

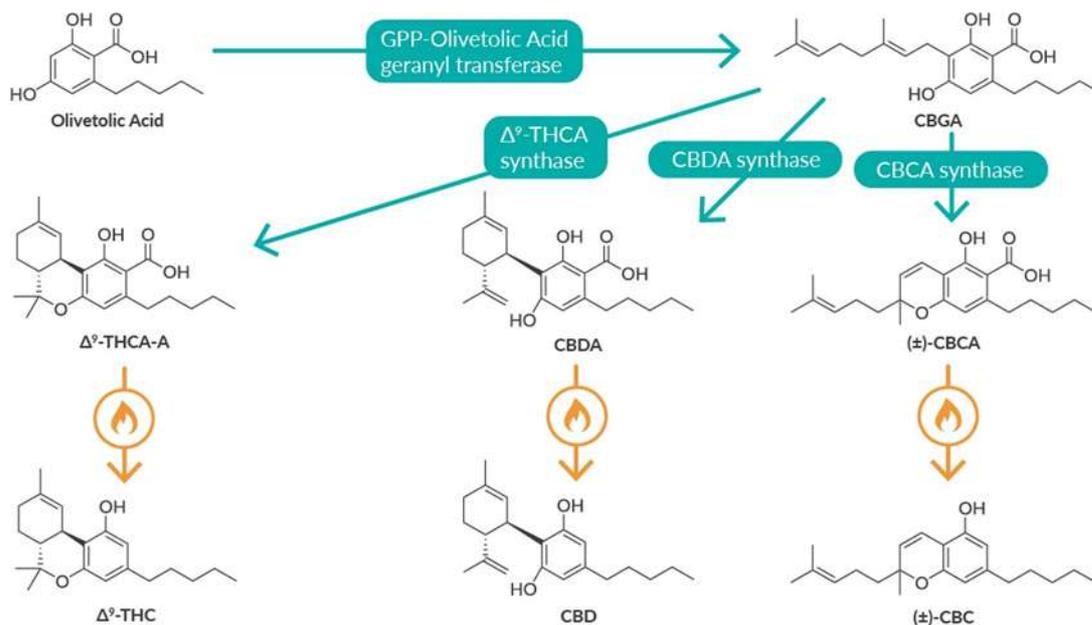


Cannabidiol (CBD) para uso farmacéutico

El cannabidiol (CBD) es un compuesto terpenofenólico derivado de la descarboxilación del ácido cannabidiólico (CBDA), un cannabinoide contenido en las inflorescencias de la planta de Cannabis. En los últimos años, el CBD ha despertado un considerable interés gracias a sus numerosos efectos terapéuticos tanto en el ámbito médico como en el cosmético, sin provocar los efectos psicotrópicos propios del THC (tetrahidrocannabinol), que es el principal cannabinoide presente en la planta.

El CBD (ácido) puede obtenerse mediante extracción de la planta (puro o como fitocomplejo) o producirse sintéticamente. El CBD de origen vegetal está formado por el estereoisómero (-)CBD, mientras que el obtenido por síntesis suele encontrarse en una mezcla racémica. En la naturaleza, el cannabidiol se origina tras la descarboxilación del ácido cannabidiólico (CBDA), que a su vez se deriva del ácido cannabigerólico (CBGA), un precursor común tanto del CBDA como del ácido tetrahidrocannabinoico (THCA) [Fig.1].

La planta de Cannabis es capaz de producir ambos derivados y con el tiempo los productores han seleccionado variedades capaces de favorecer la síntesis de THCA o CBDA o ambos.



FARMACODINÁMICA

El CBD es, junto con el Cannabigerol (CBG), el principal cannabinoide no psicotrópico presente en el Cannabis, y es el segundo cannabinoide más estudiado después del THC. Los estudios científicos han demostrado que el CBD tiene **propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antiepilépticas, antidistónicas, moduladoras del sueño y ansiolíticas no psicotrópicas**. Además, el CBD se estudia constantemente como fármaco para la terapia antitumoral: tanto in vitro como in vivo fue capaz de producir una importante actividad antiproliferativa en las células de glioma; este efecto parece estar relacionado con la inducción de apoptosis y sugiere una posible aplicación del CBD como agente antineoplásico.

El sistema endocannabinoide del cuerpo humano tiene dos receptores principales: CB1 y CB2. A diferencia del THC, el CBD muestra una afinidad muy baja por estos receptores, por lo que gran parte de la investigación farmacológica con CBD se ha dirigido a encontrar y caracterizar modos de acción independientes de los receptores CB1 y CB2. A pesar de tener una menor afinidad con los receptores cannabinoideos, el CBD ha mostrado importantes interacciones con:

- Receptores de serotonina: en concentraciones elevadas activa directamente el receptor de serotonina 5-HT_{1A}, confiriendo así un efecto ansiolítico. Los estudios preclínicos indican que el CBDA (cannabidiol no descarboxilado) es un potente antiemético, más eficaz que el CBD o el THC y además posee propiedades ansiolíticas.
- Receptores vanilloides, en particular con el receptor TRPV1 que media en la percepción del dolor, la inflamación y la temperatura corporal.
- GPR55, también llamado "receptor huérfano", que se expresa ampliamente en el cerebro, especialmente en el cerebelo y participa en la modulación de la presión arterial y la densidad ósea. GPR55, cuando se activa, es capaz de promover la proliferación de células tumorales; El CBD puede disminuir este proceso al bloquear la señalización GPR55.
- PPAR, receptores nucleares cuya activación (en particular la de PPAR-gamma) tiene un efecto antiproliferativo, además de la capacidad de inducir la regresión tumoral en líneas

celulares de cáncer de pulmón humano. La activación de PPAR-gamma degrada la placa de β -amiloide, una molécula clave vinculada al desarrollo de la enfermedad de **Alzheimer**. Ésta es una de las razones por las que el cannabidiol, un agonista de PPAR-gamma, podría ser un remedio válido para los pacientes de Alzheimer. Los receptores PPAR también regulan genes implicados en la homeostasis energética, la absorción de lípidos, la sensibilidad a la insulina y otras funciones metabólicas. Como resultado, los diabéticos pueden beneficiarse de un régimen de tratamiento rico en CBD.

Además, según un equipo de científicos de la Universidad de Stony Brook, el CBD actúa como inhibidor de la recaptación de anandamida y como inhibidor de su degradación, elevando así los niveles de endocannabinoides en las sinapsis cerebrales. Esta explicación científica sería la base del mecanismo por el cual el CBD confiere efectos neuroprotectores frente a las convulsiones.

Los efectos antiinflamatorios y ansiolíticos del CBD se deben en parte a su acción sobre la inhibición de la recaptación de adenosina. Al retrasar la recaptación de este neurotransmisor, el CBD aumenta los niveles de adenosina en el cerebro, regulando la actividad de su receptor. De hecho, los receptores de adenosina A1A y A2A desempeñan funciones importantes en la función cardiovascular, regulando el consumo de oxígeno del miocardio y el flujo sanguíneo coronario. Estos receptores tienen amplios efectos antiinflamatorios en todo el cuerpo.

El CBD también funciona como modulador alostérico del receptor, lo que significa que puede mejorar o inhibir la transmisión de señales cambiando la forma del propio receptor. Los científicos australianos informan que el CBD actúa como un "modulador alostérico positivo" del receptor GABA-A. En otras palabras, el CBD interactúa con el receptor GABA-A de una manera que aumenta la afinidad de unión del receptor por su agonista endógeno primario, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central de los mamíferos. El CBD reduce la ansiedad al cambiar la forma del receptor GABA-A de una manera que amplifica el efecto calmante natural del GABA. Los investigadores canadienses creen que el CBD es un "modulador alostérico negativo" del receptor cannabinoide CB1, que se concentra en el cerebro y el sistema nervioso central. Si bien el cannabidiol no se une directamente al receptor CB1 como lo hace el THC, el CBD interactúa alostéricamente con el CB1 y cambia la forma del receptor de una manera que debilita la capacidad del CB1 para unirse al THC. Como modulador alostérico negativo del receptor CB1, el CBD reduce el límite de psicoactividad del THC, por lo que las personas no sienten el efecto psicotrópico cuando consumen cannabis rico en CBD en comparación con cuando consumen drogas con predominio de THC. Un producto con una titulación de CBD más alta que una titulación de THC puede transmitir beneficios terapéuticos sin tener un efecto eufórico o disfórico.

FARMACOCINETICA

En ensayos clínicos y estudios de investigación, el CBD generalmente se administra por vía oral en una cápsula o solución oleosa, por vía sublingual o intranasal. La mayoría de las dosis utilizadas están en el rango de 100 a 800 mg/día. Por su pobre solubilidad en agua, la absorción de CBD en el tracto gastrointestinal es irregular y el perfil farmacocinético resultante es variable. Se estimó que la biodisponibilidad de la administración oral era del 6% debido al importante

metabolismo de primer paso. En voluntarios varones sanos, los valores medios de CBD en plasma 1, 2 y 3 horas después de la administración oral de 600 mg fueron de 0,36 (0,64) ng/ml, 1,62 (2, 98) ng/ml y 3,4 (6,42) ng/ml. Se ha informado que el CBD administrado por inhalación produce concentraciones plasmáticas máximas después de 5 a 10 minutos y una biodisponibilidad superior en comparación con la administración oral. El CBD se distribuye rápidamente en los tejidos con un volumen de distribución de ~32 l/kg. Debido a su alta lipofilidad, el CBD, al igual que el THC, tiende a acumularse en los tejidos adiposos. El metabolismo del CBD se produce principalmente a nivel del hígado: la ruta principal es la hidroxilación a 7-OH-CBD, que luego se metaboliza en otros metabolitos que se excretan en las heces y la orina. (Un estudio en microsomas hepáticos humanos (HLM) demostró que el CBD fue metabolizado por HLM combinado a ocho metabolitos monohidroxilados (6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH-, 1"-OH-, 2" -OH-, 3"-OH-, 4"-OH- y 5"-OH-CBD). Entre estos metabolitos, 6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH- y 4"-OH-CBD fueron las principales. Se identificaron siete enzimas CYP humanas recombinantes capaces de metabolizar el CBD: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5). Las dos isoformas principales involucradas son CYP3A4 y CYP2C19 [ver Interacciones].

TOXICOLOGIA

En general, se ha descubierto que el CBD tiene una toxicidad relativamente baja, aunque no se han explorado adecuadamente todos los efectos potenciales. A continuación se muestran algunos de los resultados más relevantes obtenidos de estudios in vitro y en animales:

- El CBD afecta el crecimiento de líneas celulares cancerosas, mientras que no tiene ningún efecto sobre la mayoría de las células no cancerosas. Sin embargo, se observó un efecto proapoptótico en los linfocitos.
- No parece tener efecto sobre el desarrollo embrionario, aunque la investigación en esta área es limitada.
- Algunas pruebas sugieren posibles efectos sobre las hormonas, mientras que otros estudios no han encontrado efectos. Estos resultados contradictorios probablemente se deban a diferencias metodológicas.
- No tiene ningún efecto sobre una amplia gama de parámetros fisiológicos y bioquímicos ni efectos significativos sobre el comportamiento animal a menos que se administren dosis extremadamente altas.
- Los efectos sobre el sistema inmunológico no están claros: hay evidencia de supresión inmune en concentraciones altas, mientras que la estimulación inmune ocurre en concentraciones bajas.
- Es posible asociar el CBD con interacciones farmacológicas mediante la inhibición de algunas enzimas del citocromo P450, pero aún no está claro si estos efectos ocurren en concentraciones fisiológicas

USOS TERAPÉUTICOS

Sólo existe en el mercado un fármaco exclusivamente a base de CBD (Epidyolex®) indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y al síndrome de Dravet. Además, también está en el mercado un fármaco (Sativex®) compuesto por extractos de

cannabis que contienen tanto THC como CBD, indicado para el tratamiento de los espasmos asociados a la esclerosis múltiple. Por último, se encuentran disponibles algunas variedades de inflorescencias de Cannabis con distintos niveles de THC y CBD, utilizadas para la elaboración de preparados galénicos. Se están realizando estudios para aplicaciones tricológicas (crecimiento del cabello).

USO COSMÉTICO

El cannabidiol está registrado en la lista de ingredientes cosméticos (CosIng) y puede presumir propiedad:

- ANTIOXIDANTE
- ANTISEBORREICO
- ACONDICIONADOR DE LA PIEL
- PROTECTOR DE LA PIEL

USO FARMACÉUTICO

El CBD de ACEF Galénica distribuido por Metapharmaceutical:

- es un producto puro obtenido **sintéticamente**;
- es de origen europeo (EU GMP – Alemania) y **cumple con la monografía alemana DAC** (Deutsche Arzneimittel-Codex);
- tiene un contenido de THC (D8 + D9) inferior al 0,05% (por debajo de los límites de detección);
- Está disponible en denominaciones de 1 g, 10 g, 50 g y 100 g; tiene un bajo costo en comparación con el producto obtenido por extracción.

ADVERTENCIA

Suspender la administración en caso de hipersensibilidad evidente al CBD. Es aconsejable, cuando sea posible, reducir gradualmente la dosis, evitando interrupciones drásticas de la terapia. El CBD no produce los efectos psicotrópicos propios de los cannabinoides como el THC. El perfil de seguridad del CBD utilizado con fines terapéuticos es, en general, bueno. Aunque el número de estudios es limitado, la evidencia de investigaciones experimentales en humanos bien controladas indica que el CBD no está asociado con el potencial de abuso. En este sentido, un estudio examinó los efectos del posible abuso de cannabidiol oral en comparación con un placebo oral y cannabis activo fumado. Los resultados de este análisis demostraron que el CBD era similar al placebo en todas las escalas de calificación consideradas (incluidas las escalas visuales analógicas, el rendimiento psicomotor, la frecuencia cardíaca y la presión arterial) en comparación con el cannabis activo, que en cambio produjo efectos subjetivos relacionados con el abuso.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (10% o más para el CBD y mayores que el placebo) reportadas en la literatura son: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, aumento de las transaminasas, fatiga, malestar y astenia, erupción cutánea, insomnio, alteraciones del sueño,

infecciones.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

No hay datos adecuados disponibles sobre los riesgos relativos asociados con el uso de cannabidiol en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados ha demostrado efectos negativos en el desarrollo del embrión. Por lo tanto, su uso durante el embarazo generalmente está contraindicado.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche humana, ni sobre los efectos en el lactante, ni sobre los efectos en la producción de leche. Los beneficios de la terapia deben sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos potenciales.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia del cannabidiol para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet en pacientes de 2 años o más. Sin embargo, no se ha confirmado adecuadamente la seguridad y eficacia del cannabidiol en pacientes menores de 2 años.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de cannabidiol en el tratamiento del LGS y el SD no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si responden de manera similar a los pacientes más jóvenes. En general se recomienda un uso prudente, comenzando con dosis muy bajas. Son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. En general, el cannabidiol no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

INTERACCIONES

Debido a posibles interacciones con las enzimas hepáticas, se recomienda precaución en presencia de:

- Inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 o CYP2C19: considerar una reducción de la dosis de cannabidiol.
- Fuerte inductor de CYP3A4 o CYP2C19: considerar aumentar la dosis de cannabidiol.
- Considere una reducción de la dosis de los sustratos UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

FORMULACIÓN MAGISTRAL CON CBD

Las formulaciones orales para uso humano basadas en CBD puro generalmente consisten en soluciones oleosas (en aceite de oliva, girasol o cáñamo) en una concentración habitual de 100 g/ml. El CBD puro en cristales también se puede administrar en cápsulas con un excipiente adecuado. La venta de preparados galénicos maestros a base de CBD sólo puede realizarse previa presentación de receta médica NO repetible, redactada según la Ley 94/98 (art. 4 y 5), ya que por el momento no existen indicaciones terapéuticas autorizadas para el CBD. en Italia o en otro país de la Unión Europeo. También es posible elaborar preparados galénicos PARA USO VETERINARIO, para los que siempre se requiere prescripción médica veterinaria NO repetible.

BIBLIOGRAFÍA

1. *CANNABIDIOL (CBD) Pre-Review Report Agenda Item 5.2 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting Geneva, 6-10 November 2017.*
2. *Epidolex® - monografia di prodotto.*
3. *Sativex® - monografia di prodotto.*
4. *CosIng database.*
5. *Cannabidiol Monograph for Professionals - Drugs.com*
6. *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine.2017. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press. doi:10.17226/24625.*
7. *MEDICINAL USE of CANNABIS a review - Dr. Arno Hazekamp Department of Plant Metabolomics Leiden University - Leiden, The Netherlands.*
8. *INFORMATION FOR HEALTH CARE PROFESSIONALS - Health Canada – October 2018*

DISCLAIMER

La información contenida en este documento es, en la actualidad, nuestro conocimiento derivado de la literatura científica más acreditada, cuidadosamente elaborada y destinada únicamente a profesionales del sector. Dichos contenidos se divulgan sin ninguna garantía sobre posibles errores presentes en la literatura fuente y, en particular, sin ninguna responsabilidad por parte de la empresa en lo que respecta a aplicaciones y/o usos indebidos.

Este documento no representa ni reemplaza el resumen de las Características del Producto, ni constituye una fuente de legitimidad respecto de sus usos.