

CANNABIS Y SALUD

EDICIÓN #01
MARZO, 2023
2023

TRABAJOS CIENTÍFICOS

- + Efecto citoprotector de cannabis sativa sobre células madre mesenquimales humanas.
- + Relevancia de drosophila melanogaster en la investigación pre-clínica sobre cannabinoides
- + CANNABIS TERAPÉUTICO: Procesos fisiológicos involucrados y características de las principales vías de administración de derivados de cannabis.

ENTREVISTAS

CANNABIS Y DOLOR

EL QUINTO ELEMENTO

CULTIVO EN FAMILIA

ÁMBITO CIENTÍFICO



Editorial

La ciencia y la academia argentinas han sido cómplices de décadas de prohibicionismo. Conscientes o no, médicos y científicos generaron conceptos y mostraron información tendenciosa que a fin de cuentas sustentaron la guerra contra las drogas. Represión ideológica como base de las visiones científicas que permitió persecuciones y violaciones a los derechos humanos que, lamentablemente aún hoy continúan. No fueron nuestros académicos y científicos los que se dieron cuenta de las cualidades terapéuticas del cannabis, que era mucho más que “una droga de abuso”.

El movimiento cannábico argentino ha promovido, catalizado y condicionado las políticas sobre cannabis. Puso el tema sobre el escritorio de los médicos y las mesadas de laboratorio de los científicos. El movimiento cannábico ha logrado que desde el Ministerio de Salud de la Nación se instalen políticas que logran desandar los caminos prohibicionistas permitiendo el autocultivo y el cultivo colectivo.

Sin duda, la ley 27.350 de 2017 acompaña y protege a cientos de cultivadores en todo el país, a decenas de organizaciones no gubernamentales -ONGs- y a miles de pacientes en un modelo de acceso a Cannabis Terapéutico, inédito a nivel mundial.

Cada día se suman a las ONGs, cooperativas y Pymes con proyectos diversos de cultivo, industrialización y servicios que en conjunto van constituyendo un camino hacia la salud individual y colectiva. Además, el Cannabis Terapéutico interpela el statu quo de los paradigmas de salud, de las políticas y las prácticas de los denominados profesionales de la salud y sus organizaciones, como colegios y asociaciones. Estos actores potencian una de las características que más enriquece al cannabis que es su diversidad: de formas, de terapias, de accesos, de productos, de geografías, de culturas.

Desde la academia y las instituciones científicas a lo largo de todo el territorio se han comenzado a desarrollar líneas de investigación y extensión que cuentan cada vez con mayor cantidad de investigadores, becarios, tesisistas, tesisistas y extensionistas dedicados a temas relacionados con el cannabis en todas las áreas del conocimiento. Sin embargo, el prohibicionismo continúa presente y toma nuevas formas, ahora se preocupa de la calidad de los preparados y de la concentración de THC y prefiere permitir que las compañías extranjeras importen medicamentos con CBD purificado antes de dar lugar a estudios con preparados locales.

En pos de contribuir a este desarrollo del cannabis medicinal proponemos esta revista como herramienta de diálogo con procesos sociales, intercambio de ideas y paradigmas entre profesionales de distintas áreas y para difundir el trabajo de los científicos y tecnólogos de nuestra región.

Pretendemos con “Cannabis y Salud” -CyS- generar un espacio donde los saberes puedan intercambiarse, ponerse en duda, contrastarse y evolucionar colectivamente en diálogo entre autoridades políticas, investigadores, profesionales, cultivadores y usuarios. Por ello, entendemos que la investigación científica, el accionar de nuestros profesionales de la salud, así como las expresiones culturales diversas y legítimas de nuestras sociedades deben estar representadas en esta revista.

“Cannabis y Salud” es una revista dedicada a la exploración científica, médica y psicosocial del cannabis, los cannabinoides y los mecanismos bioquímicos de los endocannabinoides.

CyS es la primera revista científica y de divulgación en Argentina que explora todas las áreas que rodean al Cannabis Terapéutico. Su principal misión es acompañar a los avances que se realicen en nuestra región siendo una plataforma abierta a científicos que desarrollan investigaciones en ciencias básicas o aplicadas, tesisistas, becarios, investigadores clínicos, tecnólogos, agrónomos, así como a los profesionales de las ciencias sociales, jurídicas y regulatorias.

Esperamos que CyS contribuya al desarrollo desprejuiciado del cannabis y que sea una herramienta para que investigadores, jóvenes tesisistas, becarios, residentes y profesionales puedan publicar, en un entorno de calidad académica y a la vez amigable, los resultados de sus estudios e investigaciones; y así construir colectivamente la revista científica de cannabis que nuestra comunidad necesita.

“Los dolores que nos quedan son las libertades que nos faltan”

¡Basta de presos plantar!

Por un Ciencia LIBRE, ÉTICA y SOBERANA



“

Los dolores
que nos quedan
son las libertades
que nos faltan

”

Directora: Dra. Daniela Sedan (CIM-CONICET-UNLP)

Comité Científico - Cannabis y Salud

Director:

Dr. Dario Andrinolo
(CIM - CONICET - UNLP)

Dra. Daniela Sedan
(CIM - CONICET - UNLP)

Dr. Patricio de Urza
(FCE - UNLP)

Lic. Cristian Vaccarini
(CIM - CONICET - UNLP)

Dra. Romina Montiel
Instituto de Oncología Angel
H. Roffo. (UBA).

Dra. Marina Elichiry
Instituto de Oncología Angel H. Roffo.
(UBA)

Dra. Mariela Morante
(Fac. Ciencias Medicas- UNLP)

Lic. Constanza Canali
(Fac. Ciencias Sociales - UBA)

Lic. María Solange Noblia
(Fac. Ciencias de la Salud - UNMDP)

Lic. Fernando Ferreira Ferreyra
(ACCEDA Asociación Civil)

Comité Editor - Cannabis y Salud

Fernando Ferreira Ferreyra
(ACCEDA Asociación Civil)

Dr. Dario Andrinolo
(CIM - CONICET - UNLP)

Dra. Daniela Sedan
(CIM - CONICET - UNLP)

Carolina López Scondras
(Acción Mediática)

Colaboradores

Entrevistas:

Antual Brunetti - Entrevistas

Fotógrafos:

Diego Cuartas - Fotógrafo

María Ahimsa
de Dios Guerrero - Fotógrafa

Diseño y Maquetación:

Denise Barberón - Diseñadora Gráfica

Web:

Dr. Raúl Requena

EDICIÓN #1 Cannabis y Salud > Buenos Aires Argentina
MAR. 2023 www.cannabissysalud.org
info@cannabissysalud.org

COORDINACIÓN PERIODÍSTICA, EDICIÓN Y REALIZACIÓN GRÁFICA

Periodista Carolina Scondras:
(5411) 4424-3568 - carolinascondras@gmail.com

Diseño Denise Barberón
(+5411) 5048-6710 - denisebarbero82@gmail.com.ar

Sumario

Cannabis y Salud

- 03 EDITORIAL
- 06 Cannabis y Dolor.
Mariela Morante
- 14 El quinto elemento de Kobunco Loza
/ ORGANIZACIONES SOCIALES
- 24 Cultivo en Familia Candela Grossi
/ ORGANIZACIONES SOCIALES
- 32 Científicos: Entrevista Graciela Ponessa
y María Inés Mercado

TRABAJOS CIENTÍFICOS

- 40 Efecto citoprotector de *Cannabis sativa*
sobre células madre mesenquimales
humanas.
- 48 Cannabis Terapéutico: procesos fisiológicos
involucrados y características de
las principales vías de administración de
derivados de cannabis
- 54 Relevancia de *Drosophila melanogaster*
en la investigación pre-clínica sobre
cannabinoides

62 QUIÉNES SOMOS

CANNABIS TERAPÉUTICO: PROCESOS FISIOLÓGICOS INVOLUCRADOS Y CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE DERIVADOS DE CANNABIS

Daniela Sedan^{1,2*}, Luciano Malaissi^{1,2}, Cristian Adrián Vaccarini¹,
Cristina Daniela Bugvila¹, Darío Andrinolo^{1,2}.

¹Centro de Investigaciones del Medio Ambiente (CIM – CONICET – UNLP).

²Área de Toxicología. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP).

* danielasedan@yahoo.com.ar

RESUMEN

Si bien las formas más comunes de administración de cannabis son por vía inhalatoria (por vaporización de inflorescencias secas de cannabis o por el fumado de un cigarrillo de cannabis), por vía oral (ingiriendo aceite de cannabis o diversas preparaciones culinarias) y dérmica (mediante la aplicación de cremas o ungüentos), existen también otras vías que se encuentran en investigación y que cada vez más se emplean en ciertas situaciones tales como la administración sublingual, gotas conjuntivales, supositorios para administración rectal y óvulos vaginales. Dado que la absorción de los cannabinoides dependerá fundamentalmente de las características fisicoquímicas de los compuestos, de las barreras, membranas y procesos fisiológicos que deben atravesar a su paso, la vía inhalatoria presentará la mayor biodisponibilidad y en el menor tiempo posible, seguida por la vía oral y finalmente la dérmica; siendo esta última más efectiva para procesos locales como los inflamatorios. Dado que THC y CBD presentan propiedades lipofílicas similares, ambos cannabinoides seguirán cinéticas de absorción similares en las distintas vías. Así mismo sufrirán en general el mismo tipo de reacciones de metabolización catalizadas por el CYP450, que derivarán en sus metabolitos (fundamentalmente 11-OH-THC, THC-COOH, 7-OH-CBD). En este trabajo se resumen los procesos y características particulares de las principales vías de administración de derivados de cannabis: oral, inhalatoria y dérmica.

PALABRAS CLAVES: Cannabis terapéutico, vías de administración, THC, CBD.

INTRODUCCIÓN

Si bien el Cannabis se ha empleado con fines terapéuticos desde épocas milenarias (Ben Amar, 2006; Mechoulam y Parker, 2013), en los últimos años se ha producido un resurgimiento de estas aplicaciones en Argentina y en el mundo superando largos períodos de prohibicionismo. Actualmente, gracias a la actividad de ONGs abocadas al empleo terapéutico de los derivados de Cannabis y al avance en la legislación de distintos países (Ley 27.350 y su decreto

reglamentario RESOL-2021-800-APN-MS en Argentina), la sociedad en general se ha familiarizado con esta temática e incorporado términos como flores, resinas, cremas, aceites de cannabis, CBD y THC desde una óptica de utilidad terapéutica; diferente de la visión exclusivamente punitiva de los años previos. Esta situación ha motivado también que la comunidad busque y aprenda de forma autodidacta conceptos como sistema endocannabinoide, efecto séquito,

vías de administración, métodos de procesamiento y análisis de los derivados de cannabis, con el fin de poder emplear estos fito-derivados en el tratamiento de diversos síntomas y/o patologías; en el mejor de los casos acompañados por profesionales de la salud.

Si bien se han identificado más de 550 compuestos en las plantas de Cannabis sativa L., entre los que se encuentran fitocannabinoides, terpenos y flavonoides (ElSohly y Gul, 2014; Ahmed y col, 2015); los fitocannabinoides, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son los compuestos que se encuentran mayormente presentes en los derivados de cannabis y a los cuales se les atribuyen principalmente las propiedades terapéuticas vinculadas a la planta. Tradicionalmente el THC se indica como el responsable del efecto psicoactivo del Cannabis, presentando también propiedades analgésicas, antieméticas y antiespásticas (NAS., 2017); mientras que las principales propiedades del CBD son antiinflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y antipsicóticas (Greydanus y col, 2013; Pertwee, 2014).

Habitualmente se emplean distintas formas de administración, dependiendo del tipo de derivado de cannabis utilizado y del fin terapéutico buscado. En general las formas de administración empleadas más frecuentemente contemplan la vía inhalada, oral y dérmica. Cada una de estas vías presenta características fisiológicas propias (Casarett y col, 2008) que generan diferencias en los niveles de cannabinoides alcanzados, en los metabolitos de los mismos presentes y en los efectos producidos. Existen en la literatura un gran número de trabajos que estudian en diversos modelos de exposición en animales y estudios en humanos, la dinámica de los cannabinoides en el organismo (Ohlsson y col, 1982; Wall y col, 1983; Lichtman y col, 2000; Brenneisen, 2001; Grotenhermen, 2003). Por ello, dado el avance del empleo terapéutico de derivados de cannabis en nuestro país, es objetivo de este trabajo revisar los principales procesos que sufren los cannabinoides al ingresar por diferentes vías en el organismo y como se metabolizan y eliminan.

PROCESOS FISIOLÓGICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

1. ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

Los derivados de cannabis administrados por esta vía son fundamentalmente aceites obtenidos en distintas bases oleosas e hidrolatos; así como la incorporación de extractos de cannabis en ciertos alimentos (gomitas, galletitas, brownies, etc). Los

cannabinoides que ingresen por esta vía se encontrarán sometidos a ciertos procesos fisiológicos que tendrán impacto en el tiempo en el que se alcance el pico máximo de concentración, la proporción que ingrese efectivamente al organismo y la biodisponibilidad de los mismos. Garret y Hunt (1974) han propuesto que, en el ambiente ácido del estómago podrían existir reacciones de degradación del THC, así como una facilitación de transformación del Δ^9 -THC en su isómero Δ^8 -THC y la protonación de ciertos oxígenos presentes en el CBD que culminan con su ruptura. Así mismo, han propuesto también que el THC sea degradado en cierta proporción en el intestino. El proceso de absorción se completa en el intestino, donde una vez atravesado el epitelio intestinal, los compuestos alcanzan la circulación enterohepática que tiene como primer destino el hígado, donde se lleva a cabo el llamado metabolismo de primer paso (Figura 1). Los principales metabolitos que se producen en el hígado son el 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), el 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH) y el 7-hidroxi-CBD (7-OH-CBD), a través de reacciones catalizadas por diversas enzimas pertenecientes a la familia del Citocromo P450 (CYP450) (Grotenhermen, 2003). Estas situaciones influyen en la concentración máxima de los cannabinoides presentes en plasma y en la proporción entre cannabinoides y metabolitos de los mismos. En estudios realizados con cannabinoides marcados administrados en una base oleosa se ha determinado que entre el 90 y el 95% de la marca había sido absorbida, sin diferenciar si correspondía al cannabinoide intacto o a algún subproducto del mismo (Wall y col, 1983; Lemberger y col, 1972). Así mismo, se ha descrito que el CBD inhibe parcialmente el metabolismo del THC por inhibición del sistema oxidante CYP450 (Yamamoto y col, 1995; Jaeger y col, 1996; Bornheim y col, 1998; Grotenhermen, 2003). Nadulski y col. (2005) han observado en un estudio en humanos, esa inhibición parcial de la metabolización de THC por la co-ingestión con CBD por vía oral; especialmente durante las primeras horas después de la ingesta porque en este momento ambos compuestos alcanzan concentraciones relativamente altas en el hígado.

Según se ha establecido la absorción por esta vía resulta lenta, con una gran variabilidad entre individuos, presentando concentraciones máximas de los cannabinoides en sangre en períodos que van de 60 min a 4 hs. (Figura 2) o incluso 6 hs. en algunos casos, mostrando para algunos individuos más de un pico plasmático (Timpone y col, 1997; Sporkert y col, 2001; Grotenhermen, 2003; Nadulski y col, 2005). Así mismo, en un estudio con voluntarios, se observaron variaciones en la absorción en relación al sexo: las mujeres presentaron mayores concentraciones máximas (Cmax) de THC, 11-OH-THC y CBD alcanzadas en tiempos menores que los varones vinculadas a un

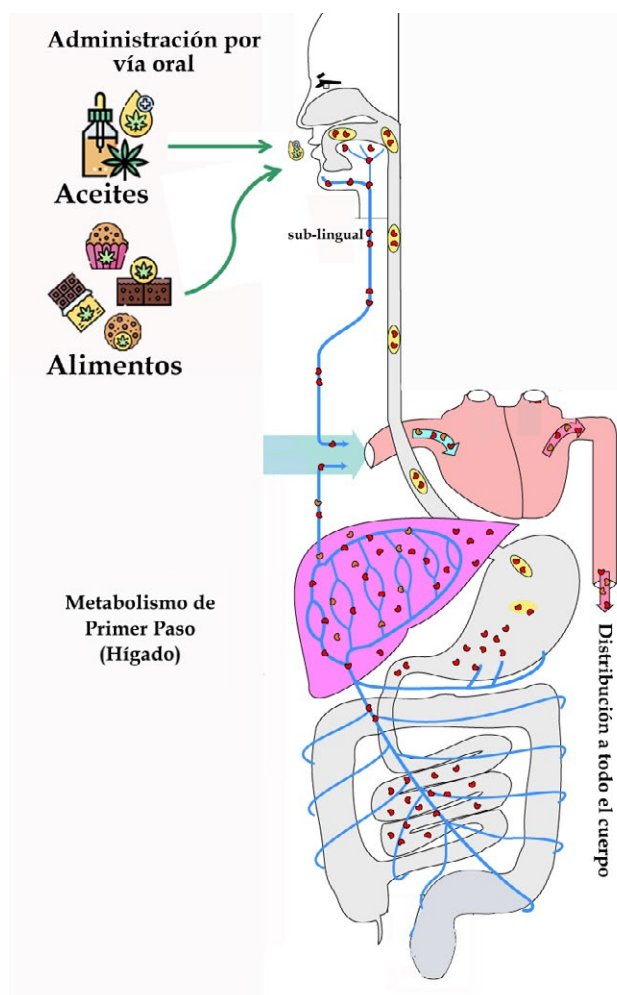


Figura 1

Ingreso de cannabinoides al organismo en administración por vía oral. Los cannabinoides, tales como THC y CBD (motas rojas) contenidos en aceites y alimentos (galletitas, chocolates, brownies, etc) preparados a base de cannabis son deglutidos; pudiendo sufrir algunos procesos de modificación a nivel estomacal para luego ser absorbidos en el intestino delgado alcanzando la circulación entero-hepática. A partir de allí son transportados en sangre inicialmente al hígado donde se transformarán parcialmente en metabolitos tales como 11-OH-THC, 7-OH-CBD, THC-COOH (motas naranjas) por acción del CYP450 (metabolismo de primer paso hepático). Los cannabinoides y sus metabolitos son distribuidos a todo el organismo, siendo transportados en circulación. Nótese que la administración sublingual, evita el metabolismo de primer paso hepático, siendo en este caso absorbidos por la delgada mucosa sublingual altamente irrigada. *Modificado de Sanchez, 2007 y empleando iconos diseñados por Freepik y Pixelmeetup de Flaticon.*

menor peso corporal y un menor volumen de distribución de las mujeres. También vieron un leve aumento en la Cmax de THC y CBD al administrar un desayuno estándar 1 hs después de la ingestión de la cápsula de cannabinoides; atribuyendo ese aumento a que la absorción del alimento favorecería la absorción del remanente de cannabinoides que no habían sido absorbidos hasta ese momento.

Así mismo, la biodisponibilidad de THC y CBD, debido al extenso metabolismo de primer paso, alcanza sólo entre un 3 y 14%. Los cannabinoides circularán en sangre encontrándose cerca del 90% en plasma, unidos a lipoproteínas, y un 10% asociados a los glóbulos rojos. La distribución de los cannabinoides estará influida por las características fisicoquímicas de estos compuestos, ya que no se han detectado hasta el momento transportadores específicos que participen en este proceso; y por el contenido lipídico y la irrigación de los distintos tejidos. Se ha encontrado que sólo el 1% del THC, administrado de forma intravenosa, se encuentra en el cerebro en el momento del pico máximo de concentración plasmática probablemente debido a la alta perfusión de dicho órgano; lo cual hace que el THC sea movilizado rápidamente hacia y desde el cerebro (Chiang y col, 1987). Debemos considerar que los cannabinoides atraviesan la barrera placentaria, alcanzan la leche materna y que el principal tejido involucrado en el almacenamiento de cannabinoides es el tejido graso. Así mismo, la vida media de los cannabinoides y sus metabolitos en plasma es variable, entre 6 hs y 7 días, ya que el momento en que se alcanza el equilibrio entre plasma y tejidos depende de procesos fisiológicos y de la vía de administración y las dosis administradas. Los cannabinoides se excretan, fundamentalmente como metabolitos ácidos, un 20 al 35% en orina y un 65 al 80% en heces; encontrándose menos del 5% inalterados en heces luego de una administración oral. El tiempo en el que se encuentran en heces y orina puede variar de días a semanas (Grotenhermen, 2003).

2. ADMINISTRACIÓN POR VÍA INHALATORIA

Las sustancias que se absorben por esta vía serán aquellas que ingresen con el aire inspirado, y atravesarán la barrera alvéolo-capilar, a favor de su gradiente de concentración y de acuerdo a sus características fisicoquímicas, ingresando a circulación sanguínea (Figura 3). En este sentido los cannabinoides contenidos en las inflorescencias de cannabis deberán ser vaporizados previamente; proceso que se consigue básicamente mediante calentamiento a altas temperaturas en vaporizadores o mediante el fumado del cigarrillo de cannabis. Por cualquiera de estos métodos se consigue la vaporización de los

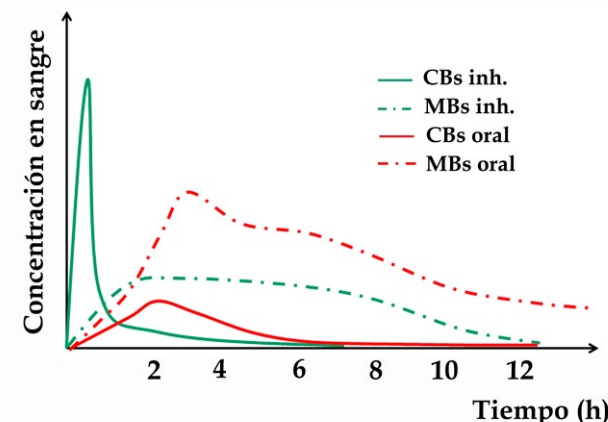


Figura 2

Concentración sanguínea de principios activos vs. tiempo post-administración. Esquema de niveles de cannabinoides (CBs: THC, CBD; líneas sólidas) y de metabolitos (MBs; líneas punteadas) en sangre en función del tiempo luego de una administración por vía oral (líneas rojas) o por vía inhalatoria (líneas verdes).

cannabinoides de interés, encontrándose fundamentalmente en sus formas neutras. Debemos tener en cuenta que en el fumado se generan numerosos productos tóxicos derivados de la pirolisis del material vegetal, tal como ocurre con un cigarrillo de tabaco, por lo cual se aconseja emplear vaporizadores para la administración por vía inhalatoria ya que permiten evitar la generación de los compuestos tóxicos. Las diferencias fundamentales al emplear esta vía de administración respecto de lo descrito en el caso de la vía oral residen en una menor cantidad de procesos fisiológicos involucrados desde que los cannabinoides ingresan al organismo y alcanzan efectivamente la circulación sanguínea; y en la ausencia del metabolismo de primer paso. En este caso los cannabinoides llegarán a la circulación pulmonar, de allí serán dirigidos en sangre hasta el corazón y luego distribuidos a todo el organismo. Esta situación hace que los niveles máximos de cannabinoides en sangre se alcancen más rápidamente, entre 3 y 10 min. (Figura 2) luego de ingresar por vía inhalatoria; y que por lo tanto su biodisponibilidad también sea mayor, entre un 10 y un 35%. Debemos considerar que la biodisponibilidad por esta vía dependerá de la profundidad y duración de la inhalación, así como de cuanto se contenga la respiración. Los procesos de metabolización, distribución y excreción de los cannabinoides ingresados por esta vía siguen los mismos procesos básicos descritos en el caso de la vía oral.

3. ADMINISTRACIÓN POR VÍA DÉRMICA

Esta vía es empleada frecuentemente en la utilización de cremas, ungüentos y otros derivados destinados al alivio de procesos inflamatorios mediante aplicación local de estos productos. En este contexto la absorción de los cannabinoides será más lenta que

Vía Inhalatoria

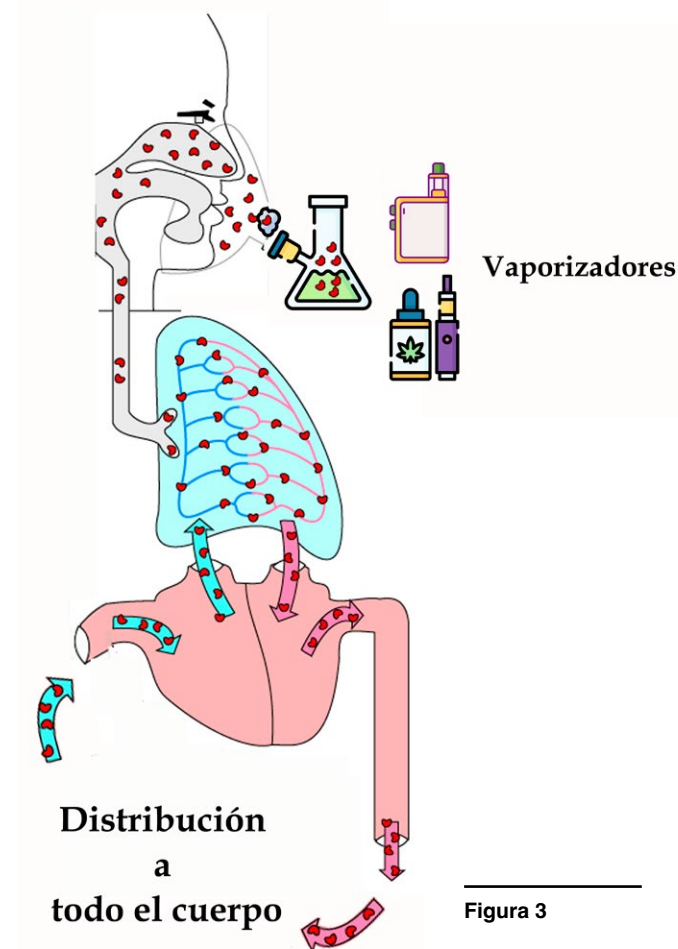


Figura 3

Ingreso de cannabinoides al organismo en administración por vía inhalatoria. Los cannabinoides vaporizados, a partir del calentamiento de material vegetal en diferentes dispositivos que emplean temperaturas controladas (vaporizadores o vapeadores), ingresan en el aire inhalado y llegan a los alvéolos pulmonares donde atraviesan rápidamente la barrera alvéolo-capilar. Luego el corazón bombea la sangre que contiene los cannabinoides absorbidos a todo el organismo, alcanzando así los tejidos donde ejercerán su acción. Nótese que en esta vía de administración se evita el metabolismo de primer paso hepático. *Modificado de Sanchez, 2007 y empleando iconos diseñados por Freepik y Pixelmeetup de Flaticon.*

en el caso de la vía oral, debido fundamentalmente a la mayor cantidad de capas, las que conforman la piel normalmente, que estos compuestos deberán atravesar para llegar a circulación. En este caso tampoco se producirá un metabolismo de primer paso. Los factores que facilitarán la absorción por esta vía, fundamentalmente la penetración en la piel sana, serán aquellos que permitan hidratación de la piel y una mejor vehiculización del producto. En este caso, los niveles en sangre serán mucho menores que los observados luego de una administración oral (Grotenhermen, 2003).

4. PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES

Además de las vías clásicas de administración comentadas anteriormente se encuentran en estudio otras posibles vías de administración que den respuesta a alivios de síntomas y patologías en otras localizaciones del organismo o que permitan también alcanzar niveles relativamente elevados en circulación y que sean alternativas a la vía inhalatoria. En este sentido la vía sublingual permite una absorción rápida y que evita el metabolismo de primer paso hepático, debido a que la mucosa presenta un espesor reducido y está altamente irrigada. Esta vía ha sido utilizada como vía de rescate en el caso de convulsiones en niños mediante la aplicación de resinas o aceites. Otras vías para el tratamiento de afecciones localizadas son la administración mediante gotas oftálmicas, supositorios rectales y óvulos vaginales. La investigación en este sentido se dirige fundamentalmente a dos aspectos, las características farmacocinéticas y biodisponibilidad alcanzada por la administración a través de estas vías; y a las formulaciones adecuadas que permitan optimizar estos procesos y los efectos benéficos obtenidos mediante estas vías de administración.

Los avances en el conocimiento del empleo terapéutico/medicinal el cannabis junto con las adecuaciones en las leyes involucradas en la regulación de estos productos y aplicaciones, nos presentan un nuevo escenario donde las aplicaciones del cannabis con fines terapéuticos tengan un desarrollo más efectivo; estableciendo un nuevo paradigma en cuanto a dichos usos terapéuticos.

REFERENCIAS

- Ahmed S.A., Ross S.A., Slade D., Radwan M. M., Khan I. A., ElSohly M. A. 2015. Minor oxygenated cannabinoids from high potency Cannabis sativa L. *Phytochemistry*, 117: 194-199.
- Ben Amar M. 2006. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 105: 1-25.
- Bornheim L.M., Grillo M.P. 1998. Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol: possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. *Chem Res Toxicol*, 11: 1209-16
- Brenneisen R. 2001. Pharmakokinetik. In: Grotenhermen F., editor. Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und Therapeutisches Potenzial. Göttingen: Hans Huber Verlag, 87-92.
- Casarett L.J., Doull J. and Klaassen C.D. 2008. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (version 7th ed). 7th ed. New York: McGraw-Hill.
- Chiang C.N., Rapaka R.S. 1987. Pharmacokinetics and disposition of cannabinoids. *NIDA Res Monogr*, 79: 173-88
- El Sohly M., Gul W. 2014. In Handbook of Cannabis; Pertwee, R., Ed; Oxford University Press: Oxford; pp3-22.
- Garrett E.R., Hunt C.A. 1974. Physicochemical properties, solubility, and protein binding of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci*, 63: 1056-64.
- Greydanus D.E., Hawver E.K., Greydanus M.M. and Merrick J. 2013. Marijuana: current concepts. *Frontiers in Public Health*, 1-17.
- Grotenhermen F. 2003. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 42 (4).
- Jaeger W., Benet L.Z., Bornheim L.M. 1996. Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica*, 26: 275-84.
- Lemberger L., Weiss J.L., Watanabe A.M., Galanter I.M., Wyatt R.J., Cardonet P.V. 1972. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Temporal correlation of the psychologic effects and blood levels after various routes of administration. *N Engl J Med*, 286: 685-8.
- Lichtman A.H., Peart J., Poklis J.L., Bridgen D.T., Razdan R.K., Wilson D.M., Poklis A., Meng Y., Byron P.R., Martin B.R. 2000. Pharmacological evaluation of aerosolized cannabinoids in mice. *Eur J Pharmacol*, 399: 141-9.
- Mechoulam R. and Parker L. 2013. The endocannabinoid system and the brain. *Annual review of psychology*, 62: 21-47.
- Nadulski T., Pragst F., Weinberg G., Roser P., Schnelle M., Fronk E-M., Stadelmann A.M. 2005. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study About the Effects of Cannabidiol (CBD) on the Pharmacokinetics of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) After Oral Application of THC Verses Standardized Cannabis Extract. *Ther Drug Monit*, 27:799-810.
- National Academy of Sciences (NAS). 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.
- Ohlsson A., Lindgren J.E., Wahlén A., Agurell S., Holmlister L.E., Gillespie H.K. 1982. Single dose kinetics of deuterium labelled Δ^1 -tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. *Biomed Mass Spectrom*, 9 (1): 6-10.
- Pertwee R.G. 2014. Handbook of Cannabis, Oxford: Oxford University Press.
- Sánchez A. Y.L. 2007. Vías de administración de fármacos. *Revista Electrónica de PortalesMedicos.com* – ISSN 1886-8924 –<https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/775/1/Vias-de-Administracion-de-Farmacos.html>
- Sporkert F., Pragst F., Ploner C.J., Tschirch A., Stadelmann A.M. Pharmacokinetic investigation of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites after single administration of 10mg Marinol in attendance of a psychiatric study with 17 volunteers. Poster at the 39th Annual International Meeting, International Association of Forensic Toxicologists; 2001 Aug 26-30; Prague, Czech Republic.
- Timpone J.G., Wright D.J., Li N., Egorin M.J., Enama M.E., Mayers J., Galetto G. 1997. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 13: 305-15.
- Wall M.E., Sadler B.M., Brine D., Taylor H., Perez-Reyes M. 1983. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol, in men and women. *Clin Pharmacol Ther*, 34: 352-63.
- Wall M.E., Sadler B.M., Brine D., Taylor H., Perez-Reyes M. 1983. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol, in men and women. *Clin Pharmacol Ther*, 34:352-363.
- Yamamoto I., Watanabe K., Narimatsu S., Yoshimura H. 1995. Recent advances in the metabolism of cannabinoids. *Int J Biochem Cell Biol*, 27: 741-6.