

# PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Cannabis (fleur de)

*Publiée selon la  
Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne  
(Série des traités européens, n° 50)*



**Conseil de l'Europe**  
Strasbourg

La Pharmacopée Européenne est publiée par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé du Conseil de l'Europe (EDQM).

Tous droits réservés. La reproduction d'extraits (jusqu'à 500 mots) est autorisée, sauf à des fins commerciales, tant que l'intégrité du texte est préservée, que l'extrait n'est pas utilisé hors contexte, ne donne pas d'informations incomplètes ou n'induit pas le lecteur en erreur quant à la nature, à la portée et au contenu du texte. Les figures et les tableaux sont exclus de cette autorisation.

Le texte source doit toujours être cité comme suit : « © Conseil de l'Europe, année de publication ». Pour toute autre demande relative à la reproduction ou à la traduction de tout ou partie de ce document, veuillez vous adresser à l'EDQM par e-mail à l'adresse [publications.info@edqm.eu](mailto:publications.info@edqm.eu).

© Conseil de l'Europe, 2023

Direction européenne de la qualité du  
médicament & soins de santé (EDQM)  
Conseil de l'Europe  
7 allée Kastner, CS 30026  
F-67081 Strasbourg  
France  
Site internet : [www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)

La monographie suivante est fournie à titre indicatif uniquement. La version officielle sera publiée dans le Supplément 11.5 de la Ph. Eur.



07/2024:3028

## CANNABIS (FLEUR DE)

### Cannabis flos

#### DÉFINITION

Inflorescence femelle séchée, entière ou fragmentée, entièrement développée, de *Cannabis sativa* L.

*Teneurs* : si la drogue végétale est destinée à être prescrite comme médicament à des patients, les teneurs mesurées respectives en tétrahydrocannabinol total et en cannabidiol total ne s'écartent pas de plus de  $\pm 10$  pour cent des valeurs indiquées sur l'étiquette.

#### Type THC dominant :

- tétrahydrocannabinol total, exprimé en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $C_{21}H_{30}O_2$ ;  $M_r$  314,5) : au minimum 5,0 pour cent (drogue desséchée) ;
- cannabidiol total, exprimé en cannabidiol ( $C_{21}H_{30}O_2$ ;  $M_r$  314,5) : au maximum 1,0 pour cent (drogue desséchée).

#### Type THC/CBD équilibré :

- tétrahydrocannabinol total, exprimé en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $C_{21}H_{30}O_2$ ;  $M_r$  314,5) : au minimum 1,0 pour cent (drogue desséchée) ;
- cannabidiol total, exprimé en cannabidiol ( $C_{21}H_{30}O_2$ ;  $M_r$  314,5) : au minimum 1,0 pour cent (drogue desséchée) ;
- rapport tétrahydrocannabinol total / cannabidiol total : 0,2 à 5,0 (drogue desséchée).

#### Type CBD dominant :

- tétrahydrocannabinol total, exprimé en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $C_{21}H_{30}O_2$ ;  $M_r$  314,5) : au maximum 1,0 pour cent (drogue desséchée) ;
- cannabidiol total, exprimé en cannabidiol ( $C_{21}H_{30}O_2$ ;  $M_r$  314,5) : au minimum 5,0 pour cent (drogue desséchée).

#### PRODUCTION

Si la drogue végétale est destinée à être prescrite comme médicament à des patients, le rachis est coupé au plus près de la base de l'inflorescence.

#### IDENTIFICATION

A. Selon la variété, la couleur de la drogue végétale varie du vert foncé au jaune pâle ou du brun clair au brun-rouge. L'inflorescence femelle entière est paniculiforme, dense ou plus ou moins aérée, composée de bractées sessiles ou quasi sessiles, allongées, d'environ 10 mm de long, à bord denté, entremêlées aux fleurs. L'inflorescence fragmentée comprend des parties de l'axe de l'inflorescence, des bractées et du panicule ainsi que des fleurs isolées ou des organes floraux. Les fleurs femelles courtement pédicellées sont de très petite taille (environ 2 mm). Le périanthe est monosépale et apétale. Le sépale, souvent désigné sous le nom de bractéole, est enroulé autour de l'ovaire uniloculaire portant deux styles terminés chacun par un stigmate fin, brun-orange, plus long que le calice. L'inflorescence

possède une pilosité plus ou moins dense, composée de poils tecteurs et de poils sécréteurs produisant une résine collante, dégageant une odeur aromatique.

B. Examen microscopique (2.8.23) de la drogue végétale broyée (non tamisée). La couleur varie du vert foncé au vert-jaune ou du brun clair au brun-rouge. Examinez au microscope en utilisant de la *solution d'hydrate de chloral R*. La drogue végétale broyée présente les éléments caractéristiques suivants (figure 3028.-1) : de très nombreux poils soit sécréteurs, soit tecteurs, libres ou associés à des épidermes, de différents types : a) poils sécréteurs entiers, à pied plurisériel et pluricellulaire, et à tête pluricellulaire recouverte d'une cuticule bombée (section transversale [E]), ou fragments de ceux-ci ne comportant que le pied ou que la tête [A] ; certains ont un pied très court [Ha] et d'autres sont sessiles ; certains possèdent encore la cuticule bombée au-dessus des cellules sécrétrices (vue de face [Da], section transversale [Ea]) et d'autres n'ont plus la cuticule [A] ; b) poils sécréteurs de petite taille à pied uni à bisériel et tête uni, bi ou tétracellulaire contenant des gouttelettes jaune orangé (vue de face [Bc, Ca, J], vue de profil [Cb, La, Lb]) ; c) poils tecteurs, tous unicellulaires, dont certains sont cystolithiques [Fa, Ka] et les autres non cystolithiques ; les poils tecteurs cystolithiques, coniques, ont soit une paroi épaissie, une large base et une extrémité inclinée, pointue, avec un dépôt de carbonate de calcium globuleux, mamelonné, nettement visible (vue de face [Ba], section transversale [Ka]), soit une base moins élargie et une paroi nettement ponctuée [Fa] ; les poils tecteurs non cystolithiques sont plus allongés à paroi épaissie et lisse [Hb] ; des fragments d'épiderme supérieur des bractées (vue de face [B, F, L]) parfois recouvert d'une fine cuticule striée, composés de cellules polygonales à paroi rigide [Bb], de poils tecteurs cystolithiques [Ba, Fa] et de petits poils sécréteurs (vue de face [Bc], vue de profil [La, Lb]) ; l'épiderme supérieur est généralement associé à du parenchyme palissadique dont certaines cellules contiennent de petites macles d'oxalate de calcium [Bd] ; des fragments de l'épiderme inférieur des bractées [D] comportant des cellules à paroi légèrement sinueuse [Db], des stomates anomocytiques (2.8.3) [Dc], de petits poils sécréteurs [Dd] et des poils sécréteurs à pied pluricellulaire et tête pluricellulaire [Da] ; des fragments du limbe des bractées (section transversale [K]) comportant l'épiderme supérieur recouvert d'une cuticule [Kb], à cellules rectangulaires et poils tecteurs cystolithiques [Ka], et l'assise palissadique dont certaines cellules contiennent une petite macle d'oxalate de calcium [Kc] ; des fragments de l'épiderme inférieur des bractéoles [H] à cellules légèrement ondulées [Hc], des poils sécréteurs à pied court [Ha], des stomates anomocytiques [Hd], des poils tecteurs non cystolithiques [Hb] et des petits poils sécréteurs [He] ; les petites macles du mésophylle sous-jacent sont nettement visibles sur les fragments des épidermes des bractéoles [Hf] ; des fragments du stigmate brun-orange, à cellules épidermiques à paroi très fine, peu visible, et terminées par une papille de grande taille à extrémité arrondie [G] ; des fragments de l'axe de l'inflorescence [N] comportant des fibres celluloseuses, des vaisseaux spiralés [Na] ou rayés, et des cellules de la moelle à paroi réticulée [Nb] dont certaines contiennent des macles d'oxalate de calcium d'environ 30  $\mu\text{m}$  de diamètre ; des macles d'oxalate de calcium libres [M].

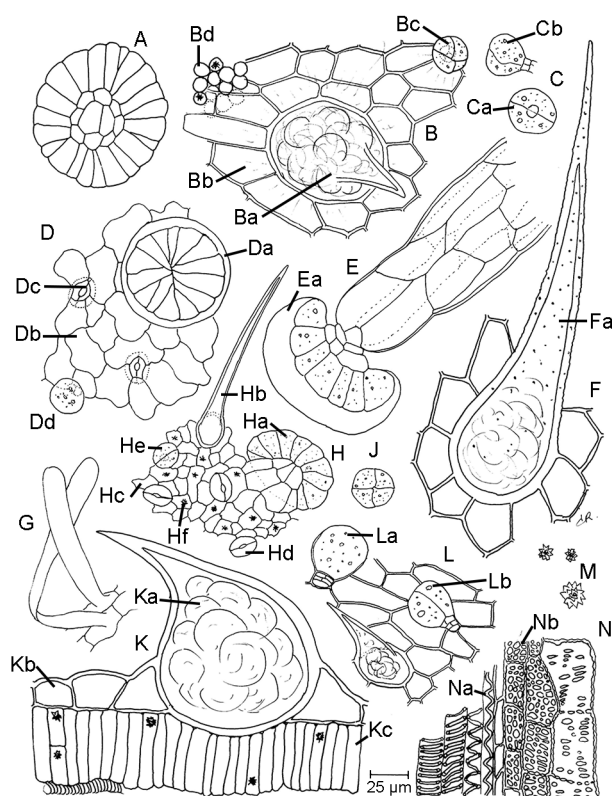


Figure 3028.-1. – Dessin pour l'identification B de la fleur de cannabis broyée

C. Chromatographie sur couche mince haute performance (2.8.25).

**Solution à examiner.** Introduisez 0,5 g de drogue végétale divisée ou broyée (non tamisée) dans un tube à essai et ajoutez 5,0 mL de méthanol R. Bouchez le tube et mélangez pendant 10 s à l'aide d'un mélangeur de type vortex. Traitez aux ultrasons pendant 5 min puis mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex pendant 10 s. Répétez 2 fois cette dernière opération. Centrifugez et utilisez le surnageant.

**Solution témoin (a).** Dissolvez 5,0 mg de cannabidiol R dans 1,0 mL de solution de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol R.

**Solution témoin (b).** Prélevez 0,25 mL de solution témoin (a) et complétez à 1,0 mL avec du méthanol R.

**Solution témoin (c).** Dissolvez 1 mg de cannabidiol R et 1 mg d'acide cannabidiolique R dans du méthanol R et complétez à 1 mL avec le même solvant.

**Marqueur d'intensité :** solutions témoins (a) et (b) :

–  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

**Plaque :** plaque au gel de silice octadécylsilylé F<sub>254</sub> pour CCM R (2-10 µm).

**Phase mobile :** eau R, acide acétique glacial R, méthanol R (10:10:80 V/V/V).

**Dépôt :** 2,0 µL, en bandes de 8 mm.

**Développement :** 70 mm à partir du bord inférieur de la plaque.

**Séchage :** dans un courant d'air à température ambiante pendant 5 min.

**Détection :** traitez avec du réactif à la vanilline R, chauffez à 100 °C pendant 3 min, puis laissez refroidir pendant 3 min ; examinez à la lumière du jour.

**Conformité du système :** solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente dans son tiers médian 2 bandes distinctes mais pouvant être contiguës ; la bande inférieure (acide cannabidiolique) et la bande supérieure (cannabidiol) sont grises à violet-rouge.

**Résultats :** voir ci-après la séquence des bandes présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la solution à examiner. Par ailleurs, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner peut présenter d'autres bandes de très faible intensité. Si elle est présente, la bande due à l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique est plus intense que la bande due au  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol. Si elle est présente, la bande due à l'acide cannabidiolique est plus intense que la bande due au cannabidiol.

Haut de la plaque			
Cannabidiol : une bande violet-rouge		Une bande violet-rouge, faible à très faible (cannabidiol)	Une bande violet-rouge, faible à très faible (cannabidiol)
		Une bande violet-rouge, intense (acide cannabidiolique)	Une bande violet-rouge, intense (acide cannabidiolique)
$\Delta^9$ -Tétrahydrocannabinol : une bande violet-rouge	Une bande violet-rouge, faible à équivalente ( $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol)	Une bande violet-rouge, faible ( $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol)	Une bande grise à violet-rouge, très faible, pouvant être absente ( $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol)
	Une bande violetrouge, intense (acide $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique)	Une bande violetrouge (acide $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique)	Une bande violetrouge, très faible (acide $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique)
<b>Solution témoin (a)</b>	<b>Solution à examiner (type THC dominant)</b>	<b>Solution à examiner (type THC/CBD équilibré)</b>	<b>Solution à examiner (type CBD dominant)</b>

ESSAI

**CBN totaux.** Chromatographie liquide (2.2.29).

**Solution à examiner (a).** Placez 0,50 g de drogue végétale divisée ou broyée (non tamisée) dans un tube à centrifuger approprié muni d'un bouchon fileté. Ajoutez 40 mL d'éthanol à 96 pour cent R et agitez pendant 15 min. Centrifugez à environ 1700 g et transférez le surnageant limpide dans une fiole. Répétez l'extraction avec 2 fois 25 mL d'éthanol à 96 pour cent R. Réunissez les surnageants et complétez à 100,0 mL avec de l'éthanol à 96 pour cent R. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,22 µm).

**Solution à examiner (b).** Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec du méthanol R.

**Solution témoin (a).** Dissolvez 20,0 mg de cannabidiol pour cannabis SCR dans du méthanol R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

**Solution témoin (b).** Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec du méthanol R.

**Solution témoin (c).** Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec du méthanol R.

**Solution témoin (d).** Placez 50 mg de fleur de cannabis pour conformité du système ERV dans un tube à centrifuger approprié muni d'un bouchon fileté. Ajoutez 4 mL d'éthanol à

96 pour cent R et agitez pendant 15 min. Centrifugez à environ 1700 g et transférez le surnageant limpide dans une fiole. Répétez l'extraction avec 2 fois 2,5 mL d'éthanol à 96 pour cent R. Réunissez les surnageants et complétez à 10 mL avec de l'éthanol à 96 pour cent R. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,22 µm).

**Solution témoin (e).** Prélevez 1 mL de solution témoin (d) et complétez à 10 mL avec du méthanol R.

**Colonne :**

- dimensions :  $l = 0,15$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé à noyau solide et à groupements polaires intercalés, postgreffé, pour chromatographie R (2,7 µm),
- température : 35 °C.

**Phase mobile :** solution à 0,1 pour cent V/V d'acide trifluoroacétique R, acétonitrile pour chromatographie R (41:59 V/V).

**Débit :** 2,0 mL/min.

**Détection :** spectrophotomètre à 228 nm.

**Injection :** 5 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (d).

**Enregistrement :** 5,0 fois le temps de rétention du cannabidiol.

**Identification des pics :** utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû au cannabidiol ; utilisez le chromatogramme fourni avec la fleur de cannabis pour conformité du système ERV et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus au  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, à l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique, à l'acide cannabidiolique, au cannabino-  
l, à l'acide cannabino-  
lique, au cannabichromène, au cannabigérol et à l'acide cannabigérolique.

**Rétention relative** par rapport au cannabidiol (temps de rétention = environ 6,9 min) : acide cannabidiolique = environ 1,10 ; cannabigérol = environ 1,17 ; cannabino-  
l = environ 1,48 ; acide cannabigérolique = environ 1,63 ;  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol = environ 1,76 ; acide cannabino-  
lique = environ 2,38 ; cannabichromène = environ 2,48 ; acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique = environ 2,78.

**Conformité du système :** solution témoin (d) :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acide cannabigérolique et au  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ;
- rapport pic/vallée : au minimum 1,5, avec  $H_p$  = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au cannabigérol et  $H_v$  = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'acide cannabidiolique ; au minimum 5,0 avec  $H_p$  = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'acide cannabino-  
lique et  $H_v$  = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au cannabichromène.

Calculez la teneur pour cent en CBN totaux à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{((A_1 \times 0,405) + (A_3 \times 0,901 \times 0,876)) \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1 \times 4}$$

- $A_1$  = surface du pic dû au cannabino-  
l dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),
- $A_2$  = surface du pic dû au cannabidiol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
- $A_3$  = surface du pic dû à l'acide cannabino-  
lique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),
- $m_1$  = masse de la prise d'essai utilisée pour préparer la solution à examiner (a), en grammes,

- $m_2$  = masse de cannabidiol pour cannabis SCR utilisée pour préparer la solution témoin (a), en grammes,
- $p$  = teneur pour cent en cannabidiol du cannabidiol pour cannabis SCR,
- 0,405 = facteur de correction du cannabino-  
l par rapport au cannabidiol,
- 0,901 = facteur de correction de l'acide cannabino-  
lique par rapport au cannabidiol,
- 0,876 = rapport entre la masse moléculaire du cannabino-  
l et celle de l'acide cannabino-  
lique.

**Limite :**

- CBN totaux : au maximum 1,0 pour cent.

**Éléments étrangers (2.8.2) :** au maximum 2 pour cent ; si elle est destinée à être prescrite comme médicament à des patients, la drogue végétale ne contient aucune graine et la drogue végétale entière ne contient aucune feuille de plus de 1,0 cm de long.

Effectuez la détermination sur 25-50 g de drogue végétale.

**Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au maximum 12,0 pour cent, déterminé en présence d'environ 100 g de tamis moléculaire R sous une pression comprise entre 1,5 kPa et 2,5 kPa à 40 °C pendant 24 h sur 1,000 g de drogue végétale divisée ou broyée (non tamisée).

**Arsenic (2.4.27) :** au maximum 0,2 ppm si la drogue végétale est destinée à être prescrite comme médicament à des patients.

**Cadmium (2.4.27) :** au maximum 1,0 ppm, ou au maximum 0,3 ppm si la drogue végétale est destinée à être prescrite comme médicament à des patients.

**Plomb (2.4.27) :** au maximum 5,0 ppm, ou au maximum 0,5 ppm si la drogue végétale est destinée à être prescrite comme médicament à des patients.

**Mercuré (2.4.27) :** au maximum 0,1 ppm.

**DOSAGE**

Cette procédure a été validée pour un intervalle analytique de 0,2 pour cent à 32,0 pour cent pour chacun des composés suivants :  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique, cannabidiol et acide cannabidiolique.

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des CBN totaux, avec les modifications suivantes.

**Injection :** solution à examiner (b) et solutions témoins (c) et (e).

**Conformité du système :** solution témoin (e) :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus au cannabidiol et à l'acide cannabidiolique.

Calculez la teneur pour cent en tétrahydrocannabinol total, exprimée en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{((A_1 \times 1,097) + (A_3 \times 0,691 \times 0,877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1}$$

- $A_1$  = surface du pic dû au  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),
- $A_2$  = surface du pic dû au cannabidiol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
- $A_3$  = surface du pic dû à l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),
- $m_1$  = masse de la prise d'essai utilisée pour préparer la solution à examiner (a), en grammes,
- $m_2$  = masse de cannabidiol pour cannabis SCR utilisée pour préparer la solution témoin (a), en grammes,

- $p$  = teneur pour cent en cannabidiol du *cannabidiol pour cannabis SCR*,  
 $1,097$  = facteur de correction du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol par rapport au cannabidiol,  
 $0,691$  = facteur de correction de l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique par rapport au cannabidiol,  
 $0,877$  = rapport entre la masse moléculaire du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol et celle de l'acide  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique.

Calculez la teneur pour cent en cannabidiol total, exprimé en cannabidiol, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(A_1 + (A_3 \times 0,596 \times 0,877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1}$$

- $A_1$  = surface du pic dû au cannabidiol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),  
 $A_2$  = surface du pic dû au cannabidiol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),  
 $A_3$  = surface du pic dû à l'acide cannabidiolique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),  
 $m_1$  = masse de la prise d'essai utilisée pour préparer la solution à examiner (a), en grammes,  
 $m_2$  = masse de *cannabidiol pour cannabis SCR* utilisée pour préparer la solution témoin (a), en grammes,  
 $p$  = teneur pour cent en cannabidiol du *cannabidiol pour cannabis SCR*,  
 $0,596$  = facteur de correction de l'acide cannabidiolique par rapport au cannabidiol,  
 $0,877$  = rapport entre la masse moléculaire du cannabidiol et celle de l'acide cannabidiolique.

#### CONSERVATION

Dans un récipient étanche.

#### ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique les teneurs pour cent en tétrahydrocannabinol total et en cannabidiol total.

En outre, l'étiquette indique si la drogue végétale est destinée à être prescrite comme médicament à des patients.

**Cannabidiol.**  $C_{21}H_{30}O_2$ . ( $M_r$  314,5). 1221500. [13956-29-1]. (1'R,2'R)-5'-Méthyl-4-pentyl-2'-(prop-1-én-2-yl)-1',2',3',4'-tétrahydro[1,1'-biphényle]-2,6-diol.

*Teneur* : au minimum 95,0 pour cent.

#### Solution de $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol. 1222301.

Solution à 5,0 mg/mL de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol R dans du méthanol R.

**$\Delta^9$ -Tétrahydrocannabinol.**  $C_{21}H_{30}O_2$ . ( $M_r$  314,5). 1222300. [1972-08-3]. (6aR,10aR)-6,6,9-Triméthyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tétrahydro-6H-dibenzo[*b,d*]pyran-1-ol.

*Teneur* : au minimum 95,0 pour cent.

**Cannabidiolique (acide).**  $C_{22}H_{30}O_4$ . ( $M_r$  358,5). 1221600. [1244-58-2]. Acide (1'R,2'R)-2,6-dihydroxy-5'-méthyl-4-pentyl-2'-(prop-1-én-2-yl)-1',2',3',4'-tétrahydro[1,1'-biphényle]-3-carboxylique.

*Teneur* : au minimum 95,0 pour cent.

#### Gel de silice octadécylsilylé à noyau solide et à groupements polaires intercalés, postgreffé, pour chromatographie. 1222100.

Gel de silice à particules sphériques constituées d'un noyau de silice solide, non poreux, recouvert d'une fine couche de silice poreuse à groupes octadécylsilylés comportant des groupements polaires intercalés. Afin de réduire à un minimum toute interaction avec des composés basiques, il est soigneusement postgreffé en couvrant la plupart des groupes silanol restants.