschöpe und and On behalf of the ARCHER Study Group, „Impact of cannabidiol on myocardial recovery in patients with acute myocarditis: Rationale & design of the ARCHER trial,” *ESC Heart Failure*, 11: 3416–3424, DOI: 10.1002/ehf2.14889, 2024.
- [165] N. M. Naya, J. Kelly, A. Hogwood, A. Abbate und S. Toldo, „Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in the treatment of cardiovascular diseases,” *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 33:7, 699-712, DOI: 10.1080/13543784.2024.2351513, 2024.
- [166] BioSpace, „Emerald Health Pharmaceuticals Receives Safety Review Committee Approval to Proceed to Final Cohorts of EHP-101 Phase 2a Systemic Sclerosis Trial,” 11.01.2023. [Online]. Available: <https://www.biospace.com/emerald-health-pharmaceuticals-receives-safety-review-committee-approval-to-proceed-to-final-cohorts-of-ehp-101-phase-2a-systemic-sclerosis-trial#:~:text=The%20Company%E2%80%99s%20lead%20product%20candidate%2C,gov%3A%20NCT04166552>. [Zugriff am 16.06.2025].
- [167] B. P. Lavayen, C. Yang, J. Larochelle, L. Liu, R. J. Tishko, A. C. Pinheiro de Oliveira, E. Muñoz und E. Candelario-Jalil, „Neuroprotection by the cannabidiol aminoquinone VCE-004.8 in experimental ischemic stroke in mice,” 165, 105508, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105508>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018623000360?via%3Dihub>, 2023.
- [168] M. J. Brodie, P. Czapinski, L. Pazdera, J. W. Sander, M. Toledo, M. Napoles, F. Sahebkar, A. Schreiber und on Behalf of the GWEP1330 Study Group, „A phase 2 randomized controlled trial of the efficacy and safety of cannabidivarin as add-on therapy in participants with inadequately controlled focal seizures,” *Cannabis and Cannabinoid Research*, 6:6, 528–536, DOI: 10.1089/can.2020.0075, 2021.
- [169] „A double blind, randomized, placebo-controlled, two-part study to investigate the pharmacokinetics, followed by efficacy and safety of GWP42006 as add-on therapy in patients with inadequately controlled focal seizures,” EU Clinical Trials Register, EudraCT No. 2014-002594-11, GW Research Ltd., 15.Feb.2019. [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002594-11/results>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [170] D. J. McClements, „Enhancing Efficacy, Performance, and Reliability of Cannabis Edibles: Insights from Lipid Bioavailability Studies,” *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, 11:45–70, <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519->, 2020.
- [171] M. Krüger, T. van Eeden und D. Beswa, „Cannabis sativa Cannabinoids as Functional Ingredients in Snack Foods—Historical and Developmental Aspects,” *Plants*, 11, 3330. <https://doi.org/10.3390/plants11233330>, 2022.
- [172] J. S. Zipursky, O. D. Bogler und N. M. Stall, „Edible cannabis,” *CMAJ*, 192:E162. doi: 10.1503/cmaj.191305, 2018.

- [173] J. K. Grewal und L. C. Loh, „Health considerations of the legalization of cannabis edibles,“ *CMAJ*, 192:E1-2. doi: 10.1503/cmaj.191217, 2020.
- [174] C. M. Lindsay, W. D. Abel, E. E. Jones-Edwards, P. D. Brown, K. K. Bernard und T. T. Taylor, „Form and content of Jamaican cannabis edibles,“ *Journal of Cannabis Research*, 3:29, <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00079-9>, 2021.
- [175] C. Conerney, F. Steinmetz, J. Wakefield und S. Loveridge, „Cannabis and children: risk mitigation strategies for edibles,“ *Front. Psychiatry*, p. 15:1285784. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1285784, 2024.
- [176] A. van Orten-Luiten, N. de Roos, S. Majait, B. Witteman und R. Witkamp, „Effects of Cannabidiol Chewing Gum on Perceived Pain and Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients: A Placebo-Controlled Crossover Exploratory Intervention Study with Symptom-Driven Dosing,“ *Cannabis and Cannabinoid Research*, 7(4):436-444. doi: 10.1089/can.2020.0087. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33998882; PMCID: PMC9418368., 2022.
- [177] M. A. ElSohly, W. Gul und L. A. Walker, „Pharmacokinetics and Tolerability of Δ^9 -THC-Hemisuccinate in a Suppository Formulation as an Alternative to Capsules for the Systemic Delivery of Δ^9 -THC,“ *Med Cannabis Cannabinoids*, 1:44–53, DOI: 10.1159/000489037, 2018.
- [178] S. Banbury, C. Chandler, S. Erridge, J. d. R. Olvera, J. Turner und J. Lusher, „A Preliminary Study Looking at the Use of Mindful Compassion and Cannabis Suppositories for Anodyspareunia among Men Who Have Sex with Men (MSM),“ *Psychoactives*, 3, 384–399. <https://doi.org/10.3390/psychoactives3030024>, 2024.
- [179] D. J. Corsi, M. S. Murphy und J. Cook, „The Effects of Cannabis on Female Reproductive Health Across the Life Course,“ *Cannabis and Cannabinoid Research*, 6(4):275-287, DOI: 10.1089/can.2020.0065, 2021.
- [180] V. Milanova, K. Mihaylova, I. Lazarova, T. Georgieva, H. Baxter und D. Dobрева, „Efficacy and usability of a cannabidiol-infused tampon for the relief of primary dysmenorrhea,“ *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*, 5, 100057, <https://doi.org/10.1016/j.jeud.2023.100057>, 2024.
- [181] E. C. Yang, N. A. Koenig, M. Gong, L. A. Brotto, A. M. Barr, T. Lee, P. J. Yong und R. Geoffrion, „Cannabis use preferences in women with myofascial pelvic pain: A cross-sectional study,“ *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 18, 100192, <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100192>, 2023.
- [182] „A Study to Investigate the Bioavailability and Skin Absorption of CBD and THC From GT4 Technology in Healthy Adults,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05121506, Gefion Canada Inc., 01.06.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05121506>. [Zugriff am 28.06.2025].
- [183] G. Varadi, Z. Zhu, H. D. Crowley, M. Moulin, R. Dey, E. D. Lewis und M. Evans, „Examining the Systemic Bioavailability of Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol from a Novel Transdermal Delivery System in Healthy Adults: A Single-Arm, Open-Label, Exploratory Study,“ *Adv Ther*, 40:282–293, <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02345-5>, 2022.

- [184] S.-I. Filipiuc, A.-N. Neagu, C. M. Uritu, B.-I. Tamba, L.-E. Filipiuc, I. M. Tudorancea, A. N. Boca, M. F. Hâncu, V. Porumb und W. Bild, „The Skin and Natural Cannabinoids–Topical and Transdermal Applications,” *Pharmaceuticals*, 16, 1049. <https://doi.org/10.3390/ph16071049>, 2023.
- [185] P. Vozzo, „Zynerba Pharmaceuticals Announces European Commission Has Granted Orphan Drug Designation for Zygel™ in Fragile X Syndrome,” Zynerba, 28.02.2022. [Online]. Available: <https://www.zynerba.com/zynerba-pharmaceuticals-announces-european-commission-has-granted-orphan-drug-designation-for-zygel-in-fragile-x-syndrome/>. [Zugriff am 06.03.2025].
- [186] E. Berry-Kravis, R. Hagerman, D. Budimirovic, C. Erickson, H. Heussler, N. Tartaglia, J. Cohen, F. Tassone, T. Dobbins, E. Merikle, T. Seebree, N. Tich, J. M. Palumbo und S. O’Quinn, „A randomized, controlled trial of ZYN002 cannabidiol transdermal gel in children and adolescents with fragile X syndrome (CONNECT-FX),” *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 14:56. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09466-6>, 2022.
- [187] In Med Pharmaceuticals, „Targeting CB1 und CB2 parthways,” [Online]. Available: <https://www.inmedpharma.com/>. [Zugriff am 30.04.2024].
- [188] botanix, „Products & Pipeline,” [Online]. Available: <https://botanixpharma.com/products-pipeline/>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [189] E. B. Lőrincz, G. Tóth, J. Spolárics, M. Herczeg, J. Hodek, I. Zupkó, R. Minorics, D. Ádám, A. Oláh, C. C. Zouboulis, J. Weber, L. Nagy, E. Ostorházi, I. Bácskay, A. Borbás, P. Herczegh und I. Bereczki, „Mannich-type modifications of (–)-cannabidiol and (–)-cannabigerol leading to new, bioactive derivatives,” *Scientific Reports*, 13:19618. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45565-7>, 2023.
- [190] „Evaluation of BTX 1503 in Patients With Moderate to Severe Acne Vulgaris,” ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03573518, Botanix Pharmaceuticals, 18.04.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03573518?term=BTX%201503&rank=1>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [191] „INM-755 (Cannabinol) Cream for Treatment of Epidermolysis Bullosa,” ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04908215, InMed Pharmaceuticals Inc., 03.07.2023. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908215?term=INM-755&rank=1>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [192] EMA, „EU/3/22/2609 - orphan designation for treatment of epidermolysis bullosa,” 16.05.2022. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-22-2609>. [Zugriff am 05.03.2025].
- [193] Harmony Biosciences, „HARMONY BIOSCIENCES COMPLETES ACQUISITION OF ZYNERBA PHARMACEUTICALS AND EXPANDS PIPELINE,” 11.10.2023. [Online]. Available: <https://www.zynerba.com/harmony-biosciences-completes-acquisition-of-zynerba-pharmaceuticals-and-expands-pipeline/>. [Zugriff am 06.03.2025].
- [194] Zynerba Pharmaceuticals, Inc., „Annual Report 2019,” [Online]. Available: https://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReportArchive/z/NASDAQ_ZYNE_2019.pdf. [Zugriff am 04.05.2025].

- [195] „Open-Label Study of ZYN002 Administered as a Transdermal Gel to Children and Adolescents With 22q11.2 Deletion Syndrome (INSPIRE),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05149898, Zynerva Pharmaceuticals, Inc., 03.11.2023. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149898?term=Zyn002&rank=2>. [Zugriff am 04.05.2025].
- [196] „Clinical Study Of cannabidiol in childrEn and adolesCentS With Fragile X (CONNECT-FX) (CONNECT-FX),“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03614663, Zynerva Pharmaceuticals, Inc., 06.07.2022. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03614663?term=Zyn002&rank=5>. [Zugriff am 04.05.2025].
- [197] „Open Label Extension to Assess the Long-Term Safety and Tolerability of ZYN002 in Children and Adolescents With FXS,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03802799, Zynerva Pharmaceuticals, Inc., 19.02.2025. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03802799?term=Zyn002&rank=4>. [Zugriff am 04.05.2025].
- [198] Zynerva Pharmaceuticals, „Advancing science. Improving connections.,“ [Online]. Available: <https://www.zynerva.com/in-development/>. [Zugriff am 06.03.2025].
- [199] R. D. Kirk, T. Akanji, H. Li, J. Shen, S. Allababidi, N. P. Seeram, M. J. Bertin und H. Ma, „Evaluations of Skin Permeability of Cannabidiol and Its Topical Formulations by Skin Membrane-Based Parallel Artificial Membrane Permeability Assay and Franz Cell Diffusion Assay,“ *Med Cannabis Cannabinoids*, 5:129–137, DOI: 10.1159/000526769, 2022.
- [200] D. Kaczorová, J. Peč, T. Béres, N. Štefelová, S. Č. Zeljković, V. Trojan, A. K. Janatová, P. Klouček und P. Tarkowski, „Phytocannabinoid-rich galenic preparations for topical administration: extraction and stability testing,“ *Front. Pharmacol.*, p. 14:1230728. doi: 10.3389/fphar.2023.1230728, 2023.
- [201] „The Efficacy of Hemp-containing Cream Versus Placebo in the Treatment of Uremic Pruritus,“ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06159686, Thammasat University Hospital, 27.03.2024. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06159686?term=NCT06159686&rank=1>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [202] S. Anumas, P. Kuropakornpong, P. Chakkavittumrong, A. Tasanarong und P. Pattharanitima, „Cannabis-Containing Cream for CKD-Associated Pruritus: A Double-Blind, Placebo Controlled Trial,“ *Kidney Med.*, p. 6(10):100894. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100894, 2024.
- [203] G. L. Smith und J. Satino, „Hair Regrowth with Cannabidiol (CBD)-rich Hemp Extract – A Case Series,“ *Cannabis*, 4(1):53-59. doi: 10.26828/cannabis/2021.01.003, 2021.
- [204] K. Momenzadeh, D. Yeritsyan, N. Kheir, R. M. Nazarian und A. Nazarian, „Propylene glycol and Kolliphor as solvents for systemic delivery of cannabinoids via intraperitoneal and subcutaneous routes in preclinical studies: a comparative technical note.,“ *J Cannabis Res*, 5, 24, <https://doi.org/10.1186/s42238-023-00194-9>, 2023.
- [205] Cision PRWeb, „Apex Labs CBD Launches Pico IV, the World's First Sterile CBD IV Solution,“ Apex Labs CBD, 25.07.2023. [Online]. Available: <https://www.prweb.com/releases/apex-labs-cbd-launches->

pico-iv-the-world-s-first-sterile-cbd-iv-solution-889100356.html#:~:text=developed%20a%20groundbreaking%20new%20product,functional%20or%20regenerative%20medicine%20offerings. [Zugriff am 25.04.2025].

- [206] Pico IV Inc., „Website Disclaimer,“ [Online]. Available: <https://www.picoiv.com/disclaimer>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [207] Cision PRWeb, „Innocan Pharma Announces Clinical Study Results: Evidence of Reduced Osteoarthritis Pain in Dogs After Liposomal CBD Injection,“ Innocan Pharma Corporation, 29.08.2023. [Online]. Available: <https://www.newswire.ca/news-releases/innocan-pharma-announces-clinical-study-results-evidence-of-reduced-osteoarthritis-pain-in-dogs-after-liposomal-cbd-injection-826551867.html#:~:text=is%20pleased%20to%20announce%20the,being%20in%20affected%20dogs>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [208] Cision Canada, „Innocan Pharma Advances Liposomal CBD with Positive Response from FDA Following Successful Pre-IND Meeting,“ Innocan Pharma Corporation, 03.09.2024. [Online]. Available: <https://www.newswire.ca/news-releases/innocan-pharma-advances-liposomal-cbd-with-positive-response-from-fda-following-successful-pre-ind-meeting-893713813.html>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [209] K. Hossain , A. Alghalayini und S. Valenzuela , „Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility,“ *Int J Mol Sci.*, 24(19):14514, doi: 10.3390/ijms241914514. PMID: 37833962; PMCID: PMC10572536., 25.09.2023.
- [210] iv&co, „Experience the World’s First Sterile CBD IV Therapy,“ [Online]. Available: <https://www.ivclub.com/picocbd/>. [Zugriff am 20.04.2025].
- [211] FDA, „WARNING LETTER - Pico IV Inc. - MARCS-CMS 700591 — March 06, 2025,“ 06.03.2025. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/pico-iv-inc-700591-03062025>. [Zugriff am 30.04.2025].
- [212] Y. Shilo-Benjamini, E. Lavy, N. Yair, J. Milgram, D. Zilbersheid, A. Hod, D. Barasch, W. A. Ahmad, A. Cern und Y. Barenholz, „Therapeutic efficacy and pharmacokinetics of liposomal-cannabidiol injection: a pilot clinical study in dogs with naturally-occurring osteoarthritis,“ *Front. Vet. Sci.*, 10:1224452, <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1224452>, 2023.
- [213] S. M. Saraiva, L. Martín-Banderas und M. Durán-Lobato, „Cannabinoid-Based Ocular Therapies and Formulations,“ *Pharmaceutics*, 15, 1077, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041077>, 2023.
- [214] A. M. Stolf, D. Lugarini, A. d. Oliveira, A. P. Sereniki, C. S. Capitelli, D. H. Tanaka, F. M. Ferreira, M. A. B. F. Vital und A. Acco, „Pharmacological study of a cannabinoid-containing eyedrop formulation in dogs and mice,“ *J Appl Biomed*, 14:41-48, DOI: 10.1016/j.jab.2015.04.005, 2016.
- [215] InMed Pharmaceuticals, „INM-088 for the treatment of glaucoma,“ [Online]. Available: <https://www.inmedpharma.com/pharmaceutical/inm-088-for-glaucoma/>. [Zugriff am 25.05.2025].
- [216] InMed Pharmaceuticals, „InMed Expands its Pharmaceutical Pipeline with INM-089 targeting the treatment of Age-Related Macular Degeneration,“ [Online]. Available:

https://www.inmedpharma.com/news_release/inmed-expands-its-pharmaceutical-pipeline-with-inm-089-targeting-the-treatment-of-age-related-macular-degeneration/. [Zugriff am 25.05.2025].

- [217] K. S. Paudel, D. C. Hammell, R. U. Agu, S. Valiveti und A. L. Stinchcomb, „Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers,“ *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36:9, 1088-1097, DOI: 10.3109/03639041003657295, 2010.
- [218] I. Eydelman, N. Zehavi, V. Feinshtein, D. Kumar, S. Ben-Shabat und A. C. Sintov, „Cannabidiol-Loaded Nanoparticles Based on Crosslinked Starch: Anti-Inflammatory Activity and Improved Nose-to-Brain Delivery,“ *Pharmaceutics*, 15, 1803. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071803>, 2023.
- [219] L. Pang, S. Zhu, J. Ma, L. Zhu, Y. Liu, G. Ou, R. Li, Y. Wang, Y. Liang, X. Jin, L. Du und Y. Jin, „Intranasal temperature-sensitive hydrogels of cannabidiol inclusion complex for the treatment of post-traumatic stress disorder,“ *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(7):2031e2047, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.01.014>, 2021.
- [220] N. Changsan, S. Sawatdee, R. Suedee, C. Chunchachaichana und T. Srichana, „Aqueous cannabidiol β -cyclodextrin complexed polymeric micelle nasal spray to attenuate in vitro and ex vivo SARS-CoV-2-induced cytokine storms,“ *International Journal of Pharmaceutics*, 640, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123035>, 2023.
- [221] B. Ahmed, M. Rizwanullah, S. R. Mir, M. S. Akhtar und S. Amin, „Development of cannabidiol nanoemulsion for direct nose to brain delivery: statistical optimization, in vitro and in vivo evaluation,“ *Biomed. Mater.*, 17, 065009, <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac9267>, 2022.
- [222] Almirall Hermal GmbH, „Fachinformation - Sativex Spray 27 mg/25 mg zur Anwendung in der Mundhöhle,“ Mai 2024.
- [223] O’Brien, Kylie; Blair, Philip (Hrsg.), „Routes of Administration, Pharmacokinetics and Safety,“ in *Medicinal Cannabis and CBD in Mental Healthcare of Medicinal Cannabis*, Switzerland, Springer Nature Switzerland AG, ISBN 978-3-030-78559-8, <https://doi.org/10.1007/978-3-030-78559-8>, 2021, 514-557.
- [224] Ziegler, Andreas S. (Hrsg.), „Anwendungsformen und Applikationsarten,“ in *Cannabis - Ein Handbuch für Wissenschaft und Praxis*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2022, 281-312.

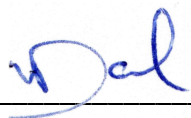
8 Anhang

entfällt

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Hennef, 05.07.2025

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'u' followed by 'del', is written above a horizontal line.

Unterschrift