

M.J.G. van Onna  
H.H.W.J.M. Sengers

Mededeling 501

**PERSPECTIEVEN VOOR DE  
LAAGMOLECULAIRE VERBINDINGEN  
IN HENNEP**  
Een eerste inventarisatie

Maart 1994



SIGN: L27-501  
EX. NO: B  
MLV: 1994210506

Landbouw-Economisch Instituut (LEI-DLO)  
Afdeling Landbouw

## REFERAAT

### PERSPECTIEVEN VOOR DE LAAGMOLEculaire VERBINDINGEN IN HENNEP; EEN EERSTE INVENTARISATIE

Onna, M.J.G. van en H.H.W.J.M. Sengers

Den Haag, Landbouw-Economisch Instituut (LEI-DLO), 1994

Mededeling 501

ISBN 90-5242-248-6

81 p., tab., fig., bijl.

Een eerste inventarisatie naar de toepassingsmogelijkheden en afzetperspectieven van de laagmoleculaire verbindingen uit de hennepplant. Daarbij gaat het om de verbindingen met het gehalte in de plant: cannabinoïden, alkaloiden, terpenen en vetzuren. De studie is gebaseerd op literatuuronderzoek en een eerste peiling van de interesse bij de industrie.

De studie is één van de marktstudies in een reeks met richtlijnen voor verder onderzoek zowel voor andere partners binnen het hennepprogramma als voor het marktonderzoek zelf.

Hennep/Hennepbijprodukten/Cannabinoïden/Tetrahydrocannabinol/THC/  
Cannabidiol/CBD/Alkaloiden/Terpenen/Hennepolie

## CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Onna, M.J.G. van

Perspectieven voor de laagmoleculaire verbindingen in hennep : een eerste inventarisatie / M.J.G. van Onna en H.H.W.J.M. Sengers. - Den Haag : Landbouw-Economisch Instituut (LEI-DLO). - Fig., tab. - (Mededeling / Landbouw-Economisch Instituut (LEI-DLO) ; no. 501)  
ISBN 90-5242-248-6

NUGI 835

Trefw.: hennepcultuur ; marktonderzoek.

---

Overname van de inhoud toegestaan, mits met duidelijke bronvermelding.

# INHOUD

	Blz.
<b>WOORD VOORAF</b>	7
<b>SAMENVATTING</b>	9
<b>1. INLEIDING</b>	13
1.1 Aanleiding	13
1.2 Doelstelling	15
1.3 Werkwijze	15
1.3.1 Bepalende factoren voor marktpotenties van hennepinhoudsstoffen	15
1.3.1.1 Concurrentiepositie van plantaardige grondstoffen	17
1.3.1.2 Verwerking van plantaardige grondstoffen	17
1.3.1.3 Zuivere component of extract	18
1.3.1.4 Toepassingen in bestaande producten of ontwikkeling van nieuwe producten	18
1.3.2 Aanpak	19
1.4 Opbouw van het rapport	19
<b>2. MARKT VAN SPECIALTY-FIJNCHEMICALIEN</b>	20
2.1 Inleiding	20
2.2 Kenmerken van de markt	20
2.3 Markt van farmaceutica	23
2.3.1 Toepassingen van plantaardige inhoudsstoffen	23
2.3.1.1 Fytofarmacie en reguliere geneeskunde	23
2.3.1.2 Toepassingen in de fytofarmacie	25
2.3.1.3 Toepassingen in de reguliere geneeskunde	25
2.3.2 Ontwikkelingen in R&D	26
2.3.3 Marktomvang	26
2.3.4 Marktstructuur	28
2.3.5 Kwaliteitstechnische eisen aan plantaardige inhoudsstoffen	30
2.4 Markt van geur- en smaakstoffen	32

	Blz.
2.4.1 Toepassingen van plantaardige inhouds- stoffen	32
2.4.2 Ontwikkelingen in R&D	32
2.4.3 Marktomvang	33
2.4.4 Marktstructuur	33
2.5 Markt van gewasbeschermingsmiddelen	33
2.6 Conclusie	34
3. CANNABINOIDEN	35
3.1 Inleiding	35
3.2 Aanwezigheid in hennep	36
3.3 Oogst en verwerking	37
3.4 Chemie	37
3.5 Perspectieven op de markt	40
3.5.1 Perspectieven in de fytofarmacie	40
3.5.2 Perspectieven in de reguliere geneeskunde	41
3.6 Conclusie	42
4. ALKALOIDEN	44
4.1 Inleiding	44
4.2 Aanwezigheid in hennep	44
4.3 Oogst en verwerking	46
4.4 Chemie en toepassingen	47
4.5 Conclusie	48
5 TERPENEN	49
5.1 Inleiding	49
5.2 Aanwezigheid in hennep	49
5.3 Oogst en verwerking	50
5.4 Chemie	50
5.5 Perspectieven op de markt	52
5.6 Conclusie	52
6. ZAADOLIE	55
6.1 Inleiding	55
6.2 Aanwezigheid in hennep	55
6.3 Oogst en verwerking	57
6.4 Chemie	57
6.5 Perspectieven op de markt	58
6.6 Conclusie	62
7. CONCLUSIES	63
8. AANBEVELINGEN	66

	<b>Blz.</b>
<b>LITERATUUR</b>	<b>67</b>
<b>INTERVIEWS/ENQUETES</b>	<b>72</b>
<b>BIJLAGEN</b>	<b>75</b>

## WOORD VOORAF

In het kader van het nationale hennepprogramma vindt onderzoek plaats naar de mogelijkheden om hennep te telen en te verwerken tot grondstof voor de pulp- en papierindustrie. De aanleiding voor dit onderzoek is de toenemende druk op de inkomens van de akkerbouwers, de verzadigde markten en de noodzaak om het bouwplan te verruimen.

Het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, het Ministerie van Economische Zaken en de provincies Groningen en Drente financieren het onderzoek. De uitvoering van het onderzoek vindt plaats door instituten van de Dienst Landbouwkundig Onderzoek (DLO) en de Landbouwniversiteit Wageningen.

Het project wordt begeleid door een "hennepplatform", dat de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij adviseert over financiering en onderzoeksrichting. Het hennepplatform is als volgt samengesteld:

- drs. S.B. Swierstra, provincie Drente (voorzitter);
- ir. H. Bakker, NBS&D, algemeen programmaleider van het hennepprogramma (secretaris);
- ir. C.M.M. van Winden, Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, Directie Akker- en Tuinbouw;
- ir. J.A. Cornelese, Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, Directie Handel en Industrie;
- dr. ir. J.M.P. Papenhuijzen, Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, Directie Wetenschap en Technologie;
- drs. A. Huybregts, Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, Dienst Landbouwkundig Onderzoek;
- ir. J.W.C. Dieleman, Ministerie van Economische Zaken;
- F.H. Goeree, provincie Groningen;
- ing. G.B. Buis, provincie Drente;
- ir. A. Brusse, provincie Drente;
- vacature, Landbouwschap;
- ir. M.O.G. Boerma, Hoofdprodukschap voor Akkerbouwprodukten;
- ir. A. Vergeer, ABTB Groningen-Drente;
- A. Maarsingh, ABTB Veenkoloniën
- H.E. van de Kerk, Rabobank Nederland;
- ir. N.M. Knottnerus, Cebeco Handelsraad;
- dr. ir. L.H. de Nie, SuikerUnie;
- dr. ir. W. André de la Porte, KNP Papier BV;
- dr. ir. M.P. Reinders, ATO-DLO, wetenschappelijk programmaleider van het hennepprogramma.

Dit platform wordt weer voorzien van adviezen door het College van Deskundigen. In dit College hebben de volgende personen zitting:

- ir. H. Bakker, NBS&D, algemeen programmaleider van het hennep-programma (voorzitter);
- dr. ir. M.P. Reinders, ATO-DLO, wetenschappelijk programmaleider van het hennepprogramma (secretaris);
- dr. ir. W. André de la Porte, KNP Papier BV;
- ir. J.R. van Bloembergen, Parenco BV;
- drs. K. Hiddema, Avebe BA;
- prof. dr. P. van Beek, LUW Vakgroep Wiskunde;
- prof. dr. ir. P.C. Struik, LUW Vakgroep Landbouwplantenteelt en Graslandkunde.

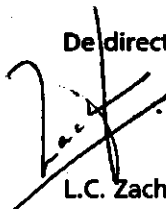
De programmaleiding is in handen van ir. H. Bakker (NBS&D) waar het gaat om algemene zaken en dr.ir. M.P. Reinders waar het gaat om de wetenschappelijke coördinatie.

Dit vier jaar durend onderzoekprogramma wordt uitgevoerd door de Dienst Landbouwkundig Onderzoek en de Landbouwuniversiteit Wageningen.

Binnen het onderzoekprogramma zijn verschillende disciplines vertegenwoordigd; in onderlinge samenhang moet worden gezien in hoeverre en onder welke voorwaarden hennep commercieel interessant is als grondstof voor de pulp- en papierindustrie. Het LEI-DLO voert het economische en marktkundig onderzoek uit. Met het oog op het onderzoekprogramma voor een komende fase heeft de leiding van het hennepprogramma aan het LEI-DLO gevraagd een verkennend onderzoek te doen naar de mogelijkheden om bijprodukten van hennep af te zetten, naast het hoofdprodukt "vezel" voor de pulp- en papierindustrie. De toepassingsmogelijkheden vormen één van de criteria om in de nog resterende tijd nader onderzoek naar deze optie te doen.

Het onderzoek is voor driekwart gefinancierd door het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, het Ministerie van Economische Zaken en de noordelijke provincies en voor het overige deel door het Landbouw-Economisch Instituut zelf.

De directeur,



L.C. Zachariasse

Den Haag, maart 1994

# SAMENVATTING

## *Kader van de studie*

In 1989 is het nationale henneprogramma gestart met als doelstelling te bezien onder welke voorwaarden het mogelijk is om hennep te telen en te verwerken tot grondstof voor de pulp- en papierindustrie. Uit een eerste marktonderzoek is gebleken dat er mogelijkheden zijn voor hennepbastvezel in bepaalde marktsegmenten. Dit impliceert dat er een scheiding van de twee soorten vezels (namelijk de bastvezel en de houtpijp) die in de hennepplant aanwezig zijn, noodzakelijk is. Er komt dus houtpijp vrij, die elders toegepast zou kunnen worden. Bovendien zijn er mogelijk interessante toepassingen voor andere plante-onderdelen.

In dit onderzoek wordt een eerste inventarisatie gedaan naar de meest reële en al bestaande toepassingen voor de laagmoleculaire inhoudsstoffen, dat wil zeggen alle niet-vezelcomponenten. Het gaat hierbij om een eerste inventarisatie op basis van een literatuurstudie en een eerste peiling van de interesse bij de industrie.

De beperkte hoeveelheid informatie over de laagmoleculaire inhoudsstoffen, in het henneproject, is bepalend voor het kader van de studie.

- (a) Aangezien er in het huidige henneproject nog onvoldoende informatie is over de samenstelling van de hennepplant heeft eerst een literatuurstudie plaatsgevonden naar de samenstelling. Echter de informatie uit de literatuur is beperkt en bovendien niet geheel van toepassing op de rassen die in het Nederlandse henneproject worden gebruikt.
- (b) Bovendien biedt de te presenteren informatie naar de industrie toe, onvoldoende basis voor een goed gefundeerde beoordeling van de verwerkings- en toepassingsmogelijkheden van de component.

## *Samenstelling van hennep*

Aangezien er in het huidige henneproject nog onvoldoende informatie is over de samenstelling van de hennepplant, is de samenstelling zoals uit literatuuronderzoek naar voren is gekomen, als uitgangspunt genomen. Echter de informatie uit de literatuur is beperkt, gedateerd en bovendien niet geheel van toepassing op de rassen die in het Nederlandse henneproject worden gebruikt.

De groepen met het grootste aandeel en/of in de grootste verscheidenheid zijn: de cannabinoïden, de alkaloiden, de terpenen en de vetzuren. Daarbij moet nadrukkelijk worden aangetekend dat dit niet de eni-



ge criteria zijn voor selectie. Er zijn praktijkvoorbeelden van heel specifieke stoffen die, in lage gehalten aanwezig, een enorme industriële impact hebben, vanwege unieke eigenschappen.

### *Toepassingsmogelijkheden voor de cannabinoïden*

De cannabinoïden die in de hoogste concentratie in hennep voorkomen, zijn Tetrahydrocannabinol (THC) en Cannabidiol (CBD). In het veredelingsonderzoek krijgt vooral THC de aandacht: vanwege het "high"-makende effect moet THC in een zo laag mogelijke concentratie aanwezig zijn. Er worden dus vooral rassen ontwikkeld met een laag THC-gehalte, waarin tegelijkertijd een relatief hoog CBD-gehalte voorkomt.

Er is veel belangstelling voor THC vanuit de farmaceutische hoek. Er is een structuuractiviteitsrelatie opgehelderd en er is een synthese van THC uitgevoerd. Ook zijn er commerciële toepassingen van THC en vindt nog steeds onderzoek naar toepassingen van THC plaats. Echter THC heeft de belangrijk nadelige kenmerk dat het psycho-actieve eigenschappen heeft, die het medicijn al snel een "drug" maakt. Alhoewel het onderzoek steeds is geconcentreerd op THC, is CBD zijdelings daarbij betrokken geweest. Daaruit is gebleken dat CBD voor een aantal toepassingen gelijke positieve werking vertoonde, zonder het nadelige psycho-actieve effect. Bovendien is uit de vroegere Indiase geneeskunde een aantal werkingen bekend. Daarmee heeft CBD een potentieel interessante positie als grondstof voor de farmaceutische industrie. Dit beeld wordt bevestigd door de enquêtes en interviews onder deze bedrijven; enkele van de bedrijven in de reguliere farmacie doen onderzoek naar cannabinoïden en fytofarmaceutische bedrijven gebruiken al verschillende hennepassen. Daarbij wijst de reguliere farmacie nadrukkelijk op het feit dat daarmee niet gezegd is dat er ook interesse is voor de natuurlijke grondstof, CBD. Er wordt gewezen op een groot aantal bij-effecten die natuurlijke grondstoffen minder aantrekkelijk maken dan de chemische variant. Echter, alhoewel in het algemeen geldt dat effecten van synthetische stoffen beter beheersbaar zijn, moet een dergelijke uitspraak voor iedere stof afzonderlijk worden onderbouwd. De indruk is dat er nog onvoldoende naar CBD is gekeken om een dergelijke uitspraak specifiek voor CBD al te formuleren. Ook bestaat de indruk dat een van de achterliggende redenen om enigszins terughoudend te staan ten opzichte van natuurlijke grondstoffen is gelegen in het feit dat deze, al in publikaties beschreven, grondstof niet meer patentabel is.

Er kan worden geconstateerd dat CBD een positieve werking op het therapeutische vlak heeft, de industrie interesse in de stof heeft, de stof in hoge concentratie in de hennepplant voorkomt en bovendien relatief eenvoudig te oogsten en te verwerken is. Dit pleit voor nadrukkelijke aandacht voor CBD: aanvullend onderzoek om meer inzicht te krijgen in de activiteit, werking en toepassingsmogelijkheden ervan verdient daarom aanbeveling. Daarbij moet aansluiting gezocht worden bij onafhankelijke instanties alsook bij fytofarmaceutische bedrijven.

### *Toepassingsmogelijkheden voor alkaloiden*

De alkaloiden van de hennepplant zijn onder te verdelen in quarternaire basen, amides, amines en spermidine alkaloiden. Van deze alkaloiden zijn de laatstgenoemde het meest interessant: de hennepplant voegt namelijk specifieke componenten toe aan deze groep van verbindingen. In het algemeen geldt dat het alkaloidgehalte in plantextracten zeer laag is, zo ook bij hennep.

De alkaloiden in het algemeen krijgen op het chemisch-synthetische vlak de aandacht en worden in geur- en smaakstoffen, in gewasbeschermingsmiddelen en in farmaceutica toegepast. Echter er zijn vooralsnog een aantal redenen om weinig hoopvol te zijn over de toepassingen van alkaloiden uit hennep:

1. uit weliswaar een enkele, eenvoudige test is een zeer geringe activiteit van alkaloiden uit hennep gebleken en geen activiteit betekent geen toepassingen;
2. er is al een synthese voor spermine- en spermidine afgeleide alkaloiden ontworpen en uitgevoerd, hetgeen potentiële concurrentie vanuit de chemische hoek betekent;
3. tenslotte: uit onderzoek aan andere planten blijkt dat opzuivering van lage gehalte aan een gewenste alkaloid resulteert in complexe isolatiemethode en een hoge kostprijs voor de geïsoleerde verbindingen.

Er zijn geen toepassingen gevonden voor de typische hennepalkaloiden, maar daarbij past de opmerking dat er niet of nauwelijks onderzoek gedaan is naar deze alkaloiden en bovendien het reeds uitgevoerde onderzoek niet aansluit bij de nieuwe farmacologische onderzoeksmethodieken; de industrie kent derhalve deze componenten niet en kan dus moeilijk oordelen. Dit leidt tot de aanbeveling voor nader onderzoek en kennisontwikkeling voor deze specifieke hennepalkaloiden.

### *Toepassingsmogelijkheden voor terpenen*

De belangrijkste terpenen van het terpenenmengsel zijn:  $\beta$ -caryophylleen (45,7%) en  $\alpha$ -humuleen (16,0%). Het is echter niet duidelijk waarop deze percentages betrekking hebben; het totale gehalte in de plant niet bekend.

Ook hier is voor de groep van terpenen in het algemeen op fundamenteel wetenschappelijk vlak veel interesse, maar krijgen de in hennep aanwezige terpenen een zeer bescheiden plaats. Hetzelfde geldt voor de toepassingen: terpenen worden in het algemeen in de geur- en smaakstoffen toegepast maar voor het genoemde terpenemengsel in hennep is geen specifieke toepassing gelokaliseerd.

De eerste gesprekken met de industrie geven ook weinig aanleiding tot optimisme: noch in het mengsel noch in de componenten afzonderlijk zijn de bedrijven echt geïnteresseerd. Hiervoor zijn een aantal redenen:

1. het mengsel van hennep terpenen is weliswaar uniek, maar weinig waardevol. Het mengsel bevat immers componenten, die in ruime ruimte beschikbaar zijn op de markt en derhalve - wanneer het mengsel interessant zou zijn - gemakkelijk te formuleren;
2. er zou belangstelling voor de componenten afzonderlijk - met name  $\beta$ -caryophylleen en  $\alpha$ -humuleen - kunnen zijn wanneer deze tegen een nog lagere prijs op de markt zou komen. Ze moet daarbij concurreren met de "bulk"-terpenen, die worden geëxtraheerd uit bijprodukten, die relatief laaggeprijsd zijn en in relatief grote hoeveelheden vrijkomen. Het is weinig realistisch om te veronderstellen dat de hennep terpenen op een dergelijke markt kunnen concurreren. Het beeld van toepassingsmogelijkheden is daarom somber.

#### *Toepassingsmogelijkheden voor hennepzaadolie*

De belangrijkste vetzuren in hennepzaadolie zijn: linolzuur, linoleenzuur en oliezuur. De opbrengst is omgekeerd evenredig aan de vezelopbrengst; dit in tegenstelling tot de voornoemde groepen van inhoudsstoffen. De productie van zaadolie leidt dus tot een lagere opbrengst van het (hoofd)produkt "vezel".

De vetzuren in hennepzaadolie zijn zeker niet specifiek; ze komen in veel andere zaadoliën voor, de belangrijkste commodities in de oleochemische bedrijfstak: bijprodukten (slachtafvallen en dergelijke) en (relatief laaggeprijsde) plantaardige olie: soja-olie, katoenzaadolie, zonnebloemolie, saffloerolie en vetzuren van tallolie.

De productie van hennepzaadolie zou interessant kunnen zijn wanneer er directe toepassingsmogelijkheden voor de olie zijn. Aangezien linolzuur het grootste aandeel heeft, wordt in deze studie vooral de mogelijkheden van hennepzaadolie in de verven- en coatingsindustrie bezien. Daar wordt olie met een gehalte aan linolzuur van minstens 80% van het vetzuurmengsel gevraagd. Echter hennep bevat "slechts" 60% linolzuur en bovendien het minder-gewenste linoleen- en oliezuur. Via selectie is een dergelijk produkt naar verwachting niet te verkrijgen; een ingrijpen in de biosynthese is daartoe noodzakelijk en dit vraagt langdurig (fundamenteel) onderzoek.

Daarom zijn er zeker niet op korte termijn perspectiefvolle toepassingen in zicht.

# 1. INLEIDING

## 1.1 Aanleiding

In het nationale hennepprogramma worden de mogelijkheden bezien om hennep in Nederland te produceren als grondstof voor de pulp- en papierindustrie.

Uit het marktonderzoek eerste-fase komt naar voren dat er mogelijkheden zijn voor de afzet van hennepbastvezel in bepaalde marktsegmenten. Echter daarbij is een substantiële bijdrage van bijprodukten uit de hennepplant noodzakelijk om te komen tot een rendabel project. Het gaat daarbij om twee soorten van bijprodukten:

- a. de houtpijp, de zeer korte vezel die vrijkomt wanneer gekozen wordt voor de optie van gescheide verpulping en vermarkting van de twee soorten van vezels;
- b. de groep van niet-vezels: de zogenaamde laagmoleculaire componenten; hiermee worden bedoeld de componenten met een moleculgewicht van minder dan duizend u.

In deze studie wordt de aandacht toegespitst op de tweede groep van bijprodukten. De hennepplant heeft een aantal unieke laagmoleculaire componenten met aangetoonde chemische en fysiologische eigenschappen, welke kunnen leiden, en in een aantal gevallen al hebben geleid, tot concrete toepassingen. Marktonderzoek naar de perspectieven van laagmoleculaire verbindingen kan een aanzet zijn tot een verdere waardering van hennep.

De in deze studie gebruikte analysegegevens over de hennep-inhoudstoffen zijn het resultaat van een literatuuronderzoek. Op het moment dat de rapportage is geschreven is nog niet elders in het programma een analyse uitgevoerd naar de samenstelling. Derhalve is datgene wat in de literatuur is gevonden als uitgangspunt genomen. Figuur 1.1 geeft een overzicht van de samenstelling van de hennepplant. Daaruit blijkt dat er een aantal grote en diverse groepen van inhoudstoffen zijn: (hoogmoleculaire) koolwaterstoffen, cannabinoïden, alkaloiden, terpenen en vetzuren. In deze studie komen alleen de cannabinoïden, alkaloiden, terpenen, vetzuren en aminozuren aan de orde. Immers in het kader van de verwaardiging van de vezels voor pulp en papier wordt de groep van de (hoogmoleculaire) koolwaterstoffen, al nader uitgewerkt. Waar het gaat om de selectie van de laagmoleculaire inhoudstoffen zijn de volgende criteria gebruikt: (a) de stoffen zijn specifiek voor hennep; (b) de stoffen krijgen of hebben de aandacht gekregen in de fundamentele wetenschap en/of (c) van de stoffen bestaan reeds concrete toepassingen.

1. Cannabinoïden: totaal 62 bekend
  - a. Cannabigerol (CBG) type: 6 bekend
  - b. Cannabichromeen (CBC) type: 4 bekend
  - c. Cannabidiol (CBD) type: 7 "
  - d. Cannabitriol (CBT) type: 6 "
  - e. Cannabinol (CBN) type: 6 "
  - f. Cannabielsoin (CBE) type: 3 "
  - g. Andere Cannabinoïden: 4 "
  - h.  $\delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\delta^9$ -THC) type: 9 "
  - i.  $\delta^8$ -Tetrahydrocannabinol ( $\delta^8$ -THC) type: 2 "
  - j. Cannabicyclol (CBL) type: 3 "
  - k. Cannabinodiol (CBND) type: 2 "
  - l. Gemengd type: 10 "
2. Alkaloiden: totaal 20
  - a. Quarternaire basen: 5 bekend
  - b. Amiden: 1 "
  - c. Amines: 12 "
  - d. Spermidine alkaloiden: 2 "
3. Amino-zuren: 18 bekend
4. Proteïnen, glycoproteïnen, en enzymen 9 bekend
5. Suikers en afgeleide verbindingen: totaal 34 bekend
  - a. Monosachariden: 13 "
  - b. Disachariden: 2 "
  - c. Polysachariden: 5 "
  - d. Cyclitolen: 12 "
  - e. Aminosuikers: 2 "
6. Koolwaterstoffen: 50 bekend
7. Eenvoudige alcoholen: 7 "
8. " aldehydes: 12 "
9. " ketonen: 13 "
10. " zuren: 20 "
11. Vetzuren: 12 bekend
12. Eenvoudige esters en lactonen: 13 bekend
13. Steroïden: 1 bekend
14. Terpenen: totaal 103 bekend
  - a. Monoterpenen: 58 "
  - b. Sesquiterpenen: 38 "
  - c. Diterpenen: 1 "
  - d. Triterpenen: 2 "
  - e. Mengsel van terpenoïd-achtige oorsprong: 4 "
15. Non-cannabioïd fenolen: 20 bekend
16. Flavanoïdglycosides: 19 bekend
17. Vitamines: 1 bekend
18. Pigmenten: 2 bekend

*Figuur 1.1 Chemische verbindingen in Cannabis sativa L.*  
Bron: Harvey, 1985.

## 1.2 Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is een eerste inventarisatie van de toepassingsmogelijkheden van de laagmoleculaire inhoudsstoffen van hennep: de cannabinoïden, de alkaloiden, de terpenen en de vetzuren.

## 1.3 Werkwijze

### 1.3.1 Bepalende factoren voor marktpotenties van hennepinhoudsstoffen

De hennepplant en plantecomponenten kunnen om de volgende redenen van nut zijn:

1. gezuiverde plantaardige componenten en/of mengsels van componenten dienen als grondstof voor de industrie;
2. de componenten zijn intermediären in de chemische synthese van verbindingen met een gewenste werking of verbeterde fysische en chemische eigenschappen dan de uitgangstof;
3. de natuurstoffen staan model voor de chemische synthese 1).

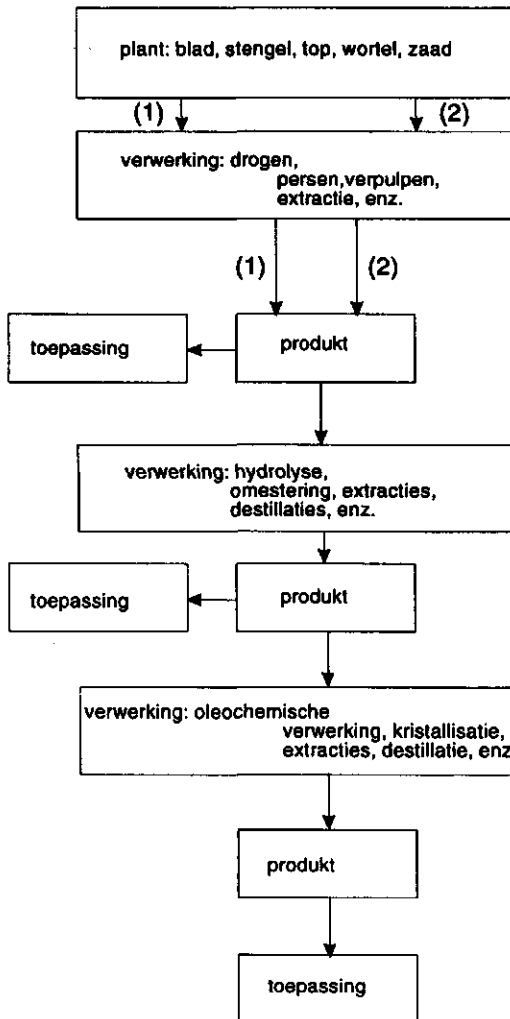
In het kader van deze studie gaat het om de eerste soort van gebruik: plantaardige verbindingen als grondstof voor de industrie.

De plantedelen met daarin de inhoudsstoffen (blad, stengel, top, wortel, zaad) kunnen langs verschillende (bestaande) industriële processen worden verwerkt. Figuur 1.2 toont globaal het verwerkingstraject van hennepplantedelen. De figuur laat zien dat hennepcomponenten in zuivere vorm danwel als mengsel als produkt van deze stofstroom een of meerdere toepassingen kunnen vinden. Een grove onderverdeling kan worden gemaakt naar verwerkingstrajecten (I) met een korte verblijftijd van grondstoffen en/of intermediären en (II) die een zeer lange verblijftijd kennen. Het lange traject levert speciale produkten met een hoge toegevoegde waarde.

Aangezien op dit moment laagmoleculaire hennepinhoudsstoffen slechts op zeer beperkte schaal in de industrie worden verwerkt en toegepast, wordt de beschrijving van de verwerkingstrajecten gerelateerd aan de bestaande kennis over de verwerking van overeenkomend plantaardig materiaal. Zo zal de verwerking van hennepzaad in de pas lopen met de verwerking van andere zaden en slechts op details verschillen vertonen. Deze details zullen alleen indien relevant in deze context worden besproken.

- 
- 1) De manier om nieuwe fijnchemicaliën te ontwikkelen is als volgt: stoffen uit plantemateriaal worden geëxtraheerd op geleide van biologische activiteit. Vervolgens wordt de structuur van deze stoffen opgehelderd en moet meer van de betreffende stof worden verkregen. Dit gaat langs de weg van grootschalige isolatie uit de plant danwel via synthese.

De plantaardige componenten zullen allen hun eigen weg bewandelen door de verwerkingketen, waarbij het verwerkingstraject in het algemeen is gekoppeld aan de beoogde toepassing. Aangezien er tevens een relatie bestaat tussen de hennepstoftype en het specifieke toepassingsveld vindt de bespreking van het traject plaats per stoftype (hoofdstuk 3 tot en met 6).



*Figuur 1.2 Algemene verwerking van hennepplant en hennepplantedelen*

### 1.3.1.1 Concurrentiepositie van plantaardige grondstoffen

In het veld van de chemie, procestechnologie en de biotechnologie neemt de pure plantaardige stof een precare plaats in. Economische en technologische criteria worden gehanteerd om beschikbaarheid en de produktie van bruikbare stoffen veilig te stellen. Wanneer de stofproduktie door de plant niet de behoefte kan dekken of wanneer de synthetische produktie uitvoerbaar en goedkoper is, dan is concurrentie vanuit de genoemde velden te verwachten. De organische chemie geeft de mogelijkheid om de werkzame stoffen uit planten te isoleren en na te synthetiseren. De industrie voor fijnchemicaliën maakt hierbij gebruik van goedkope basischemicaliën. Er moeten dus nadrukkelijk redenen zijn om plantaardige stoffen in het grondstofpakket op te nemen. Voor de industrie van specialty-fijnchemicaliën is de belangrijkste reden: de specifieke eigenschappen die plantaardige grondstoffen hebben die slechts zeer moeizaam en vaak tegen hoge produktiekosten langs synthetische weg te verkrijgen zijn.

Derhalve: wanneer de plantaardige inhoudsstof specifieke eigenschappen heeft zijn er kansen. Echter juist dan komt ook de industriële plantecelbiotechnologie als alternatieve produktiemethode naar voren, die de "traditionele", grondgebonden produktiemethode kan verdringen. Deze technologie beoogt de produktie van fijnchemicaliën met plantecel- of weefselcultures. Echter op korte termijn is deze bedreiging zeker niet realistisch. Immers de huidige ontwikkelde techniek is nog niet toereikend om secundaire metabolieten in voldoende hoeveelheden te produceren. De techniek is toegespitst op snelheid; in korte tijd groeit de plant uit tot "volwassen" organisme. Echter een snel dalende en groeiende plantecelcultuur besteedt weinig energie aan het secundaire metabolisme en vormt dus weinig secundaire metabolieten. Bovendien is het nog niet eenvoudig de voorwaarden voor een optimale groei van de kweken te realiseren. Technisch gezien is de produktiemethode dus mogelijk maar de opbrengst van de gewenste stof is dermate laag dat het economisch in veel gevallen nog niet haalbaar is. Alleen voor heel specifieke, heel dure produkten komt de kostprijs in de buurt van de marktprijs (Malingré, 1988; Verpoorte et al., 1988; 1993). Tenslotte: de produktie van secundaire metabolieten volgens een dergelijke methode is duur. Derhalve is het gebruik van deze methode vooral geschikt wanneer de betreffende planten schaars zijn, en of wanneer de planten in moeilijk toegankelijke gebieden, in politiek niet-stabiele landen of onder klimatologisch extreme omstandigheden groeien. Ook wordt alleen dan voor deze methode gekozen wanneer de verbindingen niet of slechts moeilijk langs chemische synthese is te verkrijgen (Woerdenbag et al., 1993).

### 1.3.1.2 Verwerking van plantaardige grondstoffen

Voor de verwerking van de grondstof kan zowel vers als gedroogd plantemateriaal dienen. Wanneer de inhoudsstoffen labiel zijn kan al-



leen vers materiaal worden gebruikt. Immers de inhoudsstoffen kunnen dan tijdens het drogen ontleden. Wanneer het niet om labiele inhoudsstoffen gaat heeft het droogproces het voordeel dat bederf ten gevolge van bacteriën en schimmels, alsmede enzymatische ontleding kan worden tegengaan (Woerdenbag et al., 1993).

In Nederland bestaan drogerijen specifiek voor kruiden, waarvan de Verenigde Nederlandse Kruidencoöperatie (VNK) in Elburg. Bij deze organisatie zijn drie drogerijen aangesloten en worden ongeveer twintig gewassen geteeld in eigen beheer. Bovendien houdt de coöperatie zich bezig met veredelingsonderzoek. Er wordt gezocht naar nieuwe geneeskrachtige kruiden die een kwalitatief beter produkt tegen lagere teeltkosten leveren (Scheffer, 1991).

### 1.3.1.3 Zuivere component of extract

De industrie gebruikt zowel mengsels van verbindingen als zuivere, uit de planten geïsoleerde verbindingen. Vraagt de industrie om zuivere verbindingen, dan is een zuiveringsprocedure (extractie, filtratie, distillatie, kristallisatie) noodzakelijk. Dergelijke procedures waarbij grote hoeveelheden plantemateriaal moeten worden verwerkt, zijn voor laagmoleculaire inhoudsstoffen in het algemeen moeilijk en tijdrovend; het gaat vaak om stoffen die in lage concentraties worden aangetroffen in aanwezigheid van grote hoeveelheden ballaststoffen. Grote hoeveelheden plantemateriaal en geavanceerde fytochemische scheidings- en analyse-technieken zijn daartoe noodzakelijk (Woerdenbag et al., 1993).

### 1.3.1.4 Toepassingen in bestaande produkten of ontwikkeling van nieuwe produkten

Plantaardige grondstoffen met dezelfde eigenschappen als de chemische grondstoffen kunnen de bestaande (chemische) grondstoffen verdringen wanneer er kostenvoordelen zijn. De plantaardige grondstoffen moeten dan op basis van prijs concurreren met gevestigde produkten. Dit is anders wanneer de plantaardige grondstoffen een hogere en/of andere kwaliteit hebben dan de chemische grondstoffen. Het gebruik van plantaardige grondstoffen leidt in dat geval tot een andere kwaliteit eindprodukt. Er wordt dan geconcurrereerd op "performance" en de vraag is of er een markt-vraag is naar een andere kwaliteit produkt.

Uit het voorgaande blijkt dat er een tweetal hoofdvragen moeten worden beantwoord:

1. is er interesse voor het mengsel en/of voor de afzonderlijke componenten? Met daarbij het onderscheid in: toepassingen in bestaande produkten en toepassingen in nieuwe produkten;
2. is er concurrentie vanuit de chemische hoek, waartoe de volgende aspecten van belang zijn:

- a. is er een synthese ontworpen en/of al uitgevoerd, is er aandacht vanuit de (fundamenteel) wetenschappelijke hoek voor deze component?
- b. zo ja, hoe ligt de kostprijs van de gesynthetiseerde component ten opzichte van de "natuurlijke component? waarbij aspecten als uniekheid, opbrengst per hectare en zuiverheid een rol spelen.

### 1.3.2 Aanpak

Gegeven bovenstaande vragen is het volgende geïnventariseerd:

- a. stand van onderzoek, zowel in de toepassingsfase als fundamenteel onderzoek met daaraan gekoppeld: de interesse vanuit de industrie en de achterliggende motivatie om onderzoek te verrichten;
- b. overzicht van de commerciële toepassingen van laagmoleculaire inhoudsstoffen; alsook een overzicht van toepassingen die niet tot een commercieel stadium zijn gekomen;
- c. voor de commerciële toepassingen: de marktomvang, de marktprijs van te verdringen grondstoffen en de voorwaarden en eisen aan de grondstof en grondstofleverancier.

Deze inventarisatie berust op een analyse van de literatuur, industriële data, patentoverzichten, interviews met onderzoekers en bedrijven die plantaardige grondstoffen (zouden kunnen) gebruiken alsook een schriftelijke enquête aan deze bedrijven.

### 1.4 Opbouw van het rapport

Hoofdstuk 2 bevat een beschrijving van de markt van specialty-fijn-chemicaliën, waar drie van de vier groepen van laagmoleculaire inhoudsstoffen mogelijk toegepast kunnen worden. Daarna volgt, in hoofdstuk 3 tot en met 5, een beschrijving van de toepassingsmogelijkheden van de componenten afzonderlijk. De toepassingsmogelijkheden voor hennepin-houdsstof "olie" worden vervolgens in hoofdstuk 6 gezien. Hoofdstuk 7 bevat de conclusies, gevolgd door aanbevelingen in hoofdstuk 8.

## 2. MARKT VAN SPECIALTY-FIJNCHEMICALIËN

### 2.1 Inleiding

Uit hoofdstuk 1 blijkt dat er een aantal groepen van inhoudsstoffen in de hennepplant aanwezig zijn. Vanuit marktkundig oogpunt en daarmee voor deze studie van belang, is een onderscheid te maken in enerzijds de zogenaamde secundaire metabolieten, de cannabinoïden, de alkaloiden en de terpenen en anderzijds de hennep(zaad)olie. De eerste groep van inhoudsstoffen kunnen in diverse takken van de specialty-fijnchemicaliën worden afgezet, waarbij een eerste vereiste is voor toepassing: "biologische activiteit". Bij de olie is de toepassingsmogelijkheid vooral afhankelijk van het gehalte aan gewenste (en niet-gewenste) vetzuren en is vooral de verfindustrie een mogelijke afnemer.

Gezien het feit dat zowel cannabinoïden, alkaloiden als terpenen in verschillende takken van de specialty-fijnchemicaliën worden gebruikt, wordt deze markt voorafgaande aan de specifieke toepassing per inhoudsstof behandeld. De toepassingen voor zowel de cannabinoïden, de alkaloiden en de terpenen zijn vooral in de markt van specialty-fijnchemicaliën: de farmaceutica, de geur- en smaakstoffen en de gewasbeschermingsmiddelen. Alhoewel voor iedere afzetmarkt de toepassingsmogelijkheden verschillen en ieder segment haar eigen eisen aan de grondstof stelt zijn er een aantal algemene eisen aan de leverantie van de hennepgrondstof die voortkomen uit de specifieke kenmerken en ontwikkelingen in de totale sector van specialty-fijnchemicaliën. De algemene kenmerken, trends en ontwikkelingen in de sector komen in paragraaf 2.2 aan de orde. Na de verkenning voor de sector in het algemeen worden de afzonderlijke markten behandeld: de farmacie (paragraaf 2.3), de markt voor geur- en smaakstoffen (paragraaf 2.4) en de markt voor gewasbeschermingsmiddelen (paragraaf 2.5). Dit resulteert in een aantal meer algemene voorwaarden waaraan een produktiekolom voor hennepinhoudsstoffen moet voldoen, in paragraaf 2.6.

### 2.2 Kenmerken van de markt

De markt van specialty-fijnchemicaliën heeft een aantal specifieke kenmerken, zoals:

1. de produkten hebben een relatief hoge toegevoegde waarde en verkoopprijs;
2. de grondstoffen die worden gebruikt hebben een relatief hoge prijs;

3. de relaties tussen de schakels binnen de produktiekolom zijn nauw en intensief;
4. er wordt veel aan R&D gedaan en
5. de marktomvang is relatief klein.

Een aantal van deze kenmerken wordt nader toegelicht:

De markt van specialty-fijnchemicaliën is een markt waar produkten een relatief hoge toegevoegde waarde hebben en waar de relatief hoge grondstofprijzen worden gecompenseerd door hogere verkoopprijzen. Het gaat in het algemeen om grondstoffen die "specifiek" en "complex" zijn. Het eerste aankoopmotief is ook de "performance": de produkten worden op basis van de eigenschappen voor de (specifieke) toepassingen ontwikkeld.

De industrie van specialty-fijnchemicaliën wordt gekenmerkt door nauwe relaties tussen de schakels in de produktiekolom. Een goede interactie en communicatie tussen de betrokkenen resulteert in een produkt op maat en garandeert een hoge kwaliteit. De leverancier moet kennis van de toepassingsmogelijkheden van de grondstof hebben, technische service verlenen en aan R&D doen.

Voor de ontwikkeling van fijnchemische substanties zoals de grondstoffen voor vele farmacie speelt de R&D de belangrijkste rol in de continuïteit van het bedrijf. De R&D vormt ook het criterium voor de fasering van de levenscyclus van de produkten. Er kunnen drie fasen worden onderscheiden:

Fase één de ontwikkelingsfase: De afdeling R&D levert als resultaat van deze fase een nieuwe grondstof voor een produkt.

Fase twee waarin het produkt wordt geproduceerd onder octrooi ter bescherming van de uitvinding, opgedaan tijdens de ontwikkeling van een nieuw produkt of verbetering daarvan. Het bedrijf dat het produkt heeft ontwikkeld mag als enige bedrijf produceren en verkopen en heeft daarmee een tijdelijk monopolierecht voor dat produkt. In de meeste landen loopt dit recht over een periode van maximaal twintig jaar vanaf indieningsdatum. In deze fase moeten de R&D-investeringen worden terugverdiend; de prijzen en winsten zijn dan ook relatief hoog.

Fase drie is de fase waarin geen octrooi meer rust op het produkt, het produkt is "off-patent". De weg opent zich voor concurrenten het produkt na te maken en te vermarkten. Het produkt wordt daarmee een "generic" of "me-too"-produkt (de term "me-too" komt voort uit de gedachte van de fabrikant "dat kan ik-ook"). Concurrenten kunnen de werkzame component namaken met aanzienlijk lagere R&D-investeringen en zijn daardoor zeer competitief. Het is de fase van de competitie, met dalende prijzen en winsten: een nieuwe markt met nieuwe regels.

Analoog aan de fasering in de levenscyclus van een produkt zijn er typische bedrijven die R&D-georiënteerd zijn, die op basis van onderzoek en ontwikkeling nieuwe produkten op de markt brengen en bedrijven die in de fase van "off-patent" produkten maken, de zogenaamde "generics"-bedrijven.

## *Veranderingen in de produktiekolom als gevolg van ontwikkelingen in de markt*

In de markt van de specialty-fijnchemicaliën is een aantal ontwikkelingen gaande:

1. toenemende internationalisering:  
de eenwording van de Europese markt, de uitbreiding van de Europese (Gemeenschappelijke) markt, de liberalisering in Oost-Europa en de verdere liberalisering in het kader van de GATT. Dit leidt tot een grotere concurrentie;
2. heviger concurrentie vindt plaats in de "off-patent" fase.  
In het verleden bleef de productie en verkoop van gepatenteerde producten grotendeels nog bij het bedrijf dat het had ontwikkeld en gepatenteerd, maar dat is nu anders. Zo zijn de zogenaamde "generics"-bedrijven goed ontwikkeld met als gevolg een grote concurrentieslag en lagere prijzen. Zo was, in de farmaceutische industrie, in de USA in begin van de jaren tachtig slechts 2% in handen van de "generics"-bedrijven, maar dit marktaandeel is nu 50 tot 70% en wordt zelfs op 90% geraamd voor begin 2000 (Haddad, 1993);
3. stringenter eisen op het gebied van milieu en veiligheid.

De voorgaande ontwikkelingen hebben ertoe geleid dat de produktieketens zich hebben gereorganiseerd en daar nog steeds mee bezig zijn. Ten eerste is bijvoorbeeld in de farmacie zorg uitgesproken waar het gaat om de financiering van R&D als gevolg van de toenemende concurrentie waarbij de "generics" een groter marktaandeel krijgen. Ten tweede bevindt de bulksector zich momenteel in een dieptepunt, als gevolg van de recessie, de hogere prijzen voor grondstoffen, het teveel aan productiecapaciteit, toenemende productie vanuit "goedkope" produktielanden en marktverzadiging. De winsten zijn derhalve teruglopend en de mogelijkheden van financiering van de R&D via winsten uit de bulkchemie zijn derhalve minder. Naar de toekomst toe zijn de verwachtingen in de bulksector zeker niet optimistischer.

Tevens hebben de ontwikkelingen in de markt gevolgen voor de marktstructuur. Trends in de industrie van fijnchemicaliën zijn onder andere: fusie van bedrijven, concentratie op kernactiviteiten en splitsing van de bedrijfsonderdelen bulk- en fijnchemie. De argumenten die daarbij genoemd worden zijn onder andere: de mogelijkheid van een slagvaardiger reageren op marktontwikkelingen, de beschikbaarheid over een grotere productfolio en te verwachten synergetische effecten in bijvoorbeeld R&D.

Alvorens de afzonderlijke markten nader te beschrijven wordt gewezen op het feit dat voor alle stoffen die op de markt gebracht worden een EG-registratieplicht bestaat, tenzij het gaat om natuurlijke grondstoffen die geen fysieke verwerking hebben ondergaan. Aangezien de componenten uit hennep in het algemeen gezuiverd moeten worden na-

dat ze uit de plant zijn vrijgemaakt geldt ook voor de inhoudsstoffen van hennep een registratieplicht. Een nadere toelichting van deze registratie is in bijlage 1 gegeven.

## 2.3 Markt van farmaceutica

### 2.3.1 Toepassingen van plantaardige inhoudsstoffen

Er zijn een tweetal mogelijkheden om plantaardige inhoudsstoffen in de farmacie toe te passen:

- a. als "fytofarmacon" als geneesmiddel in de fytofarmacie en
- b. als gezuiverde, geïsoleerde verbinding in de reguliere farmacie.

Er bestaan verschillende definities en omschrijvingen voor fytotherapeutica. Die van de Nederlandse Associatie van Fabrikanten en Importeurs van Homeopathische en Fytotherapeutische Geneesmiddelen is als volgt: "Fytotherapeutica zijn geneesmiddelen die uitsluitend of overwegend uit planten, plantedelen en/of hun galenische 1) bereidingen bestaan (extracten, tincturen, enzovoort) en die in een farmaceutische vorm zijn gebracht" (Schutjens, 1993). Deze definitie impliceert dat (a) geïsoleerde natuurstoffen, (b) mengsels van natuurstoffen die "natuurgetrouw" uit de afzonderlijke componenten zijn samengesteld en (c) semi-synthetische derivaten in het algemeen niet tot de fytofarmacie worden gerekend (Woerdenbag et al., 1993) 2).

Aangezien beide markten wezenlijk van elkaar verschillen waar het gaat om de criteria die het gebruik van plantaardige grondstoffen bepalen, worden ze afzonderlijk behandeld.

#### 2.3.1.1 Fytofarmacie en reguliere geneeskunde

In figuur 2.1 is de fytotherapie gepositioneerd in het spectrum tussen "synthetisch" enerzijds en "natuurlijk" anderzijds. Aan de linkerzijde is het extreme standpunt dat uitsluitend de actieve, werkzame bestanddelen van het kruid de genezende werking hebben; in deze benadering is daarom een voorkeur voor zuivere bestanddelen met een snelle, sterke en specifieke werking. Daar tegenover, aan de rechterzijde, staat de (ook extreme) opvatting dat juist de combinatie van verbindingen (werkzame stof en "ballaststof") een "betere" of "andere" werking en daarmee een

- 
- 1) Galenisch geneesmiddel is een "natuurlijk" c.q. plantaardig geneesmiddel in tegenstelling tot een spagirisch geneesmiddel dat chemisch is.
  - 2) Voor alle duidelijkheid: homeopathische preparaten, hoewel vaak ook bereid uit plantaardige grondstoffen, worden niet tot de fytofarmacia gerekend. De homeopathie is op geheel andere principes gebaseerd dan de allopathie en de fytotherapie en ze onderscheidt zich van de fytotherapie door een heel andere benadering van de behandeling van patiënten.

meerwaarde heeft ten opzichte van de ene of meerdere daaruit geïsoleerde werkzame zuivere stoffen (Vos, 1993).

Synthetisch				Natuurlijk
1	2	3	4	
<p>met 1) de plant is secundair aan synthetische middelen: synthetische middelen verdienen de voorkeur vanwege hun zuiverheid en snelle, sterke en specifieke werking;</p> <p>2) de plant is de bron van synthetische middelen en dienen minder goed als zelfstandige therapeutica;</p> <p>3) de plant is bij bepaalde indicaties of in bepaalde stadia van de aandoening de eerste keuze van behandeling, aanvullend kunnen sterker werkende, synthetische preparaten dienen;</p> <p>4) de plant als natuurlijk complex is superieur aan het synthetisch geneesmiddel.</p>				

*Figuur 2.1 De positionering van de fytotherapie in het spectrum tussen "synthetisch" versus "natuurlijk"*

Bron: (Vos, 1993).

De kern van het verschil in benadering is dat voor de fytofarmacie de *plant* met een specifieke activiteit het uitgangspunt is: dat wil zeggen het *mengsel* van alle (in)actieve componenten, terwijl voor de reguliere geneeskunde de zuivere, actieve *component* het uitgangspunt en denkkader vormt.

Een fytofarmacon bevat dus zowel farmacologisch werkzame bestanddelen als bestanddelen zonder biologische activiteit die overigens wél de werking van andere bestanddelen kunnen beïnvloeden (Woerdenbag et al., 1993). Daarmee onderscheidt een fytofarmacon zich van een "modern" geneesmiddel; ze is farmacologisch niet vergelijkbaar met een geïsoleerde verbinding (monopreparaat). Veel fytofarmaca vertonen geen duidelijke, snel intredende werking en daardoor is hun effectiviteit niet of moeilijk met de gangbare methodieken vast te stellen. Bovendien kunnen de afzonderlijke componenten in een fytofarmacon elkaar beïnvloeden. Ook zijn er "omkeereffecten" bekend: een verbinding vertoont bij lagere dosering een aan een hoge dosis tegengestelde werking. Deze karakteristieken maken het noodzakelijk eigen, toegespitste, nieuwe fytofarmacologische analysemethoden te ontwikkelen om biologische activiteit te testen, die verschilt van de "gangbare" methodieken.

### 2.3.1.2 Toepassingen in de fytofarmacie

De ontwikkeling in de fytofarmacognosie - het wetenschapsgebied dat zich bezighoudt met biogene geneesmiddelen - is groot. Momenteel vindt een discussie plaats over de mogelijkheden om fytotherapie onderdeel te doen zijn van de reguliere geneeskunde.

Het aantal nieuwe biogene geneesmiddelen dat op de markt komt is gering. Dit heeft een aantal oorzaken. Eén ervan is dat de daartoe noodzakelijke aanpak van onderzoek nog weinig ingeburgerd is: een multidisciplinaire aanpak is essentieel. Disciplines als farmacognosie, farmacologie, toxicologie, farmaceutisch-chemie en teeltkundig onderzoek zouden integraal in het onderzoek moeten worden opgenomen (Scheffer, 1991). Een tweede oorzaak is, volgens dr. V. Fintelmann, het gebrek aan wetenschappelijke ondersteuning. Zoals in paragraaf 2.3.1.1 is geschreven: vanwege het scala aan verbindingen dat een fytofarmaca kan bevatten leent het zich niet goed voor de gebruikelijke testmethoden; alleen na aanpassing en/of ontwikkeling van nieuwe methoden is het mogelijk de werking van de stoffen goed te evalueren. Bovendien is het veel lastiger om een dosis-effect-relatie te vinden. Om de fytotherapie erkend te krijgen is het noodzakelijk nieuwe farmacologische methodieken te ontwikkelen alsook goede klinische studies op te zetten (Woerdenbag en Scheffer, 1991; Malingré, 1988).

Anderzijds zijn er, zoals geschreven, stormachtige ontwikkelingen op het wetenschappelijk terrein. De fytochemische analyse heeft zich sterk ontwikkeld, waardoor veel meer inzicht in het secundaire metabolisme is ontstaan en vele duizende secundaire metabolieten zijn geïsoleerd en geïdentificeerd. Ook is er veel vooruitgang geboekt in de toetsing van de geïsoleerde en geïdentificeerde verbindingen op biologische activiteit. Echter op dit terrein is nog veel te doen.

### 2.3.1.3 Toepassingen in de reguliere geneeskunde

In de reguliere Westerse geneeskunde wordt, zoals in paragraaf 2.3.1.1 is beschreven, vooral uitgegaan van de uitgebreid omschreven activiteit van een stof, inclusief bijwerkingen van metabolieten. Het betreft over het algemeen verbindingen die zijn aangemaakt via chemische synthese. Plantaardige inhoudsstoffen worden slechts dan toegepast wanneer de gewenste stof niet of veel moeilijker en duurder via chemische synthese kan worden geproduceerd. Bij de toepassing van plantaardig materiaal moet rekening gehouden worden met een geringe beschikbaarheid van werkzame stoffen en een grotere variabiliteit in de samenstelling van bijvoorbeeld werkzame stoffen (Zwaving, 1988). Zoals Zwaving aangeeft, wordt de grote variabiliteit in belangrijke mate veroorzaakt door variatie in genetische factoren, in milieufactoren, in teelt- en oogstmethodek en bewerkingsmethoden. Deze variatie en daarmee de bezwaren van het gebruik van plantaardige stoffen, kan in belangrijke mate worden verminderd bij een gecontroleerde teelt.



### 2.3.2 Ontwikkelingen in R&D

In de farmaceutische industrie is, zoals in alle specialty-fijnchemicaliën industrieën, de R&D één van de belangrijkste onderdelen; de kosten voor R&D nemen dan ook een relatief groot deel in van de totale kosten. Om doorgaans de omvang van huidige stroom van vijftig nieuwe, marktrijpe chemische werkstoffen te handhaven is een gemiddelde jaarlijkse investering van circa vijftiend miljard USD noodzakelijk (Brown, 1992/1992).

De R&D laat een sterke daling van de produktiviteit zien. De kosten stijgen terwijl het aantal nieuwe produkten daalt. Zo werden in de periode 1961-1975, wereldwijd, gemiddeld tachtig nieuwe werkstoffen toegepast, terwijl dit in 1976-1990 gemiddeld vijfenvijftig stuks waren (Reis-Arndt, 1993). Het feit dat R&D-kosten in de USA met 15% zijn gestegen in de periode 1980-1991 terwijl het aantal nieuwe stoffen met 10% is gedaald, is ook tekenend (Longman, 1992/3). Een van de oorzaken die hierbij genoemd worden is dat het reservoir "makkelijk" te vinden verbindingen zo langzamerhand uitgeput raakt en er meer energie, tijd en geld moet worden geïnvesteerd om nieuwe verbindingen op te speuren. De benodigde analyse-apparatuur is steeds nauwkeuriger en geavanceerder maar ook kostbaarder. Bovendien zijn de veiligheidsvoorschriften steeds strenger en is er dus een noodzaak tot het uitvoeren van meer testen en proeven. Illustratief is de opmerking van dr. Janssen van Janssen Pharmaceutica: in het begin van de jaren vijftig kostte het één tot twee jaar en honderd USD om een nieuw medicijn te ontwikkelen; nu zijn er honderden miljoenen USD nodig en een periode van tien tot twaalf jaar.

Waar het gaat om de ontwikkelingen in aandachtsgebieden binnen de R&D zijn een viertal velden te onderscheiden:

1. onderzoek dat voortborduurt op de nu bekende actieve componenten uit de fytofarmacie;
2. onderzoek op het gebied van de farmacognosie aan compleet nieuwe gewassen met (nog) onbekende actieve componenten;
3. ontwikkeling van synthetische componenten, "los van de natuur", zonder voorbeeld uit de natuur, op basis van al ontwikkelde structuur-activiteit-relaties en
4. ontwikkeling van de industriële plantebiotechnologie.

Daarbij is een verschuiving van de chemie naar de biologie en de biotechnologie waarneembaar. Illustratief voor deze verschuiving is het feit dat circa 40% van de allianties in de periode van 1986 tot en met (de eerste acht maanden van) 1992 samenwerkingsverbanden met biotechnologische bedrijven betrof (Longman, 1992/3).

### 2.3.3 Marktomvang

In de geïndustrialiseerde landen bevat circa een kwart van de prescripties bestanddelen die afkomstig zijn uit hogere planten; een situatie

**Tabel 2.1** *Overzicht van handelsprodukten die in Nederland zijn geclassificeerd als geneesmiddel, waarin een zuivere stof van plantaardige oorsprong (P) (bijvoorbeeld atropine, digoxine) of een complex produkt van plantaardige oorsprong (H) (bijvoorbeeld belladonna-extract, digitalisblad) is verwerkt. Bij de combinatieprodukten is onderscheid gemaakt tussen preparaten met en zonder synthetische bestanddelen (S)*

	Enkelvoudige produkten	Combinatieprodukten			Totaal
		+H	+P	+S	
Complex produkt	225	40	25	88	378
Zuivere stof	260	25	8	132	435
<b>Totaal</b>	<b>485</b>	<b>65</b>	<b>43</b>	<b>204</b>	<b>772</b>

Bron: (Woerdenbag et al., 1993).

NB: H : complex produkt van plantaardige oorsprong;

P : zuivere stof van plantaardige oorsprong;

S : synthetische bestanddelen.

die de laatste 25 jaar stabiel is (Woerdenbag et al., 1993). Voor Nederland is een overzicht van de handelsprodukten die als geneesmiddel zijn geregistreerd en die een zuivere stof van plantaardige oorsprong of een complex produkt van plantaardige oorsprong hebben, in tabel 2.1 gegeven.

Uit tabel 2.1 blijkt dat plantaardige stoffen voornamelijk in enkelvoudige produkten op de markt worden gebracht.

In Nederland was in 1990 met de produktie van medicinale en farmaceutische produkten in het totaal 3.362 miljoen gulden gemoeid, waarvan 45,9 miljoen voor provitamines, vitamines, glycosiden, plantaalkaloiden, natuurlijke en synthetische derivaten daarvan en 417,8 miljoen voor hormonen, enzymen en antibiotica (Woerdenbag et al., 1993).

### *Marktomvang van de farmacie*

De absolute omvang van de markt is niet bekend. Wel is een toegenomen belangstelling voor plantaardige, biogene geneesmiddelen waarneembaar. Deze ontwikkeling is zowel in Europa, als in Noord-Amerika en Australië gaande. In Europa is Duitsland de grootste consument, gevolgd door Frankrijk, Zwitserland, Oostenrijk en Italië (Woerdenbag et al., 1993).

Een illustratie van de groei van de markt:

- a. in Nederland is de omzet van fytotherapeutica en homeopathische geneesmiddelen momenteel ongeveer even groot als de omzet van de vrij verkrijgbare reguliere geneesmiddelen, waarbij een jaarlijkse groei van 20-25% wordt verwacht (Schutjens, 1993);

- b. in de Verenigde Staten zijn driehonderd geneeskruiden voor kruidenthee op de markt, met een waarde van tweehonderd miljoen USD;
- c. 25% van de geneesmiddelen die in de Verenigde Staten worden gebruikt, zijn afkomstig van planten, overeenkomend met een omzet van acht miljard USD. Overigens: de uit planten geïsoleerde verbindingen zijn hier ook bij inbegrepen;
- d. de omzet in kruidenthee in West-Duitsland bedraagt nu meer dan tweehonderd miljoen DM per jaar;
- e. evenals in de Verenigde Staten is ook hier 20 tot 25% van alle gebruikte geneesmiddelen van plantaardige oorsprong (Zwaving, 1988).

*Marktomvang van plantaardige inhoudsstoffen in de reguliere geneeskunde*

In tabel 2.2 wordt een overzicht gegeven van het gebruik van zuivere, plantaardige stoffen voor de productie van geneesmiddelen.

*Tabel 2.2 Het gebruik van zuivere, plantaardige stoffen in geneesmiddelen in twaalf geïndustrialiseerde landen, in kilogram in 1982*

Produkt	Hoeveelheid	Produkt	Hoeveelheid
Kinidine	128.000	Reserpine	300
Codeïne	92.000	Hyoscyamine	150
Kinine	67.000	Colchicine	110
Sennoside A/B	13.000	Digitoxine	40
Scopolamine	5.900	Emetine	10
Morfine	4.000	Tubocurarine	1,7
Pilocarpine	3.700	Ubichinon	1,2
Ajmalicine	3.600	Vincristine	0,9
Digoxine	500	Thebaïne	0,04
Atropine	400		

Bron: Zwaving, 1988.

### 2.3.4 Marktstructuur

De markt is de laatste jaren sterk in beweging. Naast de factoren die in paragraaf 2.2 en die voor de industrie van specialty-fijnchemicaliën in het algemeen gelden, is hier nog een specifieke factor te noemen. De kosten van de gezondheidszorg stijgen, een ontwikkeling die in zowel de USA als nu in verschillende (West-)Europese landen aanleiding zijn om maatregelen te nemen in de richting van een meer kostenbewust systeem. Dit heeft in de USA al plaatsgevonden en is nu gaande in (West-)Europa. In de USA heeft dit ertoe geleid dat de vraag naar (goedkopere)

"generics" zal toenemen ten koste van de (duurdere) gepatenteerde merkproducten. Een soortgelijke verschuiving is ook op de (West-)Europese markt te verwachten.

De produktieketen voor met name de reguliere geneesmiddelen ondergaat grote veranderingen, zoals in de eerste paragraaf is beschreven: een herstructurering van de bedrijfskolom met overnames, allianties, voorwaartse- en achterwaartse integratie en opdeling van bedrijfsactiviteiten in afzonderlijke eenheden:

1. er is een tendens naar concentratie van activiteiten, bijvoorbeeld op R&D-activiteiten. Een van de redenen om dit te doen is dat daarmee een meer passende financiering kan worden gerealiseerd. Bedrijven die zich concentreren op R&D geven een duidelijk signaal af naar de financiële markten: het bedrijf is een risicovolle onderneming maar bij succes zijn de winsten hoog. Een dergelijk bedrijf zoekt bij voorkeur financiers met een lange-termijn-denken waarbij het jaarlijkse dividend niet centraal staat en vergroten de kans op realisatie van een dergelijke financiering;
2. in relatie met 1. vindt afstoting van produktie-activiteiten plaats;
3. de alliantie-vorming breidt zich verder uit, waarbij de drie belangrijkste vormen zijn:
  - (a) allianties gericht op gezamenlijke marketing;
  - (b) allianties betreffende R&D, vooral allianties met biotechnologische bedrijven nemen hierin een grote plaats;
  - (c) allianties tussen R&D-georiënteerde bedrijven die werken met patenten en merknamen en "generics"-bedrijven (Longman, 1992/3).

Het aantal allianties is in de periode 1986 tot en met (de eerste acht maanden van) 1992 sterk gestegen: van 124 in 1986 tot 228 in 1992, met in 1990 een topjaar met 310 allianties. Daarvan maken de allianties met biotechnologische bedrijven ruim 40% uit (Longman, 1992/3).

Waar het gaat om R&D is de vorming van netwerken tussen universiteiten, instituten en bedrijven in opkomst; succesvolle bedrijven in R&D, zoals Glaxo, zijn in toenemende mate actief in netwerken (Gilbert, 1992).

Deze laatste alliantie-vorm wordt vooral gestuurd vanuit de R&D-georiënteerde bedrijven om zo een deel van de winsten in de "off-patent"-fase in eigen handen te houden; de trend wordt als bedreigend voor de "generics"-bedrijven beschouwd (Haddad, 1993);

4. de bovengenoemde ontwikkelingen vinden niet alleen plaats bij produkten, ook in de groothandel is een herstructurering gaande: allianties worden gevormd, overname van bedrijven is niet meer beperkt tot alleen de binnenlandse concurrenten, achterwaartse- en/of voorwaartse integratie is een trend: produktie- en/of detailhandel-activiteiten worden overgenomen (Macarthur, 1992).

## *Productie van geneesmiddelen*

In de onderstaande tabel worden de belangrijkste producenten van reguliere geneesmiddelen genoemd uit oogpunt van de introductie van nieuwe (chemische) werkstoffen.

*Tabel 2.3 Overzicht van de belangrijkste producenten van geneesmiddelen en het aantal op de markt gebrachte nieuwe werkstoffen in de periode 1961-1990*

Hoechst-Roussel (Duitsland)	78
Rhône-Poulenc (Frankrijk)	73
Johnson & Johnson (USA)	55
Sanofi (Frankrijk)	51
Roche (Zwitserland)	50
Bayer (Duitsland)	49
Sandoz (Zwitserland)	48
Ciba-Geigy (Zwitserland)	47
Boehringer Ingelheim (Duitsland)	43
SmithKline & French Laboratories (Verenigd Koninkrijk)	42
Bristol Myers Squibb (USA)	38
Pfizer (USA)	37
Merck & Co (USA)	35
Lilly (USA)	31
Syntex (USA)	28
Takeda (Japan)	28
Upjohn (USA)	28
Warner-Lambert (USA)	28
Erbamont (Italië)	27
Marion Merrell Dow (USA)	26
Schering AG (Duitsland)	26
American Home (USA)	25
Glaxo (Verenigd Koninkrijk)	25
l'Oreal (Frankrijk)	24
Schering-Plough (USA)	24

Bron: Reis-Arndt, 1993.

### 2.3.5 Kwaliteitstechnische eisen aan plantaardige inhoudsstoffen

In Nederland bestaat de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening, waarin wordt bepaald dat "elke substantie die is bestemd te worden gebruikt of wordt aangeduid of aanbevolen zijnde geschikt voor het genezen, voorkomen van enige aandoening, ziekte, ziekteverschijnsel, pijn, verwonding of gebrek bij de mens, of het herstellen, verbeteren of wijzigen van het functioneren van organen bij de mens" moet worden geregistreerd alvorens het op de markt wordt toegelaten (Schutjens, 1993). Het is dus verboden om niet-geregistreerde geneesmiddelen te verhan-

delen. Daartoe moet een toetsing plaatsvinden waarbij het produkt wordt beoordeeld op een aantal criteria: werkzaamheid, schadelijkheid en kwaliteit.

Een dergelijke registratieplicht geldt ook in andere (EG-)landen, waarbij het streven is om te komen tot harmonisatie. In eerste instantie moet dit plaatsvinden in het kader van de eenwording van de EG-markt; vervolgens is ook verdergaande internationale harmonisatie tussen Japan, de Verenigde Staten en de EG noodzakelijk. Echter voorlopig is die eenwording er nog niet. De prijsverschillen, de mate van consumptie en de termijn van geldigheid van de registratie verschillen nog sterk per land.

Fytotherapeutica worden in het algemeen ook beschouwd als geneesmiddel en dus bestaat er een registratieplicht. Weliswaar is de praktijk anders: weinig kruidengeneesmiddelen zijn geregistreerd en zouden, in strikt juridische zin, dus niet op de markt mogen worden toegelaten. De overheid voert echter een actief gedoogbeleid waardoor de producenten van de fytotherapeutica weinig risico lopen. Wèl is er druk op de overheid om meer duidelijkheid te scheppen: de branche-organisaties zijn voorstander van een wettelijke regeling voor de alternatieve geneesmiddelen. Er wordt gepleit voor het instellen van een officiële toelatingscommissie voor fytotherapeutica die deze groep van produkten beoordeelt op basis van op het produkt toegesneden criteria (Schutjens, 1993). Immers de huidige wetgeving vraagt om registratiedossiers die moeilijk zijn in te vullen voor fytotherapeutica: het blijkt onmogelijk een gehalte van 100% aan werkzaam bestanddeel te definiëren en een houdbaarheidstermijn vast te stellen. Ook het farmacologisch deel van het Nederlandse registratiedossier is moeilijk in te vullen. Daarom pleiten de branche-organisaties voor een specifiek voor fytotherapeutica te ontwerpen registratiedossier, waarbij rekening wordt gehouden met de speciale aard van deze geneesmiddelen, zoals dat in de ons omringende landen al is ontwikkeld (Fischer, 1993).

De discussie rond registratie van fytotherapeutica is niet alleen in Nederland gaande. De European Scientific Cooperative for Phytotherapy (ESCOPE) bundelt de criteria voor de beoordeling van geneeskrachtige planten. Ze stelt monografieën op en stimuleert de harmonisatie van de fytotherapie op Europees niveau. In een dergelijk monografie wordt één plant (of een deel ervan) behandeld: de identiteit en inhoudsstoffen, de farmacologie, de indicaties die in Europa gebruikelijk zijn, onderscheiden in wetenschappelijk onderbouwde indicaties en traditioneel gebruikt, contra-indicaties en veiligheid. Echter de ESCOPE-monografieën hebben nu nog geen wettelijke status. Het aantal monografieën van natuurlijke grondstoffen dat is opgenomen in de Europese Farmacopee breidt zich sterk uit: in 1988 nog 47 in aantal, eind 1992 waren 90 monografieën opgesteld.

In het Farmacopee zijn een aantal normen vastgelegd, die betrekking hebben op identiteit, zuiverheid en gehalte; op methoden van bewa-

ring en houdbaarheid; op microbiële verontreinigingen en op de aanwezigheid van residuen van pesticiden en zware metalen (Zwaving, 1988).

Om te kunnen voldoen aan de gestelde eisen moet al tijdens de teelt aan kwaliteitsbewaking worden gedaan: het genotype, het ontwikkelingsstadium van de plant op het oogsttijdstip, het klimaat en de grondsoort, de oogstmethode en methode van bewaring zijn allen van invloed op de kwaliteit van het produkt en het gehalte aan inhoudsstoffen. Bovendien moet de verontreiniging met pesticiden, zware metalen en radio-activiteit worden vermeden (Woerdenbag en Scheffer, 1992). Ook de drogerij moet worden gecontroleerd op verontreinigingen met zware metalen, pesticiden, micro-organismen en radio-activiteit.

## 2.4 Markt van geur- en smaakstoffen

### 2.4.1 Toepassingen van plantaardige inhoudsstoffen

Geur- en smaakstoffen worden in een groot aantal eindprodukten gebruikt, zoals: zeep, cosmetica, toiletartikelen, farmaceutische preparaten en parfums enerzijds en allerlei voedings- en genotmiddelen anderzijds. Hiervan nemen de zepen en wasmiddelen het grootste deel voor hun rekening: circa 65% gaat naar deze produkten.

Er worden zowel "natuurlijke" ingrediënten, afkomstig uit natuurlijke produkten, als inhoudsstoffen die langs chemische weg zijn verkregen, gebruikt. De laatste groep omvat de natuuridentieke stoffen, de stoffen die precies naar hun natuurlijke voorbeeld nagemaakt worden en de kunstmatige geur- en smaakstoffen.

"Natuurlijke" ingrediënten is dus één van de groepen die gebruikt wordt in de geur- en smaakstoffen. Het gaat hier om geconcentreerde vruchtesappen, etherische oliën uit planten, bloemvruchten, zaden en wortels alsook extracten uit kruiden, zaden en specerijen en geïsoleerde, zuivere inhoudsstoffen (isolaten). Ook hier geldt dus: er zijn twee mogelijkheden om componenten uit hennep in de geur- en smaakstoffen toe te passen:

- a. als extract en
- b. als gezuiverde, geïsoleerde verbinding.

### 2.4.2 Ontwikkelingen in R&D

In de geur- en smaakstoffen vindt, evenals in andere fijnchemische bedrijfstakken, veel R&D plaats. Zo werd van de zeven miljard USD omzet in 1988 circa 350 miljoen USD aan R&D uitgegeven.

Een van de meer recente ontwikkelingen in de geur- en smaakstoffenindustrie is de ontwikkeling van "natuurlijke", van natuurgetrouwe processen, vooral enzymatische processen. De aanleiding voor deze ontwikkeling is de toenemende vraag naar "natuurlijke" geur- en smaakstoffen. Ook de ontwikkeling van plantecelbiotechnologie met celcultu-

res, die van genetische engineering en verschillende extractiemethoden zijn voortgekomen uit de vraag in de markt naar een minder kunstmatig produkt.

### **2.4.3 Marktomvang**

De omzet aan geur- en smaakstoffen was in 1988 zeven miljard USD.

### **2.4.4 Marktstructuur**

De geur- en smaakstoffenindustrie omvat een dertigtal grote en enkele honderden middelgrote en kleinere bedrijven. De top wordt gevormd door een tiental bedrijven, met ieder een omzet van meer dan honderd miljoen USD. Deze tien hebben te zamen 45% van de markt in handen. Daarin heeft Nederland, met bedrijven als Hercules, Quest en het in Nederland gevestigde IFF een voorname plaats.

## **2.5 Markt van gewasbeschermingsmiddelen**

Gewasbeschermingsmiddelen zijn onder te verdelen in: herbiciden (onkruidbestrijdingsmiddelen), fungiciden (bestrijdingsmiddelen tegen schimmelziekten), insecticiden (bestrijdingsmiddelen tegen insecten) en nematiciden (bestrijdingsmiddelen tegen aaltjes).

De industrie van chemische gewasbeschermingsmiddelen staat onder druk. Octrooien van de op de markt zijnde produkten lopen af en het aantal aanbieders op de markt neemt toe. Dit leidt ertoe dat marges dalen, terwijl daaruit het technisch onderzoek moet worden gefinancierd. Juist in deze takken van industrie is R&D essentieel, zeker gezien de toenemende strengere criteria om een produkt toegelaten te krijgen op de markt. Deze eisen komen vooral vanuit de milieuregelgeving.

Het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen staat momenteel sterk in de aandacht. Aan het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen is een aantal voor het milieu nadelige gevolgen verbonden: het kan negatieve invloed hebben op de gezondheid van flora en fauna (toxiciteit, beperkte selectiviteit), de afbraak ervan kan lange tijd duren (persistentie) en er bestaat het risico dat de te bestrijden schimmels, insecten enzovoort resistentie ontwikkelen. Gelet op de milieubelasting die het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen veroorzaakt zijn overheden in toenemende mate actief in de regulering. Zo heeft de Nederlandse regering het Meerjarenplan Gewasbescherming vastgesteld. De overheid wil zowel de omvang van het verbruik terugdringen alsmede het pakket van de toegelaten middelen saneren, waardoor de fysieke afzet van de gewasbeschermingsmiddelenindustrie in Nederland met naar schatting 50% zal dalen (Tweede Kamer, 1990-1991).



De negatieve milieu-aspecten van chemische gewasbeschermingsmiddelen heeft de aandacht onder andere naar biologische bestrijdingsmethoden doen verschuiven. Vooral is er interesse in de natuurlijke afweersystemen van de plant, waar secundaire metabolieten als lok-, wek- of gifstof een rol spelen. Kennis van deze systemen kan aanleiding zijn voor een nieuwe aanpak van de bestrijding van vraat door insecten en andere roofdieren.

Mede met het oog op de hoge kosten van ontwikkeling richt de industrie zich op die teelten die van mondiale betekenis zijn: rijst, katoen, tarwe, soja enzovoort. Vervolgens worden deze middelen door de Nederlandse formuleringsindustrie in een formulering gebracht waarmee zij ook in kleinere teelten toepasbaar zijn.

## 2.6 Conclusie

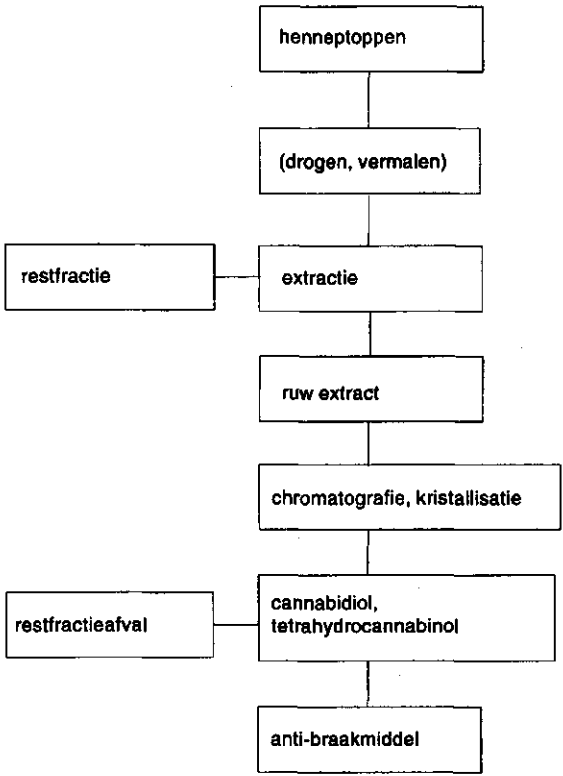
De aard van de markt voor specialty-fijnchemicaliën stelt eisen waarmee de producent van hennep(inhoudsstoffen) rekening moet houden wil zij grondstoffen leveren:

1. het marktvolume van de specialty-fijnchemische verbindingen is in het algemeen zeer gering. In een dergelijke markt is een nauwe afstemming tussen vraag en aanbod essentieel. Enerzijds leidt al een klein overschot tot markt- en prijsverstoringen terwijl anderzijds een tekort aan grondstoffen funest is voor de industrie. Dit aspect vraagt vooral veel aandacht wanneer het produkt als bijprodukt vrijkomt, zoals het geval bij de hier betreffende hennepcomponenten. Bovendien zijn er verschillende bijprodukten waar afhankelijk van de activiteit, werkzaamheid en specialiteit de marktvolumina kunnen verschillen;
2. de grondstoffen moeten voortdurend aan de veranderende eisen van de afnemer voldoen. Een nauwe dialoog tussen leverancier en afnemer is daartoe een voorwaarde, waarbij er bij de leverancier kennis moet zijn van de toepassingsmogelijkheden van zijn produkt, de leverancier moet kunnen "meedenken" en de organisatie van de produktiekolom zodanig is dat de veranderde eisen aan het eindprodukt "vertaald" moeten kunnen worden in concrete eisen ten aanzien van veredeling, teelt, oogst, bewaring enzovoort. Een nauwe afstemming middels bijvoorbeeld contractteelt of een (landbouw)coöperatie die de afzet regelt, is noodzakelijk;
3. de produkten worden op basis van eigenschappen in de toepassing gekocht. Per marktsegment kunnen die eisen voor een enkele inhoudsstof verschillen. Dit vereist (wederom) een goede organisatie van de produktieketen waar de verschillende kwaliteiten door de hele keten herkenbaar blijven en waar per segment de juiste hoeveelheid van de juiste kwaliteit wordt geproduceerd;
4. tevens is er een EG-registratieplicht voor de inhoudsstoffen van hennep wanneer zij op de markt gebracht worden.

# 3. CANNABINOIDEN

## 3.1 Inleiding

Vooral tetrahydrocannabinol (THC) en Cannabidiol (CBD) kunnen vanwege de therapeutische werking interessant zijn voor de farmaceutische industrie. Echter, aangezien THC de (nadelige) psycho-actieve eigenschap heeft is in het Nederlandse hennepprogramma de veredeling ge-



*Figuur 3.1 Overzicht van de produktiekolom*

richt op THC-arme rassen. De concentratie aan THC is daarom laag. Deze rassen hebben daarentegen een hoge concentratie aan CBD. Daarom gaat de aandacht in dit hoofdstuk vooral uit naar de toepassingsmogelijkheden van CBD. In dit hoofdstuk wordt zowel de marktpotenties van CBD als zuivere component bezien, alsook de mogelijkheden om mengsels van componenten toe te passen. Zoals in hoofdstuk 2, paragraaf 2.3, is beschreven is de reguliere farmacie vooral geïnteresseerd in zuivere componenten en is derhalve de vragenlijst voor deze industrie toegepast op de zuivere CBD. Daarnaast is de interesse voor de mengsels bij fytofarmaceutische bedrijven gepeild.

Zoals uit voorgaande blijkt zijn er twee "produkten" van de hennepplant die onderwerp van marktonderzoek zijn: een mengsel van inhoudsstoffen en de zuivere component CBD. In figuur 3.1 is een overzicht van de produktiekolom en de verwerkingsstappen gegeven voor deze beide produkten, uitgaande van het hennepdeel waarin de component in grootste concentratie voorkomt, de hennep-top. Zoals uit de figuur blijkt vraagt het verkrijgen van de zuivere component een aantal extra stappen in vergelijking met het verkrijgen van een mengsel. In de figuur is de (willekeurige) toepassing als anti-braakmiddel gekozen.

In dit hoofdstuk wordt de produktiekolom stap voor stap gevolgd. In paragraaf twee wordt de potentiële opbrengst van CBD geïnventariseerd, gevolgd door de mogelijkheden van verwerking in paragraaf drie. De vierde paragraaf is een opstapje naar de feitelijke toepassingsmogelijkheden: ze beschrijft de aandacht en de ontwikkelingen in de chemie voor de component, van waaruit de richtingen voor toepassingen volgen alsook inzicht ontstaat in bedreigende chemische varianten. Tenslotte komen de feitelijke toepassingen aan de orde, met daarin de eerste opinies van de industrie. De conclusies worden in paragraaf zes getrokken.

### **3.2 Aanwezigheid in hennep**

In het Nederlandse hennepprogramma is een screening op THC gemaakt, waarbij tevens het gehalte aan CBD is bepaald. Daarbij blijkt een positieve relatie te bestaan tussen het vezelgehalte en het gehalte aan CBD; een hoog gehalte aan CBD is vooral aanwezig bij planten met een hoog vezelgehalte. De top - de bovenste dertig centimeter van de plant - bevat 2 tot 2,5% CBD gewichtsprocent in droge stof bladpoeder (of 0,04 tot 1,8% THC). Dit betekent een produktie van 5 tot 6¼ kg CBD per hectare. Daarbij is uitgegaan van een stengelopbrengst van tien ton droge stof, waarvan één ton droge stof aan top en blad en dus 0,25 ton droge stof bladpoeder. Overigens: het gehalte aan CBN is laag: tussen 0,01 en 0,07% (Meijer et al., 1992).

Zowel THC als CBD zitten in de haartjes van de plant. Deze komen verspreid voor over alle bovengrondse plantedelen met in de toppen de hoogste dichtheid. Zoals opgemerkt zijn in het Nederlandse henneppro-

gramma THC-arme rassen ontwikkeld waarbij een hoge concentratie aan Cannabidiol in de haartjes in de toppen voorkomt.

### 3.3 Oogst en verwerking

De oogst van de top zal, naar verwachting, weinig problemen geven. Immers nu valt de top op de grond, maar deze kan technisch gezien gemakkelijk worden opgevangen en verzameld. Ook de bewaring en opslag levert geen probleem: de top kan worden gedroogd (mondelijke mededeling Huisman, 1993).

Wat betreft de extractie: waar in het algemeen geldt dat de extractie van laagmoleculaire inhoudsstoffen een moeizaam en tijdrovend proces is, is dit niet voor de cannabinoïden van toepassing. Het gehalte van de componenten zit immers ruim boven de (kritieke) grens van 1%. Er is op verschillende plaatsen ook al ervaring met betrekking tot de extractie van de componenten; zo voeren tenminste twee bedrijven extracties uit: te weten Pembroek in Nieuw Loosdrecht en Diosynth in Oss. Ook zijn er diverse bedrijven die mengsels en preparaten extraheren. Daarnaast is er op wetenschappelijk (onderzoeks)niveau kennis en ervaring over de meest geschikte extraheermethoden.

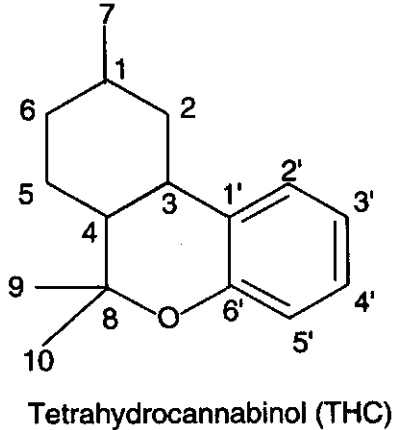
### 3.4 Chemie

Het belangrijkste interdisciplinaire onderzoeksresultaat van de chemie en de farmacologie is de opheldering van de structuuractiviteit relatie (SAR) van cannabinoïden. Deze relatie is tot stand gekomen door zeer intensief onderzoek dat zich uitstrekt over een aantal decennia. Een illustratie van deze intensiteit is het grote aantal publikaties dat direct of indirect heeft bijgedragen tot de SAR: ongeveer 2.500! Dit interdisciplinaire onderzoek heeft uiteindelijk geleid tot een aantal toepassingen van cannabinoïden. Een tweede belangrijke ontwikkeling is de synthese van (3S,4S)-cannabinoïden. De mogelijkheid om deze cannabinoïden via synthese te verkrijgen is een belangrijk argument om niet te kiezen voor het plante-extract. Overigens bestaat de indruk dat de industrie ook bezig is te bezien in hoeverre andere cannabinoïden langs synthetische weg zijn te produceren, maar de feitelijke informatie hierover is (uiteraard) beperkt.

#### *Structuuractiviteit relatie van cannabinoïden*

Het uitgebreide onderzoek naar de werking van cannabinoïden heeft inzichten opgeleverd die hebben geleid tot concrete structuuractiviteit relaties van cannabinoïden. In deze paragraaf zijn een aantal onderzoeksresultaten gekoppeld aan de moleculaire structuur van deze klasse van verbindingen. De belangrijkste structuur activiteit relaties van

de cannabinoïden zijn gebaseerd op CNS-(centraal zenuwstelsel)-farmacologische profielen bij laboratoriumdieren. De indices hebben betrekking op de nummers van de koolstofatomen, volgens figuur 3.2.



*Figuur 3.2 Nummering van de koolstofatomen in THC*  
Bron: Agurell, 1984.

De belangrijkste relaties zijn:

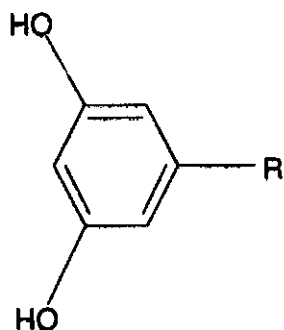
1. de vereisten voor activiteit zijn: een benzopyran structuur met een aromatische hydroxyl groep op de 2'-positie en een alkyl of een alkoxygroep op de 4'-positie;
2. de positie en de omgeving van de aromatische hydroxylgroep zijn van grote betekenis voor activiteit:
  - a. de OH op de C-2' positie is noodzakelijk bij de CNS-activiteit;
  - b. esterificatie van de fenolgroep behoudt terwijl etherificatie de activiteit elimineert. Vervanging van de OH-groep door de NH<sub>2</sub>-groep behoudt terwijl SH de activiteit elimineert;
  - c. methyl-substituenten op de C-2 positie in de alicyclische ring kunnen op beslissende wijze de CNS-activiteit beïnvloeden;
3. substitutie aan de aromatische ring van electronegatieve groepen, zoals een COOH- of acetylgroep, elimineert de activiteit, terwijl een alkyl- en OH-groep deze behouden;
4. een minimale lengte van de zijgroep aan de aromatische ring is een vereiste voor activiteit. Vertakking van de zijketen verhoogt het;
5. de gem-dimethyl groep in de pyran-ring geeft een optimale activiteit. Vervanging van de pyran zuurstof door stikstof en ringexpansie door een koolstofaatom behoudt de activiteit;
6. in de alicyclische ring is de positie van de dubbele binding van ondergeschikt belang op de activiteit. Bij  $\Delta^1$ -,  $\Delta^6$ - of  $\Delta^3$ -THC blijft de activiteit behouden. Een 3,4-trans verbinding verhoogt en een cis-

verbinding vermindert de activiteit. De natuurlijke THC zijn alleen in de 3R,4R serie actief. Een methylgroep op de C-1 positie verhoogt de activiteit maar metabolisme tot de 7-hydroxymethyl is geen eerste vereiste voor THC-activiteit;

7. de alicyclische ring kan worden gesubstitueerd door verschillende stikstof en zwavel bevattende ringstructuren zonder verlies van CNS-activiteit. Bij deze verbindingen wordt de optimum-activiteit bereikt wanneer het hetero-atoom zich bevindt in een phenethyloriëntatie, dat is ingezet op C-1 of C-5;
8. de vlakheid van de alicyclische ring is geen criterium voor activiteit;
9. in zowel carbocyclische als heterocyclische analogen leidt opening van de pyranring tot een vermindering in activiteit.

#### *Synthese van nieuwe (3S,4S)-7-Hydroxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-verbindingen*

Cannabinoïden met de (3S,4S) configuratie zijn bekend naast de (3R,4R) configuratie van de natuurlijke verbindingen. Een voorbeeld van deze verbinding is 1',2'-dimethylheptylhomologe van (3S,4S)-(+)- $\Delta^9$ -THC.



- 5-(1,2-dimethylheptyl)-resorcin
- 5-(1,2-dimethyloctyl)-resorcin
- 5-(1,2-dimethylhexyl)-resorcin
- 5-(1,1-dimethylheptyl)-resorcin
- 5-(1-ethyl-2-methylpropyl)-resorcin
- 5-methylnonylresorcin
- 5-(1-methylnonyl)-resorcin
- 5-(1-methyloctyl)-resorcin
- 5-(1,2,4-trimethylhexyl)-resorcin
- 5-(1-ethylheptyl)-resorcin

*Figuur 3.3 Resorcinolverbindingen*

Bron: Mechoulam, 1988.

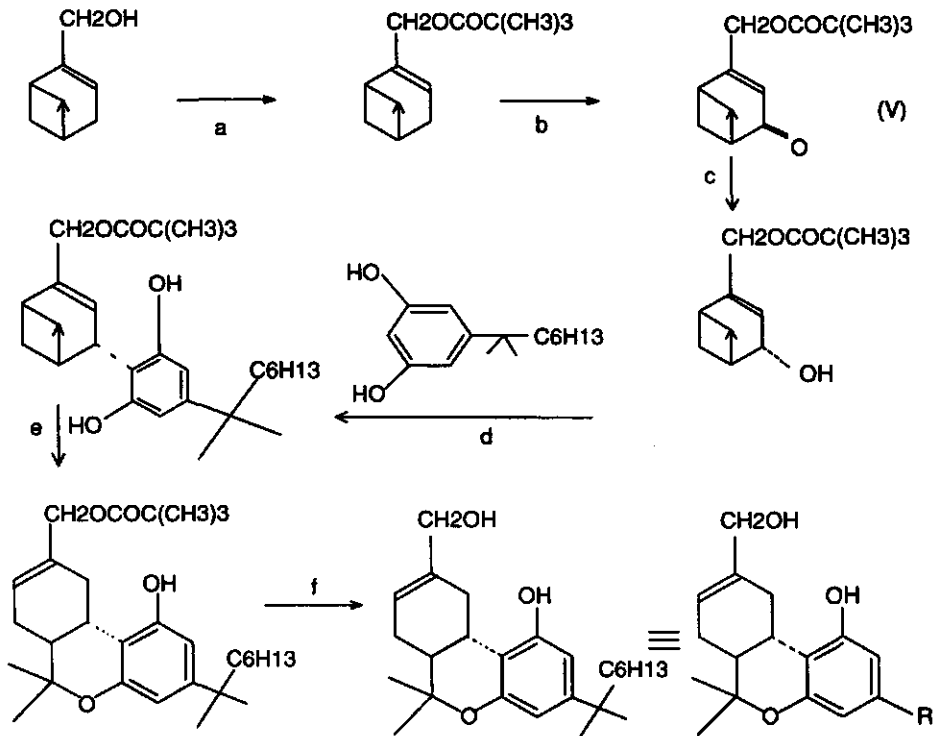
Het is een potentieel waardevol pijnopheffend medicijn maar heeft cannabinimimetische werking vanwege de aanwezigheid van de (3R,4R)-enantiomeer. Mechoulam ontwierp en voerde de synthese uit van uitsluitend de (3S,4S) verbinding (zie figuur 3.4). De gesynthetiseerde verbindingen hebben anti-emetische werking en zijn toegepast bij de behandeling van glaucoma.

Een belangrijke synthesestap voor de invoering van de alkylrest is de condensatie van het 4-hydroxymyrtenylpivaalaat en in figuur 3.3 getoonde resorcinolverbindingen. De verkregen cannabinoïdderivaten zijn farmacologisch getest. Voor een aantal derivaten bestaat reeds toepassingen.

### 3.5 Perspectieven op de markt

#### 3.5.1 Perspectieven in de fytofarmacie

Uit een eerste peiling bij de Nederlandse producenten van fytofarmaceutica blijkt interesse te zijn voor de hennepgrondstof. Op dit mo-



Figuur 3.4 Synthese van (3S,4S)-cannabinoïden  
Bron: Mechoulam, 1988.

ment worden bepaalde hennepassen al toegepast in de fytofarmacie, waarbij duidelijk met belangstelling wordt gekeken naar datgene dat de Nederlandse landbouw zou kunnen betekenen.

### 3.5.2 Perspectieven in de reguliere geneeskunde

Zoals is opgemerkt, is er al veel onderzoek gedaan naar THC. De reden hiervoor was de psycho-actieve eigenschap van de component. In het onderzoek stond THC veelal centraal, waarbij slechts zijdelings ook de mogelijkheden van CBD werden bezien. Daaruit is gebleken dat voor bepaalde toepassingen CBD dezelfde positieve eigenschappen heeft als THC (zie bijlage 2). Alleen heeft THC de psycho-actieve eigenschap, dat van het medicijn al snel een "drug" maakt, hetgeen een groot struikelblok vormt voor grootschalige toepassingen. Terwijl CBD wél de positieve eigenschappen heeft, heeft het niet de nadelige, psycho-actieve eigenschap. Dit is een gevolg van de specifieke molecuulstructuur van CBD. Bovendien heeft CBD een aantal meerdere werkingen ten opzichte van THC, bijvoorbeeld als anti-epilepsy en middel tegen reuma; vooral uit de vroeger Indiase geneeskunde zijn tal van toepassingen bekend. Daarmee zou CBD een aantrekkelijke inhoudsstof voor de farmacie kunnen zijn.

Dit beeld wordt bevestigd door de industrie; een aantal benaderde bedrijven doet onderzoek naar cannabinoïden. Echter deze bedrijven wijzen erop dat zij een andere benaderingswijze hebben waar het gaat om het gebruik van grondstoffen die de interesse in de (natuur)grondstof doet verminderen. Uit de peiling bij de industrie kwam het beeld naar voren dat er weinig interesse is in de hennepstoffen vanuit de landbouw vanwege een tweetal redenen.

De eerste reden is dat de natuurstof teveel bij- en nevenwerkingen heeft; de (neven-)effecten van de stof op de mens zouden zodanig divers en uiteenlopend zijn dat het moeilijk is een "algemeen", op de "massa" afgestemd geneesmiddel te vervaardigen. Echter deze conclusie lijkt vooralsnog voorbarig. Er is nog niet structureel naar de inhoudsstof gekeken, waar het specifieke molecuul CBD op al haar merites is beschouwd en het hele onderzoekstraject is doorlopen. Slechts dan is deze conclusie gerechtvaardigd. Onderkend wordt wél dat natuurstoffen in het algemeen meer bijwerkingen hebben dan een synthetische stof waar de industrie immers zelf aan kan "sleutelen", maar zonder specifiek op CBD toegespitst onderzoek is deze conclusie te algemeen (mondelijke mededeling Labadie, 1993).

De tweede reden voor enige terughoudendheid bij de industrie kan mogelijk liggen in het feit dat CBD al in verschillende publicaties is beschreven en de mogelijkheid om de stof te patenteren derhalve niet meer aanwezig is. Juist de mogelijkheid om te patenteren is interessant voor de industrie: hier zit een belangrijk deel van de winst voor het bedrijf. Slechts wanneer aan de (basis)natuurstof een groep wordt toegevoegd of anderszins aan wordt "gesleuteld" is er een mogelijkheid om een patent aan te vragen.



*Tabel 3.3 Prijzen van Cannabidiol in 1993, in gulden*

	Cannabidiol
10 mgram	29,30
25 mgram	55,90
100 mgram	149,40
1 gram	811,70

Bron: Sigma Chemie, 1993.

De (catalogus-)prijzen van Cannabidiol zijn in tabel 3.3 gegeven.

De hier gepresenteerde prijzen hebben betrekking op het huidige aanbod, de huidige beschikbaarheid van de betreffende stof; bij nieuwe technische ontwikkelingen die leiden tot een grotere beschikbaarheid verandert de prijs.

### 3.6 Conclusie

THC en CBD zijn de cannabinoïden die in de hoogste gehalte voorkomen in de hennepplant. Aangezien THC vanwege de psycho-actieve eigenschap in de Opiumwet voorkomt, zijn in het Nederlandse hennepprogramma juist THC-arme rassen ontwikkeld, waar tegelijkertijd een hoog gehalte aan CBD in voorkomt.

Vanuit de chemische hoek en de industrie is veel interesse in vooral THC geweest, hetgeen heeft geresulteerd in een structuuractiviteit-relatie en een synthese voor THC. Bovendien is THC op haar toepassingen onderzocht, waarbij slechts zijdelings ook CBD is betrokken. Uit deze onderzoeken blijkt dat CBD voor een aantal toepassingen dezelfde positieve eigenschappen heeft, zonder dat zij de (niet-gewenste) psycho-actieve werking heeft. Bovendien zijn er uit de vroege Indiase geneeskunde een aantal specifieke Cannabis-toepassingen bekend die toe te schrijven zijn aan CBD. Dit maakt CBD in potentie een interessante grondstof voor de farmacie.

De Nederlandse fytofarmacie alsook de reguliere farmacie toont dan ook interesse in de grondstof. De fytofarmacie maakt al gebruik van extracten van enkele hennepassen en in de reguliere farmacie wordt onderzoek op basis van de gegeven molecuulstructuren van CBD uitgevoerd. Echter de reguliere farmacie reageert terughoudend waar het gaat om het gebruik van (natuur)grondstoffen. Zij zouden (te)veel bij-effecten hebben terwijl er bovendien een groot verschil in dosis-effectrelatie bij verschillende mensen verwacht worden. Er kunnen twee kanttekeningen bij deze reactie van de industrie worden geplaatst. Allereerst is het bij de huidige stand van kennis over CBD nog niet mogelijk conclusies te trekken over effecten en bij-effecten. Alhoewel de conclusie voor (natuur)grondstoffen in het algemeen juist is, is een conclusie specifiek

voor het molecuul CBD nog niet gerechtvaardigd; daartoe ontbreekt het aan fundamenteel en farmacologisch onderzoek naar CBD.

Een tweede reden voor de terughoudende opstelling is dat de mogelijkheid tot patenteren ontbreekt; immers CBD is in tal van publikaties al beschreven. Juist het patenteren levert een bijdrage aan de winst voor deze bedrijven.

De eindconclusie is dan ook dat er sterke aanwijzingen zijn dat CBD farmaceutische toepassingsmogelijkheden heeft, maar dat er nog fundamenteel onderzoek naar het specifieke molecuul CBD moet worden verricht. De industrie ziet ook zelf mogelijkheden in de component. De animo bij de reguliere farmaceutische industrie om een natuurgrondstof te gebruiken is echter vooralsnog beperkt. Deze is wèl bij de fytofarmaceutische bedrijven aanwezig en ook farmacologische wetenschap ziet nadrukkelijk mogelijkheden voor toepassing.

## 4. ALKALOÏDEN

### 4.1 Inleiding

Alkaloïden kunnen na extractie uit de plantedelen waarin zij voorkomen, worden toegepast in onder andere de farmacie, als geur- en smaakstof en in de gewasbeschermingsmiddelen. De toepassingsmogelijkheden op deze markt worden in dit hoofdstuk gezien.

Analoog aan de opbouw in het derde hoofdstuk is de opbouw voor dit hoofdstuk. In de tweede paragraaf wordt gezien in welke mate, welke types van alkaloïden in hennep voorkomen. Deze paragraaf wordt opgevolgd door een beschrijving van de verwerkingsmethodes. Paragraaf 4.4 handelt over de toepassingsmogelijkheden en de aandacht vanuit de chemie gericht op deze toepassingen. Het hoofdstuk besluit met conclusies, in paragraaf 4.5.

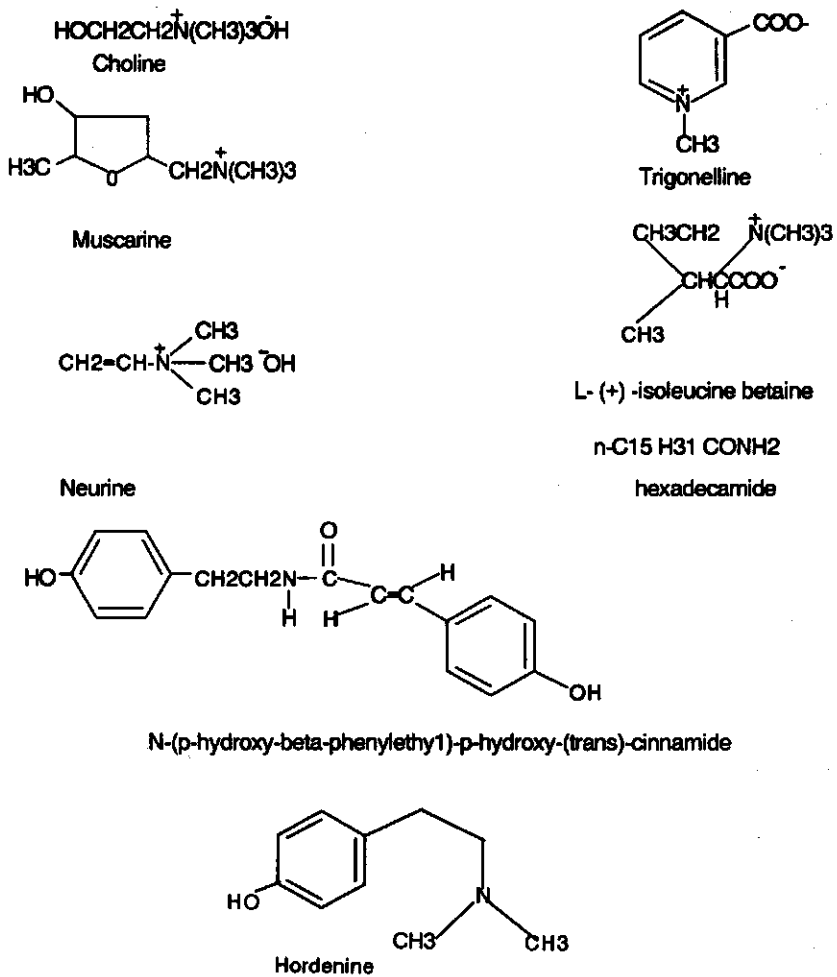
### 4.2 Aanwezigheid in hennep

Er is nagenoeg geen kennis binnen het Nederlandse hennepprogramma over de in hennep aanwezige alkaloïden. Ook waar het gaat om de aanwezige types en gehalten is geen kennis opgebouwd. De inventarisatie is daarom gebaseerd op literatuur, waarbij moet worden aangetekend dat verschillen in ras, groei-omstandigheden enzovoort ertoe kunnen leiden dat niet alle gegevens ook voor de Nederlandse hennep gelden.

De alkaloïden van de hennepplant zijn onder te verdelen in quarternaire basen, amides, amines en spermidine alkaloïden. Van deze alkaloïden zijn de laatstgenoemde het meest interessant: de hennepplant voegt namelijk iets specifiek toe aan deze groep van verbindingen die overigens ook door een aantal andere planten wordt gevormd.

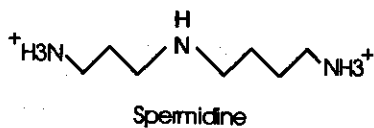
In het algemeen geldt dat het alkaloïdgehalte in plantextracten zeer laag is, zo ook bij hennep.

Onderstaande quarternaire basen, amides en amines zijn gekarakteriseerd.

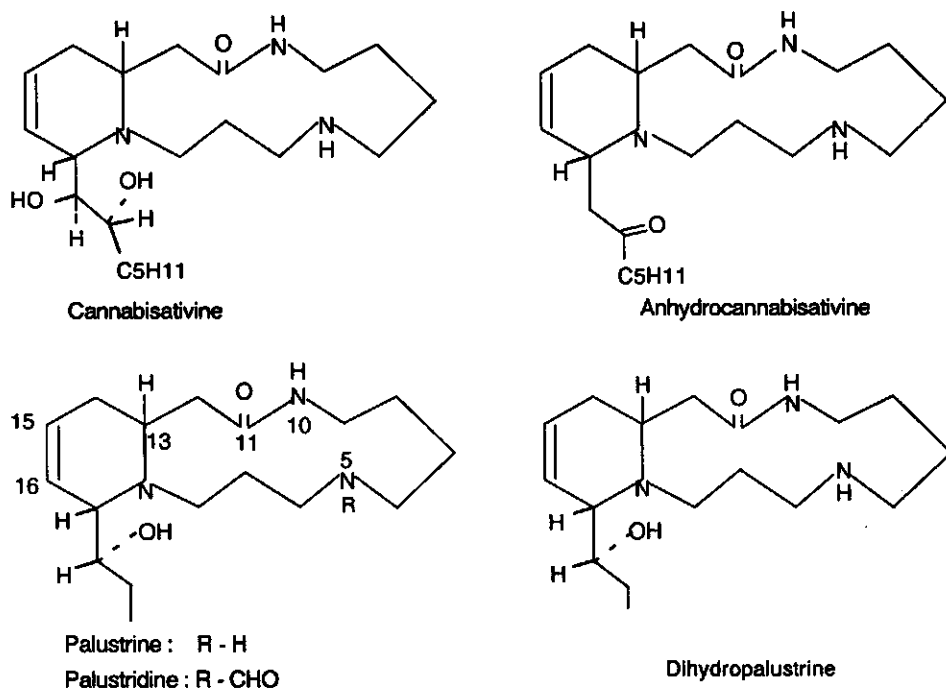


**Figuur 4.1** Structuren van quaternaire basen, amides en amines  
 Bron: Mechoulam, 1988.

Tot de spermidine alkaloiden behoren de alkaloiden met de volgende herkenbare groep:



In de volgende figuur zijn de geanalyseerde macrocyclische alkaloiden van *Cannabis sativa* L. gegeven:



Figuur 4.2 Macrocyclische alkaloiden van *Cannabis sativa* L.  
Bron: Mechoulam, 1988.

### 4.3 Oogst en verwerking

Alkaloiden komen als secundair metaboliet in de plantecellen van alle plantedelen voor. Het is niet bekend binnen het programma welke plantedelen de hoogste concentratie aan welke type van alkaloid bevatten en dus is er weinig informatie over de mogelijkheden van "oogst" van de alkaloiden.

De extractie van alkaloiden is gecompliceerd. Uit onderzoek aan andere planten blijkt dat de opzuivering van de gewenste alkaloid resulteert in een complexe isolatiemethode en een hoge kostprijs voor de verbindingen; alkaloiden komen in zeer lage concentraties in de plant voor. Overigens: dit is dan ook de aanleiding om de ontwikkeling van de bioceltechnologie vooral toe te passen voor de produktie van alkaloiden.

#### 4.4 Chemie en toepassingen

De alkaloiden in het algemeen krijgen op het chemisch-synthetische vlak de aandacht. De kennisonwikkeling binnen deze klasse van verbindingen vindt nog steeds plaats. De discussie omtrent de biologische functie van alkaloiden is nog steeds bijzonder levendig en interessant. Dit laatste vooral vanwege mogelijke relaties met de plantgebonden biologische weerstand.

Van de genoemde groepen alkaloiden in de hennepplant staan vooral de spermidine-alkaloiden in de belangstelling van de organisch synthetici. De overige vormen zeer waarschijnlijk vanwege de structurele eenvoud geen uitdaging voor hen. De getoonde interesse voor deze verbindingen betrof de karakterisering ervan en stamt uit de periode vanaf 1870 (!) tot aan de vijftiger jaren. Daarna wordt er geen aandacht meer besteed aan deze verbindingen.

Er is voorsnog een aantal redenen om weinig hoopvol te zijn over de toepassingen van alkaloiden uit hennep, naast de in paragraaf drie genoemde gecompliceerde extractie.

1. Zeer geringe activiteit van alkaloiden uit hennep:  
Mechoulam (1988) constateert in zijn overzicht over de farmacologische eigenschappen dat er slechts zeer geringe aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van zeer actieve alkaloiden. Een aantal testen aan alkaloid-mengsels bleken nauwelijks enige activiteit te hebben. Echter hierbij moet worden aangetekend dat de indruk bestaat dat er slechts een beperkt aantal testen zijn uitgevoerd en dat andere testen wellicht andere resultaten geven. Bovendien is de door Mechoulam gehanteerde benaderingswijze niet de meest geëigende om de mogelijke toepassingen van alkaloiden in de farmacie op te speuren; de zogenaamde activiteit geleide isolatie zou de meer geëigende benaderingswijze zijn (mondelijke mededeling Labadie, 1993).
2. De chemische synthese voor spermine- en spermidine afgeleide alkaloiden is bekend:  
de syntheses zijn via een aantal verschillende benaderingswijzen uitgevoerd. Het doel van de synthese was enerzijds het verkrijgen van modelverbindingen anderzijds stond de natuurstof zelf centraal. De drie benaderingswijzen zijn:
  1. de synthese van racemisch anhydrocannabisativine volgens Weinreb. Kenmerkend in deze synthese is een intramoleculaire imino Diels-Alder reactie;
  2. de synthese van racemisch cannabisativine volgens Natsume;
  3. de synthese van racemisch dihydropalustrine volgens Wasserman.

Deze gesynthetiseerde alkaloiden vormen een potentiële bedreiging voor de alkaloiden van de hennepplant.

Er zijn voorsnog geen toepassingen gevonden voor hennepalkaloiden in de "traditionele" toepassingsgebieden (de farmaceutica en de

gewasbeschermingsmiddelen 1), maar zoals uit voorgaande blijkt is er ook weinig tot geen onderzoek gedaan. De industrie kent de componenten niet en het is dus moeilijk voor hen om te beoordelen.

#### 4.5 Conclusie

De alkaloiden van de hennepplant zijn onder te verdelen in quarternaire basen, amides, amines en spermidine alkaloiden. Van deze alkaloiden zijn de laatstgenoemde het meest interessant: de hennepplant voegt namelijk iets specifiek toe aan deze groep van alkaloiden. In het algemeen geldt dat het alkaloidgehalte in plantextracten zeer laag is, zo ook bij hennep.

De totale groep van alkaloiden krijgt op het chemisch-synthetische vlak de aandacht. Bekende toepassingsgebieden zijn: geur- en smaakstoffen, gewasbeschermingsmiddelen en farmaceutica. Echter er is vooralsnog een aantal redenen om weinig hoopvol te zijn over de toepassingen van alkaloiden uit hennep:

1. uit een farmacologische test bleek dat 0,5% hennepalkaloidmengsel nauwelijks enige toxiciteit of andere activiteit bezit. Daarbij moet echter worden aangetekend dat andere testen en/of een andere benaderingswijze (de activiteit geleide isolatie) wellicht tot andere resultaten leiden;
2. er is al een synthese voor spermine- en spermidine afgeleide alkaloiden ontworpen en uitgevoerd, hetgeen potentiële concurrentie vanuit de chemische hoek betekent;
3. tenslotte: uit onderzoek aan andere planten blijkt dat opzuivering van een laag gehalte aan een gewenste alkaloid resulteert in een complexe isolatiemethode en een hoge kostprijs voor de geïsoleerde verbindingen.

Er zijn geen toepassingen gevonden voor de typische hennepalkaloiden, maar daarbij past de opmerking dat er niet of nauwelijks onderzoek gedaan is naar deze alkaloiden en de industrie derhalve deze componenten niet kent en moeilijk kan beoordelen.

---

1) De belangrijkste functie van alkaloiden is de bescherming tegen vraat door herbivoren en insecten: de alkaloiden hebben een functie in het defensiemechanisme (Van der Heyden et al., 1992).

## 5. TERPENEN

### 5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de toepassingsmogelijkheden voor terpenen gezien, zowel voor het mengsel als de afzonderlijke componenten. Aangezien terpenen vooral in de geur- en smaakstoffenindustrie worden gebruikt, zijn de drie grootste bedrijven in Nederland, met een eigen R&D benaderd voor een eerste peiling van de interesse.

Zoals ook in hoofdstuk 3 en 4, is het hoofdstuk opgebouwd analoog aan de productieketen: in paragraaf 5.2 wordt geïnventariseerd welke terpenen in welke concentratie in de hennepplant aanwezig zijn, gevolgd door paragraaf 5.3 met een beschrijving van de oogst- en verwerkingsmethoden. Paragraaf 5.4 handelt over het (fundamenteel) chemisch onderzoek dat naar de terpenen en meer specifiek de hennep-terpenen is gedaan waarna in paragraaf 5.5 de directe toepassingen op een rij worden gezet. Het geheel wordt afgesloten met conclusies in paragraaf 5.6.

### 5.2 Aanwezigheid in hennep

In tabel 5.1 is de terpeensamenstelling van hennep gegeven, volgens Nigam et al. (1965). Helaas is er geen inzicht in de terpeensamen-

Tabel 5.1 Terpeensamenstelling van hennep

	%		%
$\alpha$ -Pineen	1,3	$\alpha$ -Bergamoteen	5,0
Camphoen	0,1	Terpineen-4-ol	0,4
$\beta$ -Pineen	0,8	$\beta$ -Caryophyleen	45,7
Myrceen	1,3	$\beta$ -Farneseen	5,1
$\alpha$ -Terpineen	0,1	$\alpha$ -Terpineol	0,6
Limoneen	2,8	$\alpha$ -Humuleen	16,0
$\beta$ -Phellandreen	2,7	$\alpha$ -Selineen	8,6
$\Delta$ -Terpineen	1,3	Curcumeen	1,4
P-Cymeen	0,4	$\alpha,\beta$ -onverzadigd keton	0,2
Alcohol A	0,2	Alcohol B	1,6
Linalool oide	0,8	Caryophylleen oxide	1,7
Sabineenhydraat	0,4	Onbekend	

NB.: Het is op dit moment nog onduidelijk vanwaar het percentage is genomen (gehele plant of plantdeel).

Bron: Nigam et al., 1965.



stelling van de specifiek voor het Nederlandse henneproject relevante hennepassen. De samenstelling van hennep zoals hier gegeven wordt daarom als richtinggevend beschouwd. Deze tabel laat zien dat het gehalte aan caryophylleen het hoogst is, gevolgd door dat van  $\beta$ -humuleen. Deze terpenen komen overigens in vele planten voor. Verder is het van belang te wijzen op het feit, dat de referentie dateert uit 1965. Sindsdien heeft de spectroscopische analyse-technologie een enorme ontwikkeling doorgemaakt en kan aan de volledigheid van deze tabel worden getwijfeld.

### 5.3 Oogst en verwerking

Aangezien het niet bekend is welke gehalte aan terpenen in welke plantedelen zitten is er geen duidelijkheid over allereerst welke plantedelen zouden moeten worden geoogst en ten tweede hoe dat zou moeten plaatsvinden. Ook is het niet duidelijk in hoeverre het terpenengehalte voldoende hoog is (minimaal 1%) om zonder veel complicaties te kunnen worden geëxtraheerd. In Nederland zijn er overigens geen bedrijven die terpenen extraheren.

### 5.4 Chemie

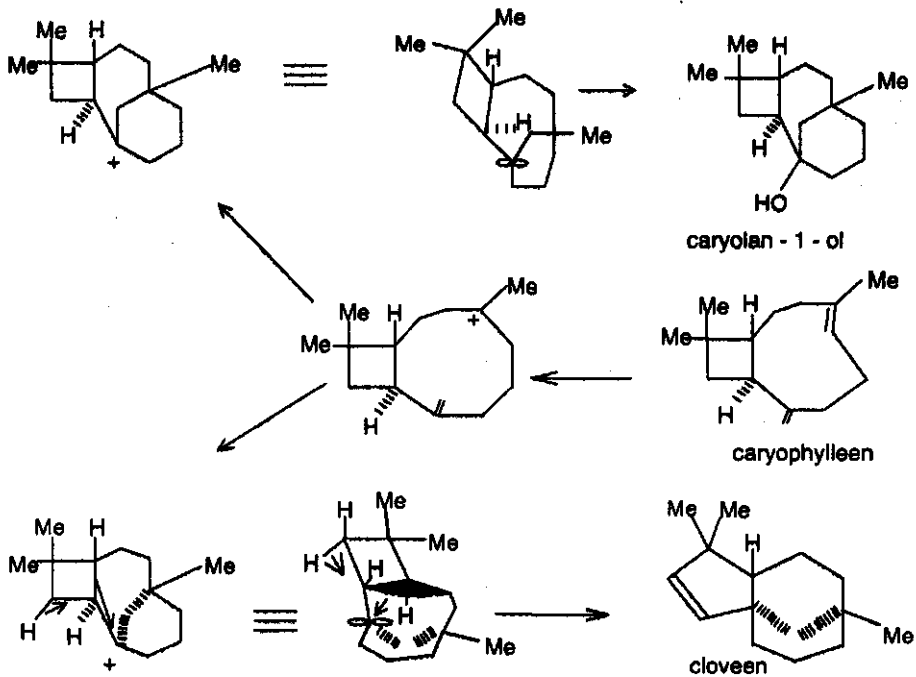
Het grote aantal overzichtsartikelen betreffende de terpenen en terpenoiden geeft aan, dat hiervoor veel interesse bestaat in de fundamentele wetenschap. Veel aandacht gaat uit naar fundamenteel chemisch-synthetisch onderzoek. Echter de belangrijkste terpenen in hennep,  $\beta$ -caryophylleen en  $\alpha$ -humuleen, krijgen in het fundamenteel chemisch-synthetisch onderzoek een zeer bescheiden plaats.

#### *$\beta$ -caryophylleen*

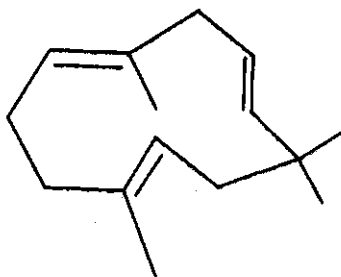
Fundamenteel onderzoek aan deze verbinding heeft inzichten opgeleverd in de cationische rearrangements tot caryolan-1-ol en cloveen (zie figuur 5.1).

#### *$\alpha$ -humuleen*

$\alpha$ -humuleen (zie figuur 5.2) is in meerdere plantensoorten aangetoond, zoals in kruidnagel en hop. Aan het voorkomen in het laatst genoemde gewas (hop = *humulus lupulus*) heeft het ook de naam te danken. Er is weinig literatuur is over  $\alpha$ -humuleen uit hennep en ook uit de literatuur over  $\alpha$ -humuleen wordt niet duidelijk welke rol  $\alpha$ -humuleen speelt.



**Figuur 5.1** Cationische rearrangements van  $\beta$ -caryophylleen  
Bron: Tedder, 1981.



**Figuur 5.2** Structuur van  $\alpha$ -humuleen  
Bron: Tedder, 1972.

## 5.5 Perspectieven op de markt

Terpenen in het algemeen worden toegepast in geur- en smaakstoffen. Daarnaast zijn er (nieuwe) toepassingen, specifiek voor d-limoneen, gevonden: d-limoneen als vervanger van CFK's in oplosmiddelen, d-limoneen in schoonmaakmiddelen en d-limoneen in vlooiendoeken. Echter van de genoemde terpenen in hennep zijn in de literatuur (nog) geen specifieke toepassingen gelokaliseerd. Ook de gesprekken met bedrijven in de geur- en smaakstoffen geven weinig aanleiding tot optimisme; zowel in het mengsel als in de componenten afzonderlijk zijn de bedrijven niet echt geïnteresseerd.

Het mengsel van hennep terpenen is weliswaar uniek, maar weinig waardevol. Het mengsel bevat immers componenten, die gemakkelijk beschikbaar zijn op de markt en derhalve - wanneer het mengsel interessant zou zijn - gemakkelijk te maken.

Er zou belangstelling voor de componenten afzonderlijk - met name  $\beta$ -caryophylleen en  $\alpha$ -humuleen - kunnen zijn wanneer deze tegen een concurrerende prijs op de markt zou komen. Ze moet daarbij concurreren met de "bulk"-terpenen, die vrijelijk, in voldoende hoeveelheden beschikbaar zijn. Voor een concurrerende positie voor terpenen uit hennep is dan een heel hoog gehalte aan terpenen nodig en de componenten zouden zeer zuiver in het mengsel aanwezig moeten zijn. Echter er is weinig aanleiding om dit te verwachten.

Wat betreft de concurrentie op het aspect "prijs": in tabel 5.2 zijn de prijzen voor enkele terpenen opgenomen. Daarbij is naar een groter aantal terpenen gekeken als in tabel 5.1 genoemd. Zoals in de inleiding ook geschreven: de techniek die gebruikt is door Nigam et al. is gedateerd en de huidige chromatografische analysemethoden geven een meer gedetailleerd en volledig beeld. Een tweede opmerking: zowel de catalogusprijzen van de belangrijkste producent van terpenen (Fluka) als de marktprijzen in de handel zijn in de tabel gegeven. Daaruit blijkt een verschil tussen beide te bestaan.

## 5.6 Conclusie

De belangrijkste terpenen van het terpenenmengsel zijn:  $\beta$ -caryophylleen (45,7%) en  $\alpha$ -humuleen (16,0%). Het is echter niet duidelijk waarop deze percentages betrekking hebben; het totale gehalte in de plant niet bekend.

Ook hier is voor de groep van terpenen in het algemeen op fundamenteel wetenschappelijk vlak veel interesse, maar krijgen de in hennep aanwezige terpenen een zeer bescheiden plaats. Hetzelfde geldt voor de toepassingen: terpenen worden in het algemeen in de geur- en smaakstoffen toegepast maar voor het genoemde terpenenmengsel in hennep is geen specifieke toepassing gelokaliseerd.

Tabel 5.2 Prijzen van zuivere terpenen, in gulden per eenheid of anders vermeld a) b), voor het jaar 1993/1994

Producenten	Fluka (1993)	Janssen (1991)	Spot-	Leverc. prijs	Kwaliteit
a-pineen d)					
(+)- " (98%)		253,00/500g.			
(-)- " (98%)		24,00/500ml.			
dl- " (97%)		53,50/250g.			
camphoen	38,50/kg.				
pineen:					
a-pineen			1,05\$/kg 0,43\$/lb	-	perfum. grade techn. grade
b-pineen			1,30\$/kg 0,55\$/lb	-	perfum. grade techn. grade
b-pineen d)					
(-)- "	39,00/l.				
myrceen (techn.)	-	48,00/500ml.			
a-terpineen	150,30/l.				
d-limoneen			0,75\$/lb	0,80\$/lb	
( )-limoneen (dipenteen)	18,30/l.				
phellandreen d)					
R(-)-a-puur (99%)	121,70/5ml.				
techn.(50%)	141,80/l.				
g-terpineen	155,30/l.				
p-cymeen (95%)	40,10/l.				
linalooloxide	-	-	16,35\$/lb	-	synth.
sabineenhydraat c)					
(+)-sabineen	152,00/ml.				
bergamoteen	-	-	-		
terpineen-4-ol d)					
(+)- "	120,80/5ml.				
caryophylleen d)					
b-caryophylleen (99%)	413,50/25ml.				
farneseen	-	-	-		
terpineol	-	-	1,25\$/lb 1,25\$/lb	-	techn. grade perfum. grade
a-terpineol d)					
(+)- "	194,80/25ml.				
(-)- "	194,80/25ml.				
mengsel anhydrous	86,00/l.				
humuleen d)					
a-humuleen (98%)	256,20/5ml.				
selineen	-	-	-		
curcumeen	-	-	-		
caryophylleen oxide (99%)	100,00/5gram				

a) Voor een prijsindicatie is uitgegaan van de belangrijkste producent van terpenen, Fluka; overigens: de prijsverschillen tussen de verschillende producenten zijn over het algemeen niet zo groot; b) Voor de spotprijzen en de prijzen opgegeven door de leveranciers zijn de waarden genomen uit de Chemical Marketing Reporter maart 1993; c) Niet als zodanig bekend; d) Stereo-isomeren verkrijgbaar waarvan de prijzen volgens de catalogus.

Prijzen van chiraalmengsel, mengsels die zijn opgenomen in tabel 5.2, zijn niet bekend.

NB lb is pond.

De eerste gesprekken met de industrie geven ook weinig aanleiding tot optimisme: noch in het mengsel noch in de componenten afzonderlijk zijn de bedrijven echt geïnteresseerd. Hiervoor zijn een aantal redenen:

1. het mengsel van hennep terpenen is weliswaar uniek, maar weinig waardevol. Het mengsel bevat immers componenten, die in ruime mate beschikbaar zijn op de markt en derhalve - wanneer het mengsel interessant zou zijn - gemakkelijk te formuleren;
  2. er zou belangstelling voor de componenten afzonderlijk - met name  $\beta$ -caryophylleen en  $\alpha$ -humuleen - kunnen zijn wanneer deze tegen een concurrerende prijs op de markt zou komen. Ze moet daarbij concurreren met de "bulk"-terpenen, die in relatief grote hoeveelheden beschikbaar zijn.
- Het beeld van toepassingsmogelijkheden is daarom somber.

## 6. ZAADOLIE

### 6.1 Inleiding

Hennepzaad kan worden uitgeperst tot olie en schroot. In figuur 6.1 is het overzicht van de produktiekolom voor hennepzaad gegeven. Daaruit blijkt dat de olie direct in de industrie kan worden afgezet danwel verder kan worden verwerkt in de oleochemische industrie. De olie kan daar een aantal grote oleochemische operaties ondergaan: (a) hydrolyse tot de vrije vetzuren en glycerol (de linkse route) en (b) omestering tot methylester (de rechtse route). Wat betreft de eerste, linkse route: het vetzuurmengsel levert na hydrogenering ongeveer 92% stearinezuur op. Het stearinezuur behoort tot de commodities in de oleochemie en kan opgenomen worden in de bestaande toepassingsstroom. De methylesters (uit de tweede, rechtse route) kunnen een gefractioneerde distillatie ondergaan tot de zuivere esters. De zuivere vetzuren stromen na hydrolyse van de esters door naar de talrijke toepassingen die bestaan van de drie onverzadigde vetzuurcommodities.

Het schroot, dat vrijkomt bij het persen van het zaad, kan in de veevoerindustrie worden afgezet, afhankelijk van energiegehalte, eiwitgehalte, mineralengehalte, verteerbaarheid, de aanwezigheid van giftige stoffen en de prijs.

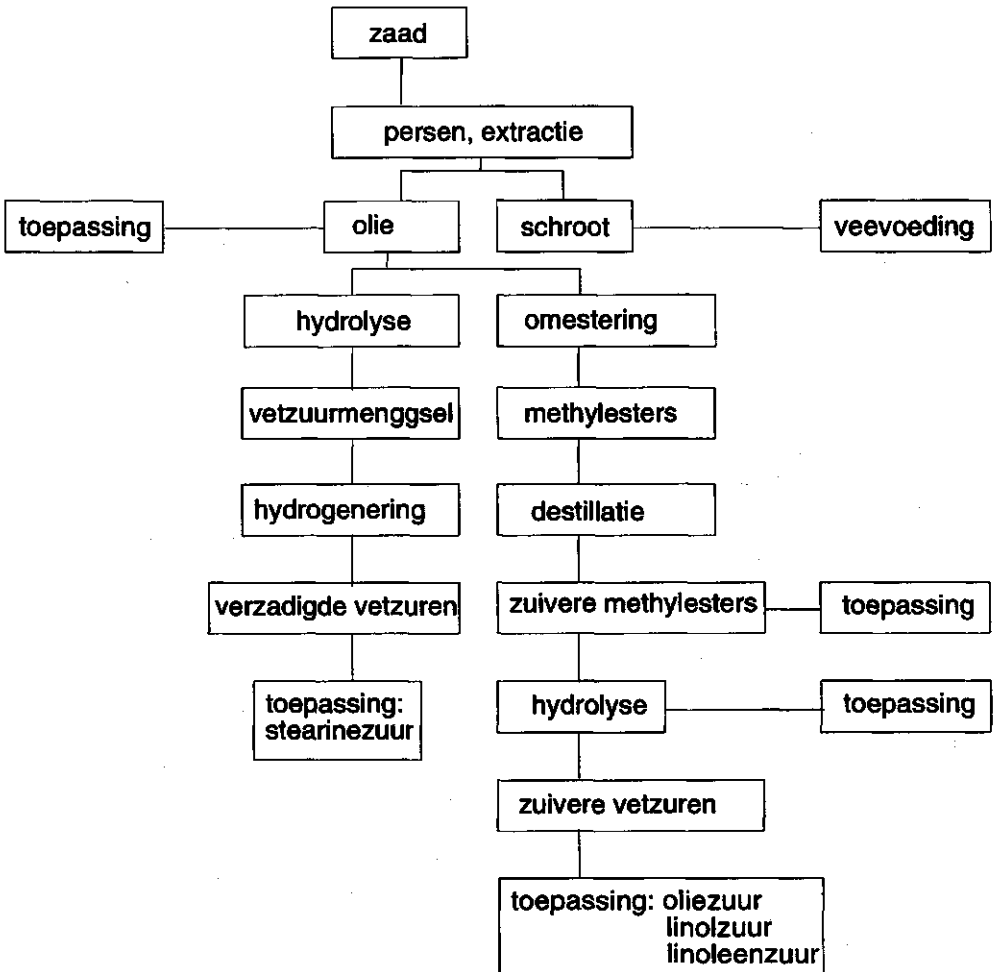
In dit hoofdstuk worden de toepassingsmogelijkheden van zowel het vetzuurmengsel als de belangrijkste zuivere vetzuren gezien. De eerste paragraaf geeft het overzicht van de in de hennep aanwezige vetzuren, gevolgd door een paragraaf over de oogst- en verwerkingstechnieken. Daarna een paragraaf dat de aandacht en belangstelling vanuit de (oleo)chemie beschrijft. In paragraaf vijf worden de wensen van de afnemers geïnventariseerd met tevens de mogelijkheden om aan deze wensen te voldoen.

Tenslotte worden in de zesde paragraaf de conclusies getrokken.

### 6.2 Aanwezigheid in hennep

De vetzuursamenstelling van hennep, hennepzaadolie, is gegeven in tabel 6.1. Daaruit blijkt dat de belangrijkste vetzuren zijn: linolzuur, linoleenzuur en oliezuur. Deze vetzuren zijn zeker niet specifiek; ze komen in veel andere zaadoliën ook voor en daar zelfs in hogere gehalten en/of de olieproduktie van die gewassen is hoger.

De fysieke opbrengst aan hennepzaad en olie blijkt gering; zeker wanneer de vergelijking met andere, nieuwe oliehoudende gewassen wordt gemaakt. (De fysieke opbrengst van nieuwe oliehoudende gewas-



*Figuur 6.1* Overzicht van de produktiekolom voor de produktie van olie- en vetzuurderivaten uit hennepzaad

sen moet minstens 1.500 kg olie per hectare zijn wil het gewas verder in onderzoek worden genomen.) De Franse produktie laat zien dat de zaadproduktie maximaal 800 kg per hectare is, afhankelijk van ras en oogsttijdsp. Bij een gemiddeld oliegehalte van 25 tot 35 gr per honderd gram zaad betekent dit een maximale opbrengst van 280 kg olie per hectare.

**Tabel 6.1 Vetzuursamenstelling van hennepzaadolie, in procent**

Palmitinezuur	(16:0)	6,3
Palmitoliezuur	(16:1)	0,2
Stearinezuur	(18:0)	2,2
Oliezuur	(18:1)	13,4
Linolzuur	(18:2)	58,0
Linoleenzuur	(18:3)	18,6
Arachinezuur	(20:0)	0,5
Eicoseenzuur	(20:1)	0,3
Eicosadienzuur	(20:2)	0,5
Behenzuur	(22:0)	0,2

Bron: Priorr et al., 1968.

### 6.3 Oogst en verwerking

De oogst van het zaad levert in technische zin weinig problemen. Het probleem is meer gelegen in de koppeling met de vezelproductie. Immers het oogsttijdstip van een gewas met een hoge vezelopbrengst ligt veel eerder dan dat van een gewas met een hoge zaadopbrengst.

Waar het gaat om de verwerking zijn weinig problemen te verwachten: deze loopt in hoofdlijnen langs dezelfde route als andere plantezaden.

### 6.4 Chemie

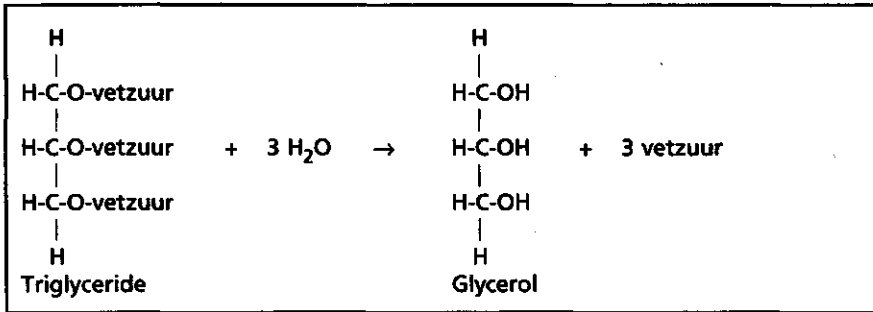
Hennepzaad bevat als belangrijkste component triacylglycerolen (ook triglyceriden genoemd) en behoort hiermee tot de groep van de verzeepbare oliën 1). Deze groep wordt gekenmerkt door een chemische reactie, hydrolyse genaamd. Tijdens het hydrolyseren splitst het triacylglycerol in een molecuul glycerol en drie carbonzuren doorgaans vetzuren genoemd (zie figuur 6.2).

De oleochemie, een onderafdeling van de chemie, bestudeert de perspectieven van de oliën, vetten en vetzuren. Het richt zich op de verandering (modificatie) van de vetzuren zoals deze in de triglyceriden door de natuur (plant en dier) wordt aangeleverd. Bekende oleochemische operaties zijn oxidatie, reductie, hydrogenering, amidering, ozonolyse, sulfatering, sulfonering, dimerisatie en epoxidatie. De modificatiereacties leiden tot verbeterde of nieuwe stoffeigenschappen.

---

1) Olie was oorspronkelijk een algemene begripsaanduiding voor een vloeistof die niet met water mengbaar is zonder dat men zelfs met andere eigenschappen rekening hield. Later bleek dat deze vloeistof afhankelijk van de oorsprong, sterke verschillen vertoonden en heeft men ze als volgt ingedeeld: de aardoliën, de etherische oliën en de verzeepbare oliën.





*Figuur 6.2 Hydrolyse van een triglyceride*  
Bron: Morisson en Boyd, 1973.

Naast de veelzijdigheid van de oleochemie is de flexibiliteit een karakteristieke eigenschap van deze wetenschap: de oleochemie heeft zich zover ontwikkeld dat ze elke gewenste vetzuursamenstelling kan maken uitgaande van de vetzuurcommodities. Bij een bewezen toepassing van het hennepstypische vetzuurmengsel, zal de oleochemie dus het mengsel uit de nu beschikbare grondstoffen al kunnen samenstellen.

De oleochemie is zodanig ontwikkeld dat ze op eenvoudige wijze het vetzuurmengsel van de drie belangrijkste vetzuren in de hennepzaadolie, zo die interessant is, kan imiteren. Derhalve is het weinig aannemelijk dat er voor het hennepstypische vetzuurmengsel marktpotenties zijn.

## 6.5 Perspectieven op de markt

Wat betreft de drie belangrijkste vetzuren in de hennepzaadolie: dit zijn in de oleochemische bedrijfstak de belangrijkste commodities. De hennepvetzuren volgen derhalve de huidige ontwikkelde toepassingsvelden van deze commodities en moeten concurreren met vetzuren die afkomstig zijn van bijprodukten (slachtafvallen en dergelijke) en van (relatief laaggeprijsde) plantaardige olie (soja-olie, katoenzaadolie, zonnebloemolie, saffloerolie en vetzuren van tallolie). Hiervan zijn soja-olie, katoenzaadolie en zonnebloemolie tevens de belangrijkste oliën op de markt van plantaardige oliën: zij nemen circa de helft van de totale wereldproductie voor hun rekening en de beschikbaarheid van tallolie is in sterke mate marktprijsbepalend.

De productie van hennepzaadolie zou interessant kunnen zijn wanneer er directe toepassingsmogelijkheden voor de olie zijn. Aangezien linolzuur het grootste aandeel heeft, wordt in deze studie vooral de mogelijkheden van hennepzaadolie in de verven- en coatingsindustrie bezien, waar olie met een hoog gehalte aan linolzuur wordt gevraagd. Op

dit moment worden plantaardige oliën al toegepast in de verven- en coatingsindustrie: voor de produktie van alkydharsen - het bindmiddel in de verf- en coatingsindustrie - werd in 1986 circa negentigduizend ton natuurlijke olie gebruikt en vijftigduizend ton vetzuren.

Een tweetal ontwikkelingen kan dit gebruik verder doen stijgen:

1. de huidige verven bestaan voor circa 40% uit bindmiddelen en 35 tot 40% uit (organische) oplosmiddelen. Aan het gebruik van deze oplosmiddelen zijn nadelige milieu-effecten verbonden: de emissie van vluchtige organische stoffen (VOS). In zowel Nederland als de EG en de Verenigde Staten is het overheidsstreven om deze emissie te reduceren en derhalve zoekt de verfindustrie naar mogelijkheden om aan deze doelstelling te voldoen. Nieuwe verven worden ontwikkeld: verven op waterbasis, verven met een ander bindmiddel - nieuwe harsen. Ook is er de optie van een hoger gehalte aan plantaardige oliën: naarmate er meer plantaardige olie in de verf zit, is er minder oplosmiddel nodig om de verf te laten drogen.

Echter de aandacht voor het milieu in de verfindustrie is breder dan alleen die voor de VOS-emissie. Juist aan de verfproduktie wordt veel onderzoek gedaan naar alle milieu-aspecten in alle stadia van de levenscyclus. In zowel de Verenigde Staten als de EG (Ecolabeling) als Nederland (Milieukeur) is één van de eerste produkten die in discussie of onderzoek zijn: verf. Derhalve is er de tendens om voor alle opties die bijdragen aan een verminderde VOS-emissie ook de andere milieu-effecten te bezien en een keuze te maken op basis van een integrale milieu-afweging;

2. de tweede ontwikkeling is die van de "natuurlijke" of "bio"-verven in Europa, gebaseerd op plantaardige oliën en harsen en natuurlijke pigmenten. Echter deze ontwikkeling heeft nog geen grote betekenis: in Duitsland hebben deze verven circa 3% van de markt en elders is het marktaandeel verwaarloosbaar (Bowtell, 1992).

De markt voor plantaardige oliën (en vetten) is een internationale markt waar vraag en aanbod wereldwijd bij elkaar komen. De prijs van olie wordt dus in sterke mate bepaald door het aanbod, afhankelijk van het areaal en de opbrengst per hectare van de verschillende gewassen, alsook door de koers van de belangrijkste valuta, de USD.

In tabel 6.2 tot en met 6.4 zijn de wereldmarktprijzen van de voor hennepzaad(olie) concurrerende zaad(oliën) gegeven. Daaruit blijkt dat de prijzen van de zaden tussen twee- en driehonderd USD per kton liggen. De prijzen van de olie vertonen een dalende tendens in de tijd gezien: van zes- tot zevenhonderd USD per kton in 1979/1980 tot drie- tot vijfhonderd USD per kton in 1991 met een tijdelijke opleving in 1983/1985. Deze prijzen stijgen in de volgorde: soja-olie, zonnebloemzaadolie en katoenzaadolie.

Uitgaande van een marktprijs van f 0,82 per kilogram olie (voor soja), ervan uitgaande dat deze prijs een indicatie is voor de te ontvangen prijs voor hennepolie, een opbrengst van 280 kg olie per hectare en rekening houdend met de kostprijsopbouw van olie waar 90% wordt be-

**Tabel 6.2** Wereldmarktprijs van oliezaden, in de periode 1979/1980 tot en met 1986/1987, in USD per 1.000 ton; Rotterdam f.o.b.

Jaar	Sojazaad	Zonnebloemzaad
1979/1980	278	291
1980/1981	310	332
1981/1982	253	298
1982/1983	260	269
1983/1984	301	360
1984/1985	223	286
1985/1986	211	214
1986/1987	209	205

Bron: Grant, 1987.

NB: f.o.b. betekent dat de kosten van inladen voor rekening van de verkoper zijn.

**Tabel 6.3** Wereldmarktprijs van olie, in de periode 1979/1980 tot en met 1986/1987, in USD per 1.000 ton; Rotterdam f.o.b.

Jaar	Soja-olie	Katoenzaadolie	Zonnebloemolie
1979/1980	613	680	634
1980/1981	545	666	666
1981/1982	463	582	557
1982/1983	463	611	501
1983/1984	722	844	765
1984/1985	625	763	652
1985/1986	377	513	406
1986/1987	324	491	354

Bron: Grant, 1987.

NB f.o.b. betekent dat de kosten van inladen voor rekening van de verkoper zijn.

**Tabel 6.4** Wereldmarktprijs van olie, in de periode 1982 tot en met 1991, in USD per 1.000 ton; Rotterdam c.i.f.

Oliesoort	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Soja-olie	447	527	723	572	342	335	464	432	447	454
Zonnebloemolie	526	559	768	602	336	361	476	482	490	474

Bron: FAO Yearbook, 1987 en 1991.

NB: c.i.f. betekent dat de kosten van zeevracht en verzekering gedurende de zeereis voor rekening van de verkoper zijn.

paald door de kosten van de grondstof, is de maximale geldelijke opbrengst uit de markt bijna f 200,- per hectare.

Naast de opbrengst uit de markt is er een EG-subsidie: wanneer zaad wordt geproduceerd is er naast de subsidie voor de vezelproductie een extra toelage van f 520,- per hectare 1).

Zoals eerder opgemerkt: wil een olie interessant zijn voor de industrie dan moet zij rijk zijn aan linolzuur, maar arm of vrij aan linoleenzuur en oliezuur. Linoleenzuur kan in verftoepassingen verkleuringen geven en is daarmee voor die toepassing ongewenst. Wanneer het gehalte aan linolzuur in het vetzuurmengsel hoger dan 80% zou zijn, zou het interessant kunnen zijn als grondstof voor coatings. Tabel 6.1 laat echter zien dat het linolzuurgehalte "slechts" 60% is. Bovendien bevat de olie nog bijna 19% van het ongewenste linoleenzuur en ruim 13% van het ongewenste oliezuur. Alhoewel er geen bepalingen van de vetzuursamenstelling van de tweehonderd in onderzoek zijnde hennepopulaties zijn uitgevoerd, is er weinig aanleiding om te veronderstellen dat er binnen de bestaande hennepopulaties grote variatie is ten aanzien van de vetzuursamenstelling en zeker niet in de orde van grootte van 10 tot 20%, zoals noodzakelijk ten aanzien van linolzuur. Hooguit ten aanzien van het oliegehalte is er variatie. Een hoger linolzuurgehalte is dus niet via selectie te verkrijgen; daartoe moet in het biosynthese-systeem worden ingegrepen. De synthese loopt van oliezuur via linolzuur naar linoleenzuur en blokkering van de biosynthese van linolzuur tot linoleenzuur leidt er dus toe dat het linolzuurgehalte stijgt ten koste van het gehalte aan linoleenzuur; precies wat de industrie vraagt. Een dergelijke exercitie is al eerder uitgevoerd bij zonnebloem. Deze ervaring leert dat het om een langdurig proces gaat waar fundamenteel onderzoek de hoofdrol speelt. Soortgelijke ervaringen zijn er bij de verlaging van het gehalte aan erucazuur in koolzaad waar ook via het ingrijpen in de biosynthese het doel werd bereikt. De conclusie is dan ook dat alleen na langdurig (fundamenteel) onderzoek mogelijk een hennep ras kan worden verkregen met een vetzuursamenstelling zoals de industrie vraagt (mondelinge mededeling De Meijer, 1993).

Bovendien moet rekening gehouden worden met het feit dat produktie van zaad impliceert dat de vezelproductie lager is. Ook hier dient de Franse produktie als voorbeeld: Bij een zaadproduktie van 800 kg per hectare is de vezelopbrengst "slechts" acht ton per hectare, terwijl deze tot elf ton kan oplopen wanneer de teelt niet op zaadproduktie wordt gericht.

- 
- 1) De EG-subsidieregeling voor hennep ziet er voor de oogst van 1992 als volgt uit. De teler van hennepvezel komt in aanmerking voor een toeslag van f 900,33 per hectare. Wanneer hij daarnaast ook zaad teelt komt daarbij: f 65,23 per honderd kilogram vermenigvuldigd met de gemiddelde kilogramopbrengst aan zaad in het betreffende land. Vervolgens: wanneer dit zaai zaad betreft is er nog een vergoeding van f 45,62 per honderd kilogram goedgekeurd zaai zaad.

## 6.6 Conclusie

De verfindustrie vraagt een olie met zeventig tot 80% aan linolzuur. Het gehalte aan linolzuur van hennep is "slechts" 60% en alleen via een langdurig proces van fundamenteel onderzoek te verhogen.

Wanneer het lukt om een olie te verkrijgen met het gehalte zoals de industrie dat wenst, moet rekening worden gehouden met slechts een beperkte opbrengst uit de markt: maximaal f 200,- per hectare waarbij de vezelopbrengst met bijna een kwart terugloopt. Wel is er een extra EG-subsidie: f 520,- per hectare.

Wanneer gekozen wordt voor het verder uitwerken van de afzetmogelijkheden voor verven en coatings is allereerst meer kennis over de vetzuursamenstelling van de in Nederland in onderzoek zijnde hennep-rassen noodzakelijk en zijn de volgende aanvullende, technische specificaties nodig: verzepingsgetal, zuurgetal, Joodgetal, kleur, kleur na verhitting, percentage niet-verzeepbaar, dichtheid, verontreinigingen, stollingspunt, refractie.

## 7. CONCLUSIES

1. Er is slechts een zeer beperkte hoeveelheid informatie beschikbaar in het henneproject waar het gaat om de laagmoleculaire inhoudsstoffen van de hennepplant. Er is nagenoeg niets bekend over de samenstelling, de gehalten van laagmoleculaire stoffen, de biologische activiteit en verwerkingsmogelijkheden. Dit betekent voor het kader van deze studie:
  - a. het totale beeld van de in de Nederlandse hennepassen aanwezige inhoudsstoffen en hun specifieke eigenschappen is onvolledig. De literatuur geeft op dit punt wel aanknopingspunten, maar de geraadpleegde bronnen hebben betrekking op verschillende rastyten, verschillende teeltomstandigheden en verschillende oogsttijdstippen. Bovendien is het beeld uit de literatuur onvolledig. Van een aantal klassen van inhoudsstoffen is een componentsamenstelling niet voorhanden, terwijl van anderen het gehalte niet bekend is;
  - b. dit betekent dat voor een aantal inhoudsstoffen slechts op hoofdlijnen over de mogelijkheden van toepassing van de betreffende stof kon worden nagevraagd bij de industrie. In het algemeen vraagt de industrie om specificaties aangezien dit type stoffen vooral op basis van "performance" worden aangekocht; gegevens als gehalte, samenstelling en dergelijke zijn essentieel voor de beoordeling van een economisch haalbaar verwerkingsproces;
  - c. in het licht van het voorgaande moeten de conclusies worden gelezen. Het is in dit stadium, bij de huidige stand van kennis binnen het project, niet goed mogelijk concrete toepassingen te geven. Daarvoor heeft de industrie meer informatie nodig. De conclusies hebben dan ook meer het karakter van een indeling van inhoudsstoffen in een aantal waarvoor nader onderzoek en kennisontwikkeling moet worden geëntameerd aan de ene kant en aan de andere kant groepen van inhoudsstoffen waar de perspectieven somber zijn.
2. Op basis van de beschikbare kennis omtrent de stoftypen en de bijdrage die de hennepplant levert aan hennepstypische componenten is aandacht besteed aan de cannabinoïden, de alkaloiden, de terpenen en de vetzuren.

Van de groepen van hennepinhoudsstoffen komen de cannabinoïden en de alkaloiden eerst in aanmerking voor onderzoek en kennisontwikkeling voordat toepassingsmogelijkheden concreet worden.

De perspectieven voor de terpenen zijn somber. Het mengsel is weliswaar uniek maar de afzonderlijke terpenen zijn in ruime mate beschikbaar op de markt. Wanneer de terpenen tegen concurrerende prijzen op de markt zouden kunnen komen zou afzet mogelijk zijn, maar dit is geen realistische veronderstelling. Ook voor de hennepzaadolie is er weinig optimisme. Evenals bij de terpenen: het mengsel is uniek maar de afzonderlijke componenten kunnen slechts afgezet worden wanneer ze kunnen concurreren met de laaggeprijsde commodities. Ook de mogelijkheid om de olie in de verfindustrie toe te passen is weinig realistisch. De industrie vraagt een olie met een aanmerkelijk hoger gehalte aan linolzuur dan de plant heeft. Alleen via een langdurig fundamenteel veredelingsonderzoek, waarbij in de biosynthese wordt ingegrepen, bestaat een kans dat een dergelijke olie kan worden geproduceerd. Bovendien gaat de olieproductie slecht samen met die van vezels: een hoge opbrengst van olie gaat gepaard met een lage opbrengst van vezel en andersom.

3. Voor de stofklasse van de alkaloiden bestaat in het algemeen interesse; ze wordt veel toegepast in geur- en smaakstoffen, geneesmiddelen en gewasbeschermingsmiddelen. Alhoewel er voor de specifieke hennepalkaloiden nog geen directe toepassingen zijn gevonden, er ook chemische (potentieel bedreigende) varianten worden ontwikkeld en er bovendien bij een aantal testen geen biologische activiteit is geconstateerd, is het te voorbarig perspectieven voor deze alkaloiden uit te sluiten. Immers de reeds gepubliceerde resultaten ten aanzien van hennepalkaloïd-activiteiten passen niet in de huidige farmacologische onderzoeksmethodiek, waar uitgegaan wordt van activiteit geleide isolatie en niet omgekeerd. Nieuwe methodieken leveren molecuul-specifieke resultaten op, die sterk kunnen verschillen van de in de bestaande literatuur toegepaste methoden. Voor de alkaloiden wordt dan ook nader onderzoek en kennisontwikkeling noodzakelijk en zinvol geacht.
4. Voor de cannabinoïden wordt eveneens nader onderzoek en kennisontwikkeling als noodzakelijk en zinvol gezien. Ook hier is er interesse. Er is veel onderzoek naar vooral één van de cannabinoïd-typen, THC, gedaan, waarbij zijdelings ook een ander cannabinoïd, CBD, is gezien. Daaruit is gebleken dat een aantal toepassingen van THC in de farmacie eveneens voor CBD geldt. Echter de toepasbaarheid van THC wordt aanmerkelijk beperkt door de (niet-gewenste) psycho-actieve eigenschap; een eigenschap die CBD ontbeert. Bovendien heeft CBD een aantal unieke (positieve) therapeutische werkingen, die THC niet heeft. Dit maakt CBD een potentieel interessante grondstof voor de farmaceutische industrie. Een reden voor de industrie om voorsnog terughoudendheid te betrachten is het feit dat CBD al in vele publikaties is beschreven en dat er derhalve geen sprake is van een te patenteren stof. Dit betekent dat er uit produktonderzoek en -ontwikkeling geen winst te behalen is. Dit

zou een belemmering kunnen zijn in de toepassing van natuurlijke grondstoffen uit de landbouw. Tevens wordt het bezwaar van (vele) bij-effecten genoemd; echter dit bezwaar is niet gebaseerd op specifiek op CBD toegespitst onderzoek.

- a. De conclusie is dan ook dat CBD vanwege haar onderkende eigenschappen in potentie een grondstof voor de farmacie kan zijn. Interesse bij de reguliere farmacie is in eerste instantie niet aanwezig, wèl is er belangstelling bij de fytofarmaceutische industrie en het wetenschappelijk onderzoek.
  - b. Tevens is het feit dat CBD in relatief hoge concentraties aanwezig is een sterk punt: niet alleen uit oogpunt van (geldelijke) opbrengst is dit aantrekkelijk, ook met het oog op de mogelijke verwerking is dit positief. Immers wanneer het gehalte hoger dan 1% is, is het goed mogelijk een economisch rendabel extractieproces toe te passen.
5. Tenslotte enkele opmerkingen over het traject ná de kennisontwikkeling, vooruitlopend op de feitelijke produktie, verwerking en afzet.
- a. De volumina in de markt van de specialty-fijnchemicaliën zijn in het algemeen klein, hetgeen een nauwe afstemming tussen vraag en aanbod extra noodzakelijk maakt.
  - b. De eisen van de afnemer zijn nauw omschreven en veranderen. Voortdurend moet - in dialoog - de leverancier voldoen aan die eisen, meedenken in de mogelijkheden tot veranderingen, enzovoort. Zoals al in de eerste conclusie(s) is geconstateerd is kennis over het produkt, de toepassingsmogelijkheden ervan enzovoort een voorwaarde. Bovendien moeten de eisen aan het eindprodukt in concrete aanbevelingen naar veredeling, teelt, opslag, oogst en verwerking worden vertaald. Daarbij moet de organisatiekolom zodanig zijn georganiseerd dat de gevraagde kwaliteit, kwantiteit en levertijd inderdaad geleverd wordt door de produktiekolom.
  - c. Tenslotte wordt gewezen op de EG-registratieplicht voor nieuw op de markt te brengen grondstoffen die in (specialty-fijn) chemische industrie wordt gebruikt. Deze registratie gaat samen met verplichte specifieke kennisontwikkeling rondom de chemische component. De industrie maakt momenteel alleen maar gebruik van bekende, geregistreerde grondstoffen. Hier ligt een aandachtspunt voor het landbouwkundigonderzoek bij de ontwikkeling van nieuwe grondstoffen.



## 8. AANBEVELINGEN

*Een drietal aanbevelingen kunnen worden geformuleerd*

1. Een analyse van hennepplantedelen van de voor Nederland meest relevante hennepassen van de volgende stoftypen: cannabinoïden, alkaloiden en flavanoïden. De analyse omvat de zuivering van de ruwe extracten, de concentratiebepaling en de karakterisering van de gescheiden componenten.
2. Uitgaande van de resultaten van de analyse, de karakterisering van de alkaloiden, moet nader worden gezien welke componenten in aanmerking komen voor (toegepast) vervolgonderzoek voor welke toepassingen.
3. Onderzoek naar de farmacologische eigenschappen van Cannabidiol (CBD):
  - a. toegespitst op één specifieke toepassing, namelijk een geneesmiddel tegen astma; met als "nevenproduct" algemene farmacologische eigenschappen van Cannabidiol;
  - b. met behulp van de nieuwste farmacologische onderzoeksmethodiek, zoals activiteit geleide isolatie;
  - c. uitgevoerd door een onafhankelijk wetenschappelijk instituut, gefinancierd door de overheid;
  - d. begeleid door een commissie met vertegenwoordigers van onder andere de overheid:
    - het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (landbouwbelang),
    - het Ministerie van Economische Zaken (innovatieve karakter, bedrijfsleven) en
    - het Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (volksgezondheid);en het bedrijfsleven:
    - een vooraanstaande onderneming uit de "reguliere" farmaceutische industrie en
    - een vooraanstaande onderneming uit de fytofarmacie.

# LITERATUUR

Aguirell, S. et al.

*"The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects"*  
academic press, inc., Orlando, Florida, 1984

Ahmad, M.B. et al.

*"Analysis of seven seed oils"*, JOTAI 1989

Boeren, E.G.

*"Constituents of Cannabis sativa L."*; proefschrift, 1978

Brecht, L.

*"Bijdragen tot de chemie van Cannabis sativa L."*; proefschrift, 1973

Brown, P.

*"A Carribean banana lesson for the pharmaceutical industry"*; Scrip Magazine, dec. 1992/jan 1993 pp. 3-4

Brown, P.

*"It pays to be highly focused"*; Scrip Magazine, april 1992, pp. 3-4

Cohen, S. en R.C. Stillman

*"Therapeutic Potential of Marihuana"*; proceedings of a conference on the therapeutic potential of marihuana held at the Asilomar Conference Center in Pacific Grove, California; November, 1975, plenum Medical Book Company, New York and London, 1976

Compton, D.R. en B.R. Martin

*"Pharmacological Evaluation of Water Soluble Cannabinoids and related Analogs"*; Life Sciences, Vol. 46, No. 22, pp. 1575-1585, 1990

FAO

*FAO Yearbook Production 1987; Volume 41*

FAO

*FAO Yearbook Production 1991; Volume 45*

Fischer, F.C.

*"Fytotherapie blijvend "under the counter"?"*, Pharmaceutisch Weekblad, 128(6), 1993, pp. 191-196

Formukong, E.A. et al.

*"Analgesic and Antiflammatory activity of constituents of cannabis sativa L. "; Inflammation, Vol. 12, No. 4, pp. 361-371, 1988*

Gilbert, R.

*"An investment analyst's view of R&D"; Scrip Magazine, februari 1992*

Grant, L.C. et al.

*US Global Competitiveness: oilseeds and oilseed products; United States International Trade Commission, 1987*

Haddad, W.

*"Testing times for the US generic industry"; Scrip Magazine, mei 1993 pp. 26-29*

Harvey, D.J.

*"Marihuana '84"; proceedings of the Oxford Symposium on Cannabis, IRL press, Oxford-Washington DC, 1985*

Hughes, S.

*"An unconventional approach to research"; Scrip Magazine, dec. 1992/jan 1993 pp. 32-33*

Koster, R.A.C. en H.H.W.J.M. Sengers

*Eerste rapportage marktonderzoek het Nationale Oliën Programma; nog niet gepubliceerd; Interne LEI-DLO-Nota, 1992*

Langbroek, W.

*"Medicinale en aromatische planten"; Pharmaceutisch Weekblad, jaargang 127 nr. 43, 1992, pp. 1144-1145*

Longman, R.

*"Alliances - the way forward"; Scrip Magazine, dec. 1992/jan 1993, pp. 19-22*

NN

*"Ranglisten der Pharma-Unternehmen"; Pharm. Ind. 55 nr. 2 (1993) pp. 28-29*

NN

*"Chemax Inc announces the development of two D-Limonen Cleaner formulations"; juli 1987, pp. 1*

NN

*"Detergent NewsFront: Quaker Chemical "Cleans" Up Environmentally"; Chemical Marketing Reporter, december 1991, pp. 25*

NN

*"Flea Stop Concentrated Shampoo - For Cats & Kittens"*; Alert, juli 1990

NN

*"Price Decreases As Brazilian Harvest Begins"*; Chemical Marketing Reporter, Juli 1990, pp. 21

NN

*"Recent CFC phaseout moves may not squeeze d-limonene"*; Chemical Marketing Reporter, maart 1989, pp. 22

NN

*"Record Citrus Harvest To Soften Oil Prices"*; Chemical Marketing Reporter, Oktober 1992, pp. 34

Macarthur, D.

*"Wholesaling in Europe - redefining the roles"*; Scrip Magazine, april 1992

Malingré, Th.M.

*"Plant, cel, molecuul en geneesmiddel"*; Pharmaceutisch Weekblad, pp. 829-837

Matsunaga, T. Eisei Kagaku, 36, 6, pp. 545-7, 1990 (Chemical Abstracts)

Mechoulam, R. en J. Feigenbaum

*"(3S,4S)-7-Hydroxy- $\Delta^6$ -tetrahydrocannabinol-Verbindungen, Verfahren zu ihren Herstellung und ihre Verwendung"*; patent DE 37 35 990 A1, 1988

Mechoulam, R.

*"Alkaloïds in Cannabis sativa L."*; The Alkaloïds, Vol 34, pp. 77-93, 1988

Meijer, E.P.M. de et al.

*"Characterisation of Cannabis accessions with regard to cannabinoid content in relation to other plant characters"*; Euphytica 62, 1992 pp. 187-200

Morrison R.T. en R.N. Boyd Organica Chemistry

third Edition, International Student Edition, 1973

Polastro, E. en N. Mellor

*"Primary production - asset or liability?"*; Scrip Magazine, sept. 1992 pp. 39-42

Reis-Arndt

*"Neue pharmazeutische Wirkstoffe 1961-1990"*; Pharm. Ind. 55 nr. 1 (1993) pp. 14-21

Sakakibara, I. Kokai Tokkyo Koko, JP 04 26,622 [92, 26,622] (Tsumura and Co.)

Scheffer, J.J.C.

"*De plant als bron van nieuwe geneesmiddelen*"; Pharmaceutisch Weekblad, 126(13) 1991, pp. 305

Scheffer, J.J.C.

"*75 Jaar Nederlandse Vereniging voor Geneeskruidentherapie*"; Pharmaceutisch Weekblad, 126 (12) 1991, pp. 293-295

Schutjens, M.D.B.

"*Fytotherapeutica: wetgeving en registratie*"; Pharmaceutisch Weekblad 128(6), 1993, pp. 185-190

Sigma Chemie

Biochemicaliën Organische Verbindingen voor Research en Diagnostica

Sikemeier, C.

"*Die Synthese von (-)- $\Delta^8$ - und (-)- $\Delta^9$ -6a, 10a-trans-Tetrahydrocannabinol, den beiden psychotrophen Inhaltsstoffen des Haschisch*"; proefschrift, 1968

Smith, M.

"*Pyrethroïden veroveren markt*"; Chemisch Magazine, No. 8, pp. 403-405, 1992

Tedder, J.M. et al.

"*Basic Organic Chemistry*"; part 4 Natural Products, John Wiley & Sons Ltd., 1972

Verpoorte, R. et al.

"*Plantecelbiotechnologie: nieuwe mogelijkheden voor de productie van fijnchemicaliën*"; Pharmaceutisch Weekblad 123, 1988 pp. 856-864

Verpoorte, R. et al.

"*Plant cell biotechnology for the production of alkaloids: present status and prospects*"; Journal of Natural Products 56(2), 1993 pp. 186-207

Vogelmann, A.F.

"*Cannabinoid composition in seedlings compared to adult plants of cannabis sativa*"; Journal of Natural products, vol. 51, no. 6, pp. 1075-1079, 1988

Vos, R.

"*Het dilemma van de fytotherapie: een betere wetenschap of een fatsoenlijker praktijk?*"; Pharmaceutisch Weekblad 128(6) 1993, pp. 197-205

Woerdenbag, H.J. en J.J.C. Scheffer  
"Congres *"Biology and chemistry of active natural substances"*"; Pharmaceutisch Weekblad, 126(11) 1991, pp. 265-268

Woerdenbag, H.J. en J.J.C. Scheffer  
"Congres *van de Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung"*"; Pharmaceutisch Weekblad, 127 (12) 1992, pp. 315-318

Woerdenbag, H.J. et al.  
"Plantaaardige geneesmiddelen *in medisch-farmaceutisch perspectief"*; Pharmaceutisch Weekblad, 128(6) 1993, pp. 164-177

Zuylen, A. van  
"Cannabis *maakt farmacochemie high"*"; Chemisch Weekblad, jaargang 89, no. 1, 1993

Zwaving, J.H.  
"Kwaliteitsaspecten *en controle van natuurlijke grondstoffen"*; Pharmaceutisch Weekblad, 123 1988, pp. 839-846

# INTERVIEWS/ENQUETES

## *Alkaloïden en Cannabinoïden*

Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Duitsland  
dhr. Elich; dhr. Veerhoff

Dyosinth, Oss  
dhr. Nijse; dhr. Sanders

Glaxo Group Research Limited, Greenford, UK  
dhr. Black; dhr. Price; dhr. Eaves

Rijksuniversiteit Utrecht, Farmacognosie, Faculteit Farmacologie, Utrecht  
dhr. R.P. Labadie

Solvay Duphar BV, Weesp  
dhr. C. Krusse

VSM Geneesmiddelen BV, Alkmaar  
dhr. van Dicke

## *Olie*

AKZO-resins BV, Bergen op Zoom  
dhr. Nelen

BASF Nederland BV, Arnhem  
dhr. de Vries

Bayer Nederland BV, Mijdrecht  
dhr. Vondrigalski

ICI Resins BV, Waalwijk  
dhr. Overbeek

Lichtenvelden (België)  
dhr. Frickel



Woerdenbag, H.J. en J.J.C. Scheffer  
"Congres *"Biology and chemistry of active natural substances"*"; Pharmaceutisch Weekblad, 126(11) 1991, pp. 265-268

Woerdenbag, H.J. en J.J.C. Scheffer  
"Congres van de *Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung*"; Pharmaceutisch Weekblad, 127 (12) 1992, pp. 315-318

Woerdenbag, H.J. et al.  
"Plant aardige geneesmiddelen in medisch-farmaceutisch perspectief"; Pharmaceutisch Weekblad, 128(6) 1993, pp. 164-177

Zuylen, A. van  
"Cannabis maakt farmacochemie high"; Chemisch Weekblad, jaargang 89, no. 1, 1993

Zwaving, J.H.  
"Kwaliteitsaspecten en controle van natuurlijke grondstoffen"; Pharmaceutisch Weekblad, 123 1988, pp. 839-846



# INTERVIEWS/ENQUETES

## *Alkaloïden en Cannabinoïden*

Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Duitsland  
dhr. Elich; dhr. Veerhoff

Dyosinth, Oss  
dhr. Nijse; dhr. Sanders

Glaxo Group Research Limited, Greenford, UK  
dhr. Black; dhr. Price; dhr. Eaves

Rijksuniversiteit Utrecht, Farmacognosie, Faculteit Farmacologie, Utrecht  
dhr. R.P. Labadie

Solvay Duphar BV, Weesp  
dhr. C. Krusse

VSM Geneesmiddelen BV, Alkmaar  
dhr. van Dicke

## *Olie*

AKZO-resins BV, Bergen op Zoom  
dhr. Nelen

BASF Nederland BV, Arnhem  
dhr. de Vries

Bayer Nederland BV, Mijdrecht  
dhr. Vondrigalski

ICI Resins BV, Waalwijk  
dhr. Overbeek

Lichtenvelden (België)  
dhr. Fricke

De Oliebron, Zwijndrecht  
dhr. van Kerchove

**Quaker Chemical Europe, Uithoorn  
dhr. Valkenburg**

**G.C. Rutteman & CO BV, Rotterdam  
dhr. Rutteman**

**Sandoz, Uden  
dhr. Mosselman**

**SERVO, Delden  
dhr. Jansen**

**L. Vliegthart Delft BV, Delft  
dhr. Van Voorden**

***Terpenen***

**PFW BV, Barneveld  
dhr. P. van der Schaft**

**Quest International BV, Maarsse  
dhr. C. Laane**

**International Flavors and Fragrances BV, Hilversum  
dhr. G. Kostermans; dhr. Christiaanse**

## BIJLAGEN

## Bijlage 1 Toelichting op EINECS (= European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances)

Alle stoffen die op de markt gebracht worden, moeten geregistreerd zijn. Uitgesloten van registratie zijn de grondstoffen van natuurlijke oorsprong, die voordat ze op de markt verschenen geen fysieke verwerkingsmethode hebben ondergaan. De componenten uit hennep ondergaan in het algemeen een zuiveringsstap nadat ze zijn vrijgemaakt uit de plantedelen, zodat deze natuurlijke grondstoffen volgens de EG-kennisgevingsrichtlijn (Richtlijn 79/831/EEG (zie bijlage 1)) ook dienen te worden geregistreerd.

Onder "stoffen" wordt door de WMS (Wet milieugevaarlijke stoffen) verstaan; chemische elementen en hun verbindingen, zoals die voorkomen in de natuur of door toedoen van de mens worden voortgebracht. Met "preparaten" worden bedoeld mengsels en oplossingen van stoffen.

De wet maakt onderscheid tussen *nieuwe* en *bestaande stoffen*. Onder bestaande stoffen worden verstaan de stoffen die op 18 september 1981 binnen de Europese Gemeenschap op de markt waren. Alle overige stoffen zijn nieuwe stoffen. Voor beiden geeft de WMS regels (zie foldermateriaal VROM "Milieugevaarlijke stoffen: De wet in hoofdlijnen" pag. 12).

Een volledige kennisgeving dient te worden gedaan voor alle nieuwe stoffen behalve waarvoor een uitzonderingsregeling van kracht is. Volledig van de handels- zowel als produktiekennisgeving *uitgezonderd* zijn: onder andere (een volledige lijst zie foldermateriaal VROM "Milieu....." pag. 10) laboratoriumstoffen, Stoffen vervaardigd of ingevoerd ter voorbereiding van een productie- of handelskennisgeving.

De uitzondering neemt niet weg dat er een beperkte meldingsplicht bestaat voor:

- stoffen die voor onderzoeks- en ontwikkelingsdoeleinden in de handel worden gebracht in hoeveelheden van meer dan 1 ton per jaar, mits die hoeveelheden niet groter zijn dan nodig voor deze doeleinden en mits deze stoffen uitsluitend worden geleverd aan een beperkt aantal geregistreerde industriële afnemers en niet als zodanig - of verwerkt in preparaten - ter beschikking van het grote publiek worden gesteld. De vrijstelling van de kennisgevingsplicht geldt voor een proefperiode van 1 jaar na aanmelding van deze stoffen. Na het verstrijken van die termijn moet normaal kennisgeving worden gedaan;
- stoffen die in hoeveelheden van minder dan 1 ton per jaar in de EG worden geproduceerd, ingevoerd of in de handel gebracht.

Aanvraag voor een beperkte melding kan worden gedaan met behulp van een samenvattingsformulier ten behoeve van de beperkte melding: FM 011910. De vrijstelling van de kennisgevingsplicht geldt voor een proefperiode van 1 jaar na aanmelding van deze stoffen. Na het verstrijken van die termijn moet normaal kennisgeving worden gedaan. Volgens de WMS art. 10, 11, 12 en 13 heeft pas kennis te worden gegeven 1 jaar nadat de hoeveelheidsgrens van 1 ton per jaar is overschreden.

Betreffende het verzenden van de stofmonsters naar buitenlandse R&D's moet nog vermeld worden, dat de beperkte melding niet communautair geharmoniseerd is en dat deze afzonderlijk moet worden gedaan in ieder lidstaat waar de stof op de markt moet worden gebracht, ontwikkeld of - in Nederland - vervaardigd (op de markt brengen betekent in dit verband het verstrekken aan derden bijvoorbeeld een R&D afdeling (v.d. Wielen; Bureau milieugevaarlijke stoffen)).

Het samenvattingsformulier (FM 011910) moet worden besteld op het volgende adres:

Staatsdrukkerij en Uitgeverijbedrijf (SDU)  
C. Plantijnstraat 2  
Postbus 20014  
2500 EA Den Haag  
Tel. 070-3789911  
Fax. 070-3476351

*Contactpersonen voor stoffen registratie in Nederland:*

- CIVO TNO te Zeist: coördinatie van de testmethoden voor registratie.  
Mevr. de Vrijer  
Tel.: 03404-44218
- RCC NOTOX te Den Bosch: contract laboratorium gespecialiseerd in kennisgeving nieuwe stoffen.  
Haacken  
Tel.: 073-419575

*Contactpersoon Bureau Milieugevaarlijke Stoffen:*

- Coördinator Bureau Milieugevaarlijke Stoffen:  
A.W. van der Wielen  
Directoraat-Generaal Milieubeheer  
Directie Stoffen en Risicobeheersing  
Afdeling Bestrijdingsmiddelen en Nieuwe Stoffen  
Postbus 450  
2260 MB Leidschendam  
Telefoon: (070) 3174896  
Fax: (070) 3174919

## Bijlage 2 Toepassingen van THC

In deze bijlage wordt per onderwerp eerst (cursief gedrukt) uitleg gegeven van de aandoening en vervolgens de betekenis van de THC bij de bestrijding ervan. Aangezien CBD dezelfde werking heeft als THC voor deze toepassingen zijn de uitspraken ook voor CBD geldig. Echter voor CBD is de concurrentie van de gesynthetiseerde THC-variant niet aan de orde, terwijl die wél voor THC een bedreiging vormt.

### *Glaucoma*

*Glaucoma is de benaming van de oogandoening die ook wel "groene staar" wordt genoemd. Het wordt veroorzaakt door verhoogde druk binnen het oog, soms zonder aantoonbare oorzaak. De aandoening kan ook het gevolg zijn van een reeds bestaande oogandoening, gezwellen, een ontsteking, bijvoorbeeld iridocyclitis, seclusio pupillae, circulatiestoornissen, enzovoort; de verschijnselen zijn hevige pijn, verminderde gezichtsscherpte tot blindheid toe, accommodatieverlamming, gezichtsveldbeperking; zo ook Elliot iridectomie, iridencleisis.*

Dierproefondervindelijk onderzoek heeft uitgewezen dat naast THC (reductie van 37%, intraveneus), andere cannabinoïden zoals cannabinol en THC metabolieten zoals  $8\alpha$ , en  $8\beta$ , 11-dihydroxy- $\Delta^9$ -THC reductie van de intra-oculaire druk te zien gaven. Het voordeel van deze verbindingen is dat zij geen mentale effecten veroorzaken zoals THC.

Een extract van niet-psycho-actieve componenten van de Cannabis in combinatie met timolol oogdruppels werd succesvol toegepast. Het effect van de twee agenten was additief en bleek te werken waar andere preparaten faalden. De mogelijkheden van cannabiscomponenten zijn in dit toepassingsgebied bijzonder hoopvol, maar een aantal synthetische THC-derivaten heeft dezelfde positieve werking zonder de (nadelige) psychomematische bij-effecten.

### *Nausea*

*Nausea is een algemene benaming voor de verschijnselen van misselijkheid en braakneiging. Een verbinding met anti-braakeigenschappen wordt anti-emeticum genoemd (emeticum = braakmiddel).*

THC heeft anti-emetische werking. Het blijkt superieur ten opzichte van prochloroperazine (nadeel: sedatief). THC homologen Nabilon, levonantradol en BRL 4664 hebben ook deze werking, maar deze verbindingen zijn niet beter dan THC. Andere anti-emetica in onderzoek (metoclopramide en domperidone) hebben als voordeel ten opzichte van THC dat zij minder sterk mentale effecten veroorzaken. Bovendien is ook hier de concurrentie van een aantal synthetische THC-derivaten.

## **Analgeticum**

*Analgeticum: pijnopheffend medicijn.*

De analgetische werking van THC is aangetoond in een klinische studie. Hierbij werd het effect van intramusculair levonantradol met placebo vergeleken bij postoperatieve pijn. Nadelig is dat geen dosis-effect werd vastgesteld en het aantal bij-effecten hoog was.

Onderzoek naar nieuwe effectieve analgetica heeft vruchten afgeworpen. Momenteel zijn er producten verkrijgbaar van het agonist-antagonist type en de verwachting is dat andere, met een betere selectieve werking op specifieke opiaatreceptoren spoedig volgen. Hierdoor zal de keuze op een THC-analoog als hét analgeticum steeds onwaarschijnlijker worden; echter onderzoek moet dit nog uitwijzen. En ook hier weer: een aantal synthetische THC-derivaten beschikt over analgetische werking zonder de storende psychomematische bij-effecten.

## **Anti-convulsant**

*Convulsie: stuip, toeval, bij epilepsia gepaard gaande met bewusteloosheid, bij chorea en hysterie zonder storing van het bewustzijn. Convulsies kunnen voorts optreden door hoge koorts, geboortetrauma, meningitis, encephalitis en bij allerlei stofwisselingsstoornissen, zoals hypoparathyriëmie, hypocalciëmie, anoxemie van de hersenen, hypoglycemie, hypovitaminose, fenyketonurie, vergiftigingen; zo ook insultus en spasmus.*

De meest geschikte cannabinoïd voor de toepassing als anti-convulsant vanwege de geringe psycho-activiteit is cannabidiol. Clinisch onderzoek moet de effectiviteit van deze verbinding aantonen. Echter in de praktijk wordt THC gebruikt.

Een tweetal toepassingen, te weten antispasmodicum en een middel tegen astma bronchiale, behoeft nog nader onderzoek.

## **Antispasmodicum**

*Antispasmodicum: krampstillend middel*

De huidige spierverslappers zoals diazepam, cyclobenzaprine, baclofen en dantroleen hebben belangrijke tekortkomingen. THC scoorde hier: een orale dosis van 10 mg THC reduceerde spasticiteit in een klinisch experiment. Verder onderzoek moet de geschiktheid van THC nog aantonen.

## **Astma bronchiale**

*Astma bronchiale: aanvalsgewijs optredende hevige ademnood ten gevolge van kramp van de bronchiale spieren en zwelling van het slijmvlies; de oorzaken zijn verschillend doch altijd is een zekere aanleg (predispositie) aanwezig:*

1. *allergisch door aanwezigheid van allergenen in de inademingslucht (vergeleijk met atopie);*
2. *niet-specifieke prikkeling van de slijmvliezen door stof, damp, rook, mist;*
3. *chronische infectie van de luchtwegen, voornamelijk rhinitis, tracheïtis, bronchitis en bronchiolitis (astmatische bronchitis);*

4. *psychogene en sociale omstandigheden, ook genoemd de psychosomatische vorm; volgens sommigen is deze altijd in het geding en vormt zij de hierboven genoemde aanleg; psychoneurotische spanningstoestanden leiden dan bij "nerveus" astma reflectorisch tot de aanval.*

Experimentele testen met THC hebben uitgewezen dat THC een daling veroorzaakt van 38% in luchtwegresistentie en een toename van 44% in luchtweggeleiding. De ventilerende werking is vergelijkbaar met salbutamol na een uur van toediening. Salbutamol geeft direct na toediening een verbeterende werking. Relaties tussen de psycho-activiteit van THC en de concentratie en toedieningswijze zijn nog niet bekend.

Het feit dat THC een toename geeft in de luchtweggeleiding via een ander mechanisme dan die van de gebruikelijke  $\beta$ -adrenergetische 1) stimulans maakt verder onderzoek noodzakelijk.

Tenslotte een drietal toepassingen voor THC waar weinig van verwacht mag worden.

#### *Insomnia*

*Insomnia: slapeloosheid, komt vaak voor bij zenuwlijders, bij storingen in de bloedsomloop, door overmatig gebruik van koffie of thee, bij sommige infectieziekten, enzovoort, synoniem agrypnia, pervigilium, vigilia, in tegenstelling tot somnolentie.*

De werking van THC als slaapmiddel is niet anders dan van de bestaande hypnotica. De bij-effecten ervan voor het slapen en het kater-effect daarna maken het middel minder geschikt dan de huidige benzodiazepinen zoals flurazepam. Vanwege de steeds voortschrijdende ontwikkeling op het gebied van de hypnotica, wordt het steeds onwaarschijnlijker dat THC een plaats zal krijgen in de behandeling van insomnia.

#### *Hypertensie*

*Hypertensie: verhoogde slagaderlijke bloeddruk, gaat gepaard met hoofdpijn, slapeloosheid, duizeligheid, visusklachten, congesties; complicaties bij langdurig bestaande hypertensie kunnen zijn: decompensatio cordis, uremie, apoplexie, netvliesbloedingen.*

*Orthostatische hypotensie: verlaging van de systolische bloeddruk bij verticale positie van het lichaam dadelijk na horizontale houding, gepaard gaande met gevoel van duizeligheid en tachycardie, veroorzaakt door verminderde veneuze terugvloed naar het hart (bijvoorbeeld bij varicosis), te klein intra- of extracellulair volume (bloeding, dehydratie, bijnierinsuff.) of door gestoorde vasoregulatie.*

---

1) Adrenergisch heeft betrekking op zenuwvezels die bij prikkeling stoffen produceren een effect hebben dat vergelijkbaar is met dat van adrenaline: vernauwt de bloedvaten, verslapt de gladde musculatuur.



Het gebruik van THC veroorzaakt in een aantal gevallen orthostatische hypotensie. Echter de verwachting dat een anti-hypertensia gebaseerd op orthostatische hypotensie van belang zal worden, is gering. Verder is het bijna zeker dat het mentale effect van elke THC homoloog niet kan worden geëlimineerd zonder dat ook vele farmacologische activiteiten verdwijnen. De toepassing lijkt daarom nauwelijks de moeite waard door te zetten.

#### *Anti-inflammaticum*

*Inflammatie: ontsteking; plaatselijke verschijnselen die optreden ten gevolge van het lichaam binnendringen van fysische, chemische of (vooral) toxinevormende microbiologische schadelijkheden (microorganismen, virussen, enzovoort), hoofdzakelijk bestaande uit vaatverwijding, oedeem- en exsudaatvorming, infiltratie van leukocieten, alsmede chemische veranderingen, ongunstig voor het binnengedrongen agens; vergelijk immunoreactie; als eenvoudig waarneembare verschijnselen van inflammatie gelden: calor, dolor, rubor en tumor, dit zijn warmte, pijn, roodheid en zwelling.*

Uit onderzoek is gebleken dat de olivetol kern te zamen met een vrije C-5 hydroxy-groep structurele vereisten zijn voor perifere effecten waarbij zowel cyclooxygenase als lipoxygenase inhibitie plaatsvindt. Verbindingen die aan deze vereisten voldoen bezitten anti-inflammatoire en analgetische activiteiten zonder centrale hallucinogetische effecten.  $\Delta^1$ -THC en CBN die gecycliseerde derivaten zijn echter zonder C-5 hydroxy en hebben een gering of geen perifere effect.