


**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**FARMACOCINÉTICA Y EFECTOS  
FARMACOLÓGICOS DE UN PREPARADO DE  
CANNABIS ESTANDARIZADO EN ADULTOS  
SANOS CONSUMIDORES RECREATIVOS DE  
CANNABIS**

Doctoranda: Ana Pilar Pérez Acevedo

Directores: Dr. Magí Farré Albaladejo, Dra. Clara Pérez Mañá y Dra. Esther  
Papaseit Fontanet

**UAB**  
Universitat Autònoma  
de Barcelona









Farmacocinètica y efectos farmacològics de un preparado de cannabis estandarizado en adultos sanos consumidores recreativos de cannabis

Memoria presentada por Ana Pilar Pérez Acevedo  
para optar al título de Doctor en Medicina

Programa Doctorado de Farmacología  
Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

Barcelona, 12 de septiembre de 2024

Firma Directores:

Dr. Magí Farré Albaladejo, Dra. Clara Pérez Mañá y Dra. Esther Papaseit Fontanet

MAGI FARRE ALBALADEJO /  
num:08129981  
2024.09.12 13:46:28 +02'00'

Firmado por PEREZ MAÑA  
CLARA - \*\*\*6124\*\* el día  
12/09/2024 con un  
certificado emitido por  
AC FNMT Usuarios

ESTHER  
PAPASEIT  
FONTANET /  
num:08438962  
2024.09.12 14:57:05 +02'00'

Signat digitalment  
per ESTHER PAPASEIT  
FONTANET /  
num:08438962  
Data: 2024.09.12  
14:57:05 +02'00'

Firma doctoranda: Ana Pilar Pérez Acevedo

ANA PILAR PEREZ ACEVEDO /  
num:08401465  
2024.09.12 13:47:32 +02'00'



Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

Magí Farré Albaladejo, Catedrático de Farmacología del Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona, Clara Pérez Mañá, Profesora asociada del Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Esther Papaseit Fontanet, Profesora asociada del Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Hacen constar:

Que la memoria presentada por Ana Pilar Pérez Acevedo con título "Farmacocinética y efectos farmacológicos de un preparado de cannabis estandarizado en adultos sanos consumidores recreativos de cannabis", ha estado realizada bajo su dirección. La memoria reúne las condiciones para ser presentar para optar al grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado en Barcelona, a 12 de septiembre de 2024.

MAGI FARRE ALBALADEJO /  
num:08129981  
2024.09.12 14:55:39 +02'00'

Prof. Magí Farré Albaladejo

Firmado por PEREZ MAÑA  
CLARA - \*\*\*6124\*\* el día  
12/09/2024 con un  
certificado emitido por  
AC FNMT Usuarios

Prof. Clara Pérez Mañá

ESTHER PAPASEIT /  
FONTANET /  
num:08438962  
2024.09.12 15:00:01  
+02'00'

Prof. Esther Papaseit Fontanet





*A mi familia*



## AGRADECIMIENTOS

En este momento de mi vida, en el que está a punto de finalizar uno de los proyectos más intensos y enriquecedores de mi etapa formativa, me gustaría dar las gracias a todas las personas que de un modo u otro han contribuido en su realización. Este proyecto no habría sido posible sin su colaboración.

Ante todo, decir que me siento muy afortunada por haber contado con la dirección de grandes profesionales, que me han guiado y orientado desde el inicio.

Al Dr. Magí Farré por compartir conmigo sus conocimientos y su amplia experiencia. Gracias por su dedicación e implicación desde el primer día hasta el último. Gracias también por brindarme la oportunidad de realizar este sueño realidad y depositar en mí su confianza. Gracias por su tiempo, disponibilidad y su infinita paciencia, así como por ayudarme a no tirar la toalla en los momentos más difíciles.

A la Dra. Clara Pérez y a la Dra. Esther Papaseit por sus consejos, su supervisión, y por haber compartido conmigo sus conocimientos y experiencia. Agradecerles también su cercanía, cariño y amistad.

Me gustaría mostrar también mi agradecimiento a todos los miembros del servicio de Farmacología Clínica de “Can Ruti”, por la acogida y los buenos momentos que hemos compartido en mis años de formación, siempre os llevaré en mi corazón.

A Lourdes Poyatos, por su ayuda incondicional, por enseñarme tantas cosas haciendo fácil lo difícil, por alegrarme los días y por las risas con sólo mirarnos. Gracias amiga por estar siempre.

Gracias a mi tutora Eva, a Anna y Ana Bel por sus enseñanzas en mi formación durante mi residencia de Farmacología y por los momentos compartidos.

A Soraya por su trabajo, disponibilidad e implicación en el estudio, siempre con una sonrisa aún en momentos complicados.

A Àngels por su cariño, su alegría y su amistad. Gracias por cuidarnos a todos.

A Olga mi compañera de residencia, por el apoyo mutuo en los buenos y malos momentos, por su empatía, y por su ánimo en los momentos de debilidad.

Como no podía ser de otro modo, quiero dirigir mi agradecimiento también al grupo de investigadores italianos por su colaboración en los análisis de las muestras biológicas del estudio, en especial a Simona Pichini por su ayuda y gran experiencia en el ámbito analítico y a Francesco Busardò.

No puedo olvidar a todos mis compañeros de atención primaria, en especial a Mais Khouli, Mari Carmen, Irene y Mario. Gracias, por haberme acogido y ayudado en mis inicios. Agradezco haber contado con vuestro apoyo cuando más lo he necesitado, animándome a continuar con mi proyecto.

También quiero agradecer a Rhina por su apoyo, sus buenos consejos y su alegría contagiosa. Gracias amiga, allá donde estés.

Por último, quisiera mostrar mi agradecimiento a toda mi familia en especial a mis padres y hermana por su apoyo incondicional en todo momento y a mis hijos Álvaro y Helena que son el motor de mi vida. También agradecer el apoyo y la comprensión en estos últimos meses, a mi marido Joaquín.

## ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
5HT-1a	Receptores serotoninérgicos 1a
6- $\alpha$ -OH-CBD	6-alfa-hidroxicannabidiol
6- $\beta$ -OH-CBD	6-beta-hidroxicannabidiol
7-COOH-CBD	7-carboxicannabidiol
7-OH-CBD	7-hidroxicannabidiol
10-OH-HHC	10-hidroxi-hexahidrocannabinol
11-OH-THC	11-hidroxitetrahidrocannabinol
a.C	antes de Cristo
ARCI	Addiction Research Center Inventory o Inventario del Centro de Investigación de Adicciones
ARCI-A	Subescala ARCI que valora efectos anfetamínicos
ARCI-MBG	Subescala ARCI que valora euforia
ARCI-PCAG	Subescala ARCI que valora sedación
AUC	Área bajo la curva
AMM	Asociación Médica Mundial
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BHG	Butan hash oil (gas butano)
BOE	Boletín Oficial del Estado
BPC-GCP	Buena práctica clínica (BPC). Good Clinical Practices (GCP)
BPF-GMP	Buenas Prácticas de Manufactura / Fabricación
CAM	Cefalea por abuso de medicamentos
CAST	Cannabis Abuse Screening Test

CB-1	Receptores cannabinoides de tipo 1
CB-2	Receptores cannabinoides de tipo 2
CBC	Cannabicromeno
CBG	Cannabigerol
CBD	Cannabidiol
CBDA/CBDA-A	Ácido cannabidiólico
CBD-COOH	Carboxicannabidiol
CBDP	Cannabidiforol
CBGA	Ácido cannabigerólico
CBGV	Cannabigerovarina
CBN	Cannabinol
CBNA	Ácido cannabinólico
CBNV	Cannabinovarina
CBDV	Cannabidivarina
CBDVA	Ácido cannabidivarin
CEIm	Comité ético de Investigación clínica
CET	Complejo de esclerosis tuberosa
CIE-9-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión Modificación Clínica
CIE-10-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión Modificación Clínica
Cmax	Concentración máxima
Delta 8-THC	Delta-8 tetrahidrocannabinol
Delta-9-THC	Delta-9 tetrahidrocannabinol
d.C.	después de Cristo
DSM-5-TR	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición-Texto revisado

EVA	Escala analógica visual o Visual analog scale (VAS)
EDADES	Encuesta sobre alcohol, drogas y otras adicciones en España entre la población general de entre 15 a 64 años de edad
EEUU	Estados Unidos de América
EM	Esclerosis múltiple
E <sub>max</sub>	Efecto máximo
ESTUDES	Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España de entre 14-18 años
ENT	Transportador equilibrativo de los nucleósidos
Euro-DEN Plus	Red Europea de Emergencias por sustancias / drogas
FAAH	Hidrolasa de amida de los ácidos grasos
FM2	Preparado FM2 Italia (Farmacéutica militar)
FC	Frecuencia cardiaca
FDA	Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
h	Hora
HHC	Hexahidrocannabinol
HHC-P	Hexahidrocannabiforol
ISS	Istituto Superiore di Sanità (Roma, Italia)
kg	Kilogramo
lpm	Latidos por minuto
mg	Miligramo
min	Minuto
mL	Mililitro
MLG	Monoglicerol lipasa



mmHg	Milímetro de mercurio
ng	Nanogramo
OEDA	Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones
OMS	Organización Mundial de la Salud / World Health Organization (WHO)
ONU	Organización de las Naciones Unidas / Naciones Unidas
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
PANNS	Positive and Negative Syndrome Scale
P-gp	Glicoproteína P
PNSD	Plan Nacional sobre Drogas
PPAR- $\gamma$	Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma
SD	Síndrome de Dravet
SDLP	Desviación estándar de la posición lateral
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut
TDHA	Trastorno de déficit de atención con hiperactividad
TEPT	Trastorno por estrés postraumático
THC	Delta-9- tetrahidrocannabinol
THCA /THCA-A	Ácido tetrahidrocannabinólico
THC-COOH	11-nor-carboxi- $\Delta$ 9-THC
THC-COOH-Gluc	11-nor-carboxi- $\Delta$ 9-THC glucurónido
THC-Gluc	THC glucurónido
UGT	Enzimas UDP-glucuronosiltransferasa
THCP	Tetrahidrocannabiforol

THCV	Tetrahidrocannabivarina
THCVA	Ácido tetrahidrocannabivarínico
t1/2	Semivida de eliminación
Tmax	Tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima
TRP	Receptores de potencial transitorio
UE	Unión Europea
UN	United Nations / Naciones Unidas
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime u Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODD)
VAS	Visual analog scale o Escala analógica visual (EAV)
Vd	Volumen de distribución aparente
VESSPA	Cuestionario de Evaluación de los Efectos Subjetivos de las Sustancias con Potencial de Abuso / Evaluation of Subjective Effects of Substances with Abuse Potential questionnaire
WHO	World Health Organization / Organización Mundial de la Salud (OMS)



## Resumen

En muchos países, el uso de preparados de cannabis, con una cantidad estandarizada de  $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y de cannabidiol (CBD) para uso médicos está en aumento. Este incremento hace necesario obtener información de las propiedades de cada preparado por las diferentes vías de administración. No existen estudios sobre la farmacocinética y efectos farmacológicos agudos de la mayoría de preparados de cannabis en matrices biológicas convencionales (sangre/suero y orina) y no convencionales (fluido oral y sudor) tras la administración de un mismo preparado estandarizado de cannabis en formulación oral (decocción, aceite) y vaporizado.

**Métodos:** Se realizó un ensayo clínico de Fase I, simple ciego (abierto), no aleatorizado, que evaluó la administración de un preparado de cannabis estandarizado (FM2, Italia) que contenía un 5,9% de THC y un 8,4% de CBD. FM2 se administró mediante tres formulaciones diferentes (decocción, aceite y vaporizado), una formulación por sesión.

En el estudio participaron 43 voluntarios sanos de ambos sexos, en proporciones diferentes, con experiencia previa en el consumo recreativo de cannabis. Trece sujetos recibieron 100 mL de decocción de cannabis (1,8 mg de THC y 3,7 mg de CBD), otros trece fueron tratados con 0,45 mL de aceite (1,8 mg de THC y 3,8 mg de CBD) y 14 sujetos inhalaban 100 mg de cannabis (THC 0,6 a 2 mg y CBD de 0,8 a 3 mg) mediante el vaporizador Volcano®. Se obtuvieron muestras de sangre seriadas durante 24 horas, así como de saliva, sudor y orina. Los efectos farmacológicos, subjetivos y fisiológicos, fueron evaluados mediante el uso de diferentes cuestionarios y escalas y la toma de constantes vitales.

**Resultados:** Tras la administración oral (decocción, aceite) se observó que la absorción de THC y THCA fue similar en ambas, a pesar de que el aceite contenía más cantidad de THC. Por otra parte, el aceite contenía más CBD y menos CBDA y, aun así, la absorción fue significativamente mayor en la decocción. Con la administración de la formulación vaporizada se lograron unas concentraciones máximas mucho mayores de THC y de CBD,

alcanzadas más precozmente en comparación con las formulaciones orales, pero menores de THCA y de CBDA.

La proporción entre los metabolitos principales del THC fue similar en las tres formulaciones oral (decocción y aceite de cannabis) y vaporizada, siendo THC-COOH-GLuc el metabolito con mayor concentración, seguido por el THC-CCOH. En las tres formulaciones (decocción, aceite y vaporizada) el 7-COOH-CBD y 7-OH-CBD mostraron las concentraciones séricas más altas.

En relación con los efectos fisiológicos y subjetivos de la formulación oral (decocción y aceite), se observaron muy leves cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, intensidad, colocado (*“high”*), somnolencia, hambre y sedación (la decocción indujo una mayor sensación de hambre y somnolencia). La administración vaporizada produjo mayores efectos que las orales, que fueron leves en la presión arterial y un aumento significativo en la frecuencia cardíaca. Las sensaciones de intensidad o bienestar, así como el colocón, se presentaron como máximos a los 10 minutos. En la formulación vaporizada, la sensación de hambre y somnolencia apareció antes y fue más intensa. En ninguna de las tres formulaciones se observaron efectos adversos graves y mostraron buena tolerabilidad.

Conclusión: La farmacocinética de los cannabinoides en fluidos biológicos en individuos tratados con cannabis medicinal FM2 oral y vaporizado presentó concentraciones dentro del margen conocido y mostró alta variabilidad interindividual, probablemente por la difícil estandarización de las preparaciones.

Existen diferencias en la absorción, especialmente con menor absorción en las formulaciones orales, aunque los resultados sugieren que la decocción generalmente se absorbe mejor que el aceite. La inhalación con vaporizador produce concentraciones rápidas y elevadas inicialmente.

## Resum

A molts països, l'ús de preparats de cànnabis, amb una quantitat estandarditzada de  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC) i de cannabidiol (CBD) per a ús mèdic està en augment. Aquest increment fa necessari obtenir informació de les propietats de cada preparat per les diferents vies d'administració. No hi ha estudis sobre la farmacocinètica i efectes farmacològics aguts de la majoria de preparats de cànnabis en matrius biològiques convencionals (sang/sèrum i orina) i no convencionals (fluid oral i suor) després de l'administració d'un mateix preparat estandarditzat de cànnabis en formulació oral (decocció, oli) i vaporitzat.

**Mètodes:** Es va fer un assaig clínic de Fase I, simple cec (obert), no aleatoritzat, que va avaluar l'administració d'un preparat de cànnabis estandarditzat (FM2, Itàlia) que contenia un 5,9% de THC i un 8,4% de CBD. FM2 es va administrar mitjançant tres formulacions diferents (decocció, oli i vaporitzat), una formulació per sessió.

A l'estudi van participar 43 voluntaris sans dels dos sexes, en proporcions diferents, amb experiència prèvia en el consum recreatiu de cànnabis. Tretze subjectes van rebre 100 mL de decocció de cànnabis (1,8 mg de THC i 3,7 mg de CBD), tretze més van ser tractats amb 0,45 mL d'oli (1,8 mg de THC i 3,8 mg de CBD) i 14 subjectes van inhalar 100 mg de cànnabis (THC 0,6 a 2 mg i CBD de 0,8 a 3 mg) mitjançant el vaporitzador Volcano®. S'obtingueren mostres de sang seriades durant 24 hores, així com de saliva, suor i orina.

Els efectes farmacològics, subjectius i fisiològics van ser avaluats mitjançant l'ús de diferents qüestionaris i escales i la presa de constants vitals.

**Resultats:** Després de l'administració oral (decocció, oli) es va observar que l'absorció de THC i THCA va ser similar a totes dues, tot i que l'oli contenia més quantitat de THC. D'altra banda, l'oli contenia més CBD i menys CBDA, i tot i així, l'absorció va ser significativament més gran en la decocció. Amb l'administració de la formulació vaporitzada es van aconseguir unes concentracions màximes moltes més grans de THC i de CBD, aconseguides

més precoçment en comparació amb les formulacions orals, però menors de THCA i de CBDA.

La proporció entre els metabòlits principals del THC va ser similar en les tres formulacions oral (decocció i oli ) i vaporitzada, sent el THC-COOH-Gluc el metabòlit amb més concentració, seguit pel THC-CCOH. A les tres formulacions (decocció, oli i vaporitzada) el 7-COOH-CBD i 7-OH-CBD van mostrar les concentracions sèriques més altes.

Pel que fa als efectes fisiològics i subjectius de la formulació oral (decocció i oli), es van observar canvis lleus en la pressió arterial i la freqüència cardíaca, intensitat, col·locat ("high"), somnolència, gana i sedació (la decocció amb més intensitat). L'administració vaporitzada va produir més efectes que les orals, que van ser lleus en la pressió arterial i un augment significatiu en la freqüència cardíaca. Les sensacions d'intensitat o benestar, així com el col·locat van aparèixer amb màxims als 10 minuts. La sensació de gana i somnolència va aparèixer abans i va ser més intensa al vaporitzat. Cap de les tres formulacions va presentar efectes adversos greus i van mostrar bona tolerabilitat.

Conclusió: La farmacocinètica dels cannabinoides en fluids biològics en individus tractats amb cànnabis medicinal FM2 oral i vaporitzat va presentar concentracions dins del marge conegut i va mostrar alta variabilitat interindividual, probablement per la difícil estandardització de les preparacions.

Hi ha diferències en l'absorció, especialment amb menys absorció en les formulacions orals, encara que els resultats suggereixen que la decocció generalment s'absorbeix millor que l'oli. La inhalació amb vaporitzador produeix concentracions ràpides i elevades inicialment.

## Abstract

In many countries, the use of cannabis preparations with a standardized amount of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) for medical use is increasing. This increase makes it necessary to obtain information on the properties of each preparation by the different routes of administration. There are no studies on the pharmacokinetics and acute pharmacological effects of most cannabis preparations in conventional (blood/serum and urine) and non-conventional (oral fluid and sweat) biological matrices after the administration of the same standardized cannabis preparation in oral formulation (decoction, oil) and vaporized.

**Methods:** A Phase I, single blind (open), non-randomized clinical trial was conducted, evaluating the administration of a standardized cannabis preparation (FM2, Italy) containing 5.9% THC and 8.4% CBD. FM2 was administered using three different formulations (decoction, oil, and vaporized), one formulation per session.

The study included 43 healthy volunteers of both sexes, in different proportions, with previous experience in recreational cannabis use. Thirteen subjects received 100 mL of cannabis decoction (1.8 mg THC and 3.7 mg CBD), thirteen others were treated with 0.45 mL of oil (1.8 mg THC and 3.8 mg CBD), and 14 subjects inhaled 100 mg of cannabis (THC 0.6 to 2 mg and CBD 0.8 to 3 mg) using the Volcano® vaporizer. Blood samples collected over a 24-hour period, as well as saliva, sweat and urine. Pharmacological, subjective and physiological effects were assessed using different questionnaires and scales and by taking vital signs.

**Results:** After oral administration (decoction, oil), the absorption of THC and THCA was similar in both, despite the oil containing more THC. On the other hand, the oil contained more CBD and less CBDA, and absorption was significantly higher in the decoction. With the administration of the vaporized formulation, much higher maximum concentrations of THC and CBD were achieved, which were reached earlier compared to the oral formulations, but lower concentrations of THCA and CBDA were observed.



The ratio between the main metabolites of THC was similar in the three oral formulations (decoction and cannabis oil) and vaporized formulations, with THC-COOH-Gluc being the metabolite with the highest concentration, followed by THC-CCOH. In all three formulations (decoction, oil and vaporized), 7-COOH-CBD and 7-OH-CBD showed the highest serum concentrations.

Regarding physiological and subjective effects, it was observed that both oral formulations produced some of the prototypical effects of low doses of cannabis or THC in humans. In the case of the oral formulation (decoction and oil), mild changes in blood pressure and heart rate, intensity, high, drowsiness, hunger and sedation occurred (greater feeling in decoction than in oil). Vaporized administration produced greater effects than oral administration, with mild changes in blood pressure and a significant increase in heart rate, with a maximum effect at 10 minutes. The sensations of intensity or well-being, as well as high, were also maximum at 10 minutes. In the vaporized formulation, the sensation of hunger and drowsiness appeared earlier and were more intense with a slower decrease. In none of the three formulations, serious adverse effects were observed. All formulations showed a good tolerability.

Conclusion: The pharmacokinetics of cannabinoids in biological fluids in individuals treated with oral and vaporized FM2 medicinal cannabis presented concentrations within the known range and showed high interindividual variability, probably due to the difficult standardization of the preparations.

There are differences in absorption, especially with lower absorption in oral formulations, although the results suggest that the decoction is generally better absorbed than the oil. Inhalation with a vaporizer produces rapid and initially high concentrations.

# CONTENIDO

1.INTRODUCCIÓN .....	29
1.1. Historia del cannabis.....	29
1.2.Estado legal del consumo de cannabis en el mundo .....	32
1.3.Cannabis. Botánica, química y composición. Mecanismo de acción ..	34
1.4.Preparados y formas de consumo del cannabis .....	37
1.4.1.Cannabis recreativo .....	37
1.4.2.Potencia del cannabis.....	39
1.5.Epidemiología del consumo de cannabis.....	40
1.6.Mecanismo de acción de los cannabinoides.....	47
1.7.Farmacocinética del cannabis.....	49
1.7.1.Absorción .....	50
1.7.2.Distribución .....	51
1.7.3.Metabolismo.....	52
1.7.4.Eliminación.....	54
1.8.Efectos agudos y crónicos del cannabis .....	55
1.8.1.Efectos agudos del uso recreativo .....	55
1.8.2.Intoxicación por cannabis.....	58
1.8.3.Efectos crónicos.....	60
1.9.Cannabis medicinal.....	65
1.9.1.Marihuana medicinal o médica .....	65
1.9.2.Cannabis medicinal o médico .....	66
1.9.3.Posibles usos terapéuticos del cannabis medicinal .....	69
2.JUSTIFICACIÓN .....	75
3.HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	79
4.OBJETIVOS .....	83
5.MÉTODOS Y RESULTADOS .....	87
5.1. “Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis” .....	89

5.2. "Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis" .....	119
6.DISCUSIÓN .....	137
6.1.Discusión. Datos integrados.....	139
6.2.Discusión. Formulaciones orales (decocción y aceite).....	169
6.3.Discusión. Formulación vaporizada.....	178
7.CONCLUSIONES.....	189
8. BIBLIOGRAFÍA .....	195

# 1.INTRODUCCIÓN



# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1. Historia del cannabis

Desde la antigüedad el cannabis se ha empleado para diversos fines, entre estos destacan el uso de sus fibras para la cordelería y confección de tejidos, su uso como aditivo alimentario con el uso de su aceite y como fuente de nutrientes (cañamones/semillas que son ricas en proteínas vegetales, aminoácidos esenciales y ácidos grasos esenciales, de tipo omega 3 y 6). Debido a sus propiedades psicoactivas se ha empleado con fines religiosos y/o lúdicos y en ocasiones como tratamiento de algunas enfermedades (García, 2006; Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2009; Ayesta, 2014; Pain, 2015; Leal-Galicia, 2018, Colado, 2019; Crock, 2020).

La historia del cannabis y su uso por los seres humanos se remonta en la historia escrita al tercer milenio a.C., y según la evidencia arqueológica posiblemente al Neolítico B anterior a la alfarería (8800-6500C. a. C.).

Existen decoraciones de vasijas encontradas en Taiwan, que evidencian que la utilización del cáñamo empezó en el periodo de la alfarería.

En la literatura, la primera referencia del cannabis se remonta al año 2700 a.C., en el libro Pen Ts'ao del emperador Shen Nung conocido como el Divino Agricultor que clasificaba diferentes sustancias medicinales derivadas de la naturaleza. También existe evidencia de su uso en el Egipto antiguo.



Figura 1. Representaciones de cannabis en culturas antiguas (tomada de una fuente de uso público en Wikipedia).

El uso del cannabis ha variado en las diferentes culturas, pudiendo ir desde la obtención de cáñamo para la producción de cuerdas hasta fines medicinales y/o adictivos. Su uso se remonta sobre todo a las culturas asiáticas.

El uso del cáñamo para elaborar cuerdas, papel y prendas, así como para preparar aceites y alimentos se remonta hasta hace más de 5000 años. Telas con fibras de cannabis se encontraron en China y Turkestán. Tras propagarse por China, el cáñamo llegó a Corea y a la India (en el 2000 a.C. y 1000 a.C. respectivamente).

Existen registros egipcios con fecha aproximada de 1600 a.C. que constatan el uso del cannabis. Se han hallado restos de hachís en las tumbas de faraones como Amenofis IV o Ramsés II lo cual podría ser un indicio de su utilización en rituales religiosos.

Hay pruebas de que su uso se extendió por Oriente Medio en el 1400 a.C. y fue cultivada sobre todo por el pueblo escita. Eran tribus nómadas indoeuropeas (S-IX a. C. hasta el S-IV d.C.), que lo usaban mediante la inhalación de los vapores producto de la combustión. Usaban el cannabis para tratar enfermedades, en rituales funerarios y con fines religiosos. El pueblo

escita llevó el cannabis al sur de Ucrania y de Rusia, propagándose desde allí a la mayoría de los países europeos.

Por la influencia de Oriente Medio, durante los siguientes años el cultivo de cannabis comenzó a aparecer en África, y posteriormente se propagó por toda Europa.

La difusión posterior siguió la a expansión del Islam (S-VII y S-VIII). Los musulmanes introdujeron hacia el 1150 (S-XII) el cáñamo en España con el fin de producir textiles y papel. Hay que destacar que Marco Polo en sus exploraciones describe el uso de cannabis por cierta secta dirigida por un cacique llamado Hassan i Sabbah, que usaba el hachís para rituales asociados a control de personas, en la llamada secta de los “*hashishin*” (del que deriva el nombre «asesino»). La sustancia es mencionada por Scheherezade en los relatos de “Las mil y una noches”. Se ha asociado su uso a los “derviches giróvagos”, una secta sufí. Su cultivo es muy importante en el Rif marroquí, a la que llaman con el nombre de *kif*, y aún es hoy en día una de las fuentes más importantes de su llegada a Europa.

El cannabis se introdujo en América por los conquistadores que introdujeron su cultivo poco después del descubrimiento y colonización en 1590.

Parece que J. J. Moreau (de Tours) realizó el primer estudio científico sobre el cáñamo en París en 1845. Incluyendo estudios de autoadministración y en resultados de residentes de Egipto. Mencionar que Moreau pertenecía al club literario parisino “Le Club des Hashishins”, en que se consumía hachís. Otros miembros famosos del club fueron Charles Baudelaire, poeta en cuyo libro “Les paradis artificiels” describió los efectos del opio y del hachís. También el escritor Théophile Gautier, relatando sus experiencias con el cáñamo.

El cultivo y el consumo de marihuana fue una práctica común, pasando de una cultura a otra sin restricciones. Finalmente, el cannabis fue ilegalizado en la mayoría de los países a principios del siglo XX (García, 2006; Comisión



Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2009; Ayesta, 2014; Pain, 2015; Leal-Galicia, 2018, Colado, 2019; Crock, 2020).

El paso más importante en la historia de los cannabinoides fue el descubrimiento por Raphael Mechoulam del CBD en 1963 y del THC en 1964 y posteriormente del sistema cannabinoide endógeno con los ligandos endógenos y receptores (ver mecanismo de acción) (Mechoulam, 1963; Gaoni, 1964; Pertwee, 2006; Maccarone, 2015; Mechoulam, 2014; Pertwee, 2020).

## 1.2. Estado legal del consumo de cannabis en el mundo

Desde hace décadas el estado legal del consumo de cannabis ha sido objeto de debate y controversia. A comienzos del siglo XX, en casi todo el mundo la marihuana fue criminalizada. Definitivamente, el cannabis fue ilegalizado en 1928, tras la Convención Internacional del Opio, que se acordó en Ginebra en 1925.

La gran mayoría de países poseen leyes respecto al cultivo, posesión, consumo y venta de cannabis (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019; Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2022; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024).

Las leyes suelen contemplar penas por cultivo, tráfico cultivo o posesión para consumo propio, con variaciones en función del país. En Uruguay, Canadá, Sudáfrica y Holanda, la marihuana es totalmente legal. Uruguay fue el primer país que legalizó la marihuana en 2013, para todo tipo de uso. En un número considerable de Estados de EEUU se permite también la venta de marihuana para uso recreativo, con ciertas restricciones. En México desde 2021 es legal para consumo recreativo.

En Canadá el cannabis es legal desde 2001 para fines medicinales y desde el 2018 para fines recreativos. En Sudáfrica es legal desde 2018. Hasta muy recientemente, los Países Bajos es el único estado de la Unión Europea donde se permite la venta de marihuana y derivados para usos recreativos, en unos comercios con licencia denominados “*coffee shops*”. Aunque esta situación está cambiando.

A partir del 1 de abril de 2024, en Alemania es legal adquirir y consumir cannabis de forma recreativa y medicinal. Los alemanes pueden poseer, consumir y cultivar legalmente según lo establecido en la legislación, pero sólo se permite su comercialización en asociaciones cannábicas.

La venta y compra para uso medicinal incluye a la mayor parte de América del Norte, de Europa y de Oceanía, y según el país, con necesidad o no de receta médica.

En países como Nueva Zelanda, Australia, República Checa, Estados Unidos, Chile, Israel, Tailandia, Italia, la marihuana medicinal es legal, pero no su uso recreativo.

En Luxemburgo, Dinamarca, Reino Unido no está permitida la venta de marihuana medicinal, pero si sus derivados (en formato píldoras, bálsamos, cremas y aceites).

En España, en 2022 se debatió en el Congreso de los Diputados la posible regularización del cannabis medicinal. La Comisión de Sanidad y Consumo aprobó un dictamen al Gobierno a aprobar la regularización del cannabis.

El uso terapéutico del cannabis aún no está regulado en España, pendiente a fecha de hoy de la tramitación por el Gobierno. Los medicamentos cannabinoideos aprobados para comercialización en España son Sativex® (nabiximols, mezcla 1:1 de THC y CBD) y Epidyolex® (CBD), y se pueden obtener con permiso de la AEMPS como medicación extranjera preparados

como Cesamet® (Nabilona) o Marinol® (Dronabinol) para necesidades individuales en pacientes que lo precisen según criterio médico.

En España existen asociaciones cannábicas cuyos socios pueden acceder al cannabis de forma legal, aprovechando algunas lagunas en la legislación (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019; Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2022; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024).

### 1.3.Cannabis. Botánica, química y composición. Mecanismo de acción

El cannabis es una planta floral, que cuenta con diferentes subespecies entre las que destacan el cannabis *sativa*, *indica* y *ruderalis*), siendo la *Cannabis sativa* la principal especie.

La planta *Cannabis sativa* contiene más de 500 principios químicos diferentes, entre los cuales hay cientos de cannabinoides y de sustancias no cannabinoides.



Figura 2. Planta de cannabis, inflorescencia y su hoja (tomadas de una fuente de uso público en Wikipedia).

Los principales cannabinoides naturales son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN), el cannabigerol (CBG), la tetrahidrocannabivarina (THCV), el cannabicromeno (CBC), y sus respectivos ácidos. Entre los que destacan el ácido tetrahidrocannabinólico o tetrahidrocannabinol ácido (THCA o THCA-A), el cannabidiol ácido (CBDA), cannabigerol ácido (CBGA), la ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA), el delta-8-tetrahidrocannabinol (delta-8-THC), la cannabidivarina (CBDV) y la cannabidivarina ácido (CBDVA), la cannabigerovarina (CBGV) y la cannabinovarina (CBNV), entre otros (Grotenhermen, 2002; Hanuš, 2016; Andre, 2016; Papaseit, 2018; Colado, 2019; Poyatos, 2020; Boland, 2022; Fernández, 2023; Blebea, 2024).

Las sustancias no cannabinoides incluyen una gran variedad de terpenos y flavonoides que pueden tener cierta actividad farmacológica, pero mucho menor que el THC y CBD. Los terpenos son aceites identificados como la fuente de sabor y comprenden moléculas lipófilas con acción en las

membranas celulares, canales iónicos neuronales y musculares, receptores para neurotransmisores, receptores acoplados a proteínas G (odorantes), sistemas de segundos mensajeros y diferentes enzimas que podrían contribuir de forma sinérgica para producir acciones terapéuticas. Los flavonoides son pigmentos esenciales implicados en el olor y el sabor, y se encuentran principalmente en las inflorescencias-flores, hojas y tallos.

Un proceso clave en la bioquímica del cannabis es la conversión del ácido cannabigerólico (CBGA) en ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido cannabidiólico (CBDA), que son formas ácidas inactivas de los cannabinoides THC y CBD, ambas presentes de forma natural en la planta de cannabis. A temperaturas altas (por ejemplo, en consumo de productos de cannabis natural fumados y vaporizados) o mediante descarboxilación, el THCA puede convertirse en delta-9-THC o su isómero delta-8-THC. Además, el THCA puede oxidarse para formar ácido cannabinólico (CBNA), que se convierte en cannabinoil (CBN). Por otro lado, el CBDA puede convertirse en CBD (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2022).

Los cannabinoides más importantes son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (Grotenhermen 2002; Papaseit, 2018; Colado, 2019; Poyatos, 2020; Boland, 2022; Fernández, 2023; Blebea, 2024).

El THC posee efectos psicoactivos, produciendo los efectos subjetivos tales como relajación, sensación de bienestar, alteración de los sentidos visuales, auditivos, olfativos, fatiga y estimulación del apetito. También parece el responsable de las propiedades reforzadoras y adictivas. Estos efectos se deben a su acción sobre los receptores cannabinoides de los tipos 1 y 2 (CB1/CB-1 y CB2/CB-2) (Fernández J, 2023; Blebea NM, 2024) (ver más adelante en la sección de mecanismo de acción).

El cannabidiol (CBD) aunque también tiene efectos farmacológicos psicoactivos, a diferencia del THC no están relacionados con la recompensa y adicción (ver más adelante en la sección de mecanismo de acción).

## 1.4.Preparados y formas de consumo del cannabis

### 1.4.1.Cannabis recreativo

El cannabis en el mercado ilegal, o legal en algunos países, se encuentra en forma de diferentes preparados.

- Como hierba-inflorescencias de cannabis (marihuana, sinsemilla, y ditchweed) que, en función de su variedad *sativa*, *indica* o *ruderalis* tendrán mayor o menor porcentaje de THC o de CBD. La variedad *sativa* contiene mayor porcentaje de THC, la *índica* contiene mayor porcentaje de CBD, e incluso también variedades híbridas de alta potencia como “skunk” (75% *sativa* y un 25% *índica*).
- Resina de cannabis (hachís, hashis, grifa, kif)
- Cannabis líquido (aceite o decocción-infusión-té de cannabis)
- Vaporizador

Referente a las formas de consumo, desde la antigüedad el cannabis se ha consumido de diferentes modos y por diferentes vías de administración, tanto la vía oral como la vía inhalada (Papaseit, 2018; Colado, 2019; Poyatos, 2020; Socidrogalcohol, 2020; Boland, 2022; Fernández, 2023; Hill, 2023; Konradi, 2023; Ritte, 2023; Blebea, 2024).

Por vía oral, como productos sólidos (“cannabis butter” “majoun”, “brownies”, “galletas” o “bizcochos”, “gummies”, “polly-pops”) y líquidos (infusiones y tés-decocciones, “bhang”, “charas”, “ganja”, “tinturas” o “aceites”) (Poyatos, 2020).

En el caso de la vía inhalada pulmonar, los preparados se consumen de diferentes maneras:

- Son generalmente fumados en un cigarrillo liado, habitualmente mezclado con tabaco, recibiendo diversas denominaciones: “porro o joint”, canuto, peta, puro o “blunt”.

- También mediante pipas (de madera; metal “cachimba, shisha, hookah”, agua o “bong”).
- Mediante “Dabbing”, forma de consumo reciente en EEUU y Europa que consiste en extraer un aceite pegajoso con elevado contenido de THC (superior al 70%) (“honey”, “dabs”, “wax”, “shater”) mediante gas butano (butan hash oil [BHG]) a través de un dispositivo especialmente diseñado para ello el “dabrig” (nail, torch, carbcab y mat).
- En los últimos años, se ha puesto de moda nuevas formas de consumo mediante dispositivos electrónicos: cigarrillos electrónicos modificados (e-cigarettes) y vaporizadores (“vaporizers”).

El “cannavaping” hace referencia a inhalación de humo mediante cigarrillos electrónicos (e-cigarrillos) que son capaces de vaporizar e-líquidos enriquecidos con THC u otros modelos diseñados exclusivamente para el consumo de THC (por ejemplo “ejoint”) o únicamente CBD (KanaVape®) (Lanz, 2016, Papaseit, 2018).

Existen gran variedad de vaporizadores: portátiles, de sobremesa o eléctricos. El vaporizador Volcano® además de ser una alternativa a los modos de consumo recreativos de THC, es el único aprobado como dispositivo médico en la UE y Canadá (Hazekamp, 2006; Lanz, 2006, Papaseit, 2018; Poyatos, 2020).

En cuanto a la forma de consumo del cannabis, la forma con mayor prevalencia es el porro o canuto (91,4%), seguido a continuación (10,3%) por inhalación mediante el uso de pipas de agua, cachimbas o *shishas* y bongs. Son menos frecuentes los cigarrillos electrónicos con un 5,3% y el consumo por vía oral (galletas, bizcochos o pasteles, entre otros) con un 1,4%. Las prevalencias en España van descendiendo, excepto los cigarrillos electrónicos que se mantienen estables desde 2019 (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2022; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024; United Nations Office on Drugs and Crime, 2024).

### 1.4.2.Potencia del cannabis

El contenido o porcentaje (%) de THC y su relación con el CBD, conocida como la relación THC/CBD, es lo que define la potencia farmacológica del cannabis y la intensidad de sus efectos psicoactivos o terapéuticos. Mayores concentraciones de THC y los menores de CBD en el cannabis tienen mayor peso sobre los riesgos para la salud. Existe una tendencia ascendente en cuanto al contenido (porcentaje) de THC de la hierba de cannabis decomisada en los Estados Unidos y Europa.

En Europa, el contenido medio de THC de la hierba de cannabis decomisada ha aumentado desde 2009 un 40%. La resina de cannabis ha visto su contenido triplicado. En los Estados Unidos aumentó al doble la potencia de la hierba, con un contenido promedio del 14,35% de THC. En algunos estados que han legalizado el consumo de cannabis recreativo, los productos del cannabis mayoritariamente tienen un contenido del 20% y los concentrados de cannabis hasta un 70% de THC.

En parte el aumento de contenido de THC podría estar relacionado con el aumento del cultivo de plantas de alta potencia en interiores. El mercado del cannabis en Europa está variando, se está sustituyendo la resina proveniente de Marruecos por la hierba de alta potencia de invernaderos de Europa Central y Occidental.

En Estados Unidos, se está pasando a hierba producida localmente en lugar de importarla de México.

El aumento del contenido de THC acompañado de la disminución del contenido de CBD puede asociarse a efectos más nocivos. La reducción del CBD puede incrementar los riesgos para la salud, al reducirse la modulación que puede ejercer sobre los efectos psicoactivos del THC. Una mayor proporción de THC se puede relacionar con incrementos del consumo recreativo, la aparición de adicción-trastorno por consumo de cannabis y una mayor posibilidad de comorbilidad psiquiátrica (European Monitoring Centre



for Drugs and Drug Addiction, 2020; Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2022; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024; United Nations Office on Drugs and Crime, 2024)

## 1.5. Epidemiología del consumo de cannabis

Considerando la población mundial de 2021, se calcula que 1 de cada 17 personas entre 15 y 64 años había consumido cannabis en los 12 meses anteriores. Considerar que globalmente el número de personas consumiendo drogas aumentó de 240 millones en 2011 a 296 millones en 2021 (representando un 5,8 % de la población mundial en las edades entre 15 a 64 años), y supone un 23% de aumento. La interpretación debe tener en cuenta que ha habido un relevante crecimiento demográfico.

El cannabis sigue siendo la droga ilegal más consumida en todo el mundo, cuando se excluyen el alcohol y el tabaco. En 2022, el cannabis siguió siendo la droga más consumida en todo el mundo, estimándose un total de 228 millones de usuarios en el último año, seguida de los opioides, con 60 millones, los estimulantes de tipo anfetamínico, con 30 millones, y la cocaína y el “éxtasis”, con 23 millones y 20 millones respectivamente. El consumo de cannabis está en alza y, alrededor del 70% de los consumidores son hombres, pero esta diferencia de género se va reduciendo en algunas subregiones (en América del Norte, las mujeres son el 42 % de los consumidores) (United Nations Office on Drugs and Crime, 2024).

En Europa, el Informe Europeo sobre Drogas 2024 (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024) indica que el cannabis sigue siendo la droga ilícita más consumida en la Unión Europea con diferencia, con una prevalencia de uso cinco veces mayor que la siguiente droga. Las encuestas nacionales sobre el consumo de cannabis estiman que aproximadamente el 8 % de los adultos europeos (22,6 millones de personas de entre los 15 y los 64 años) han consumido la droga en el último año. En la

UE, el consumo de cannabis entre las personas de entre 15 y 34 años se estima en un 15,0 % (15,1 millones), y los hombres declaran el doble que las mujeres. En los jóvenes de entre 15 a 24 años, se calcula que el 18,6 % (8,8 millones) consumieron la droga en el último año. El 9,7 % (4,6 millones) la consumieron en el último mes. Se estima que alrededor del 1,3 % (3,7 millones) de los adultos en el rango entre los 15 a 64 años consumen diariamente o casi cada día (en otras palabras, consumen la droga 20 o más días en el último mes). En el rango de edad entre los 15 a 34 años, se calcula que el 2,0 % (2,0 millones) son consumidores diarios o casi a diario. Resaltar que es el grupo con más probabilidades de experimentar problemas asociados con cannabis. Unas tres cuartas partes de los usuarios adultos de entre los 15 a los 64 años son hombres y tienen menos de 35 años la mayoría de ellos (54 %).

En la Encuesta Web Europea sobre Drogas de 2021 se encontró que el 93 % de los que respondieron habían consumido cannabis en los últimos 12 meses. Los encuestados explicaron que la hierba de cannabis se consume por sus efectos eufóricos y calmantes, para reducir el estrés o relajarse, para divertirse o colocarse y para mejorar el sueño o socializar. Mayormente consumieron hierba, un 32 % resina, un 25 % comestibles y un 17 % extractos. Este resultado podría indicar el uso de varias formas en las mismas personas (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2021).

En Europa, se calcula que unas 92.000 personas iniciaron un tratamiento especializado por problemas relacionados con el consumo de cannabis en 2021 (son el 36 % de las peticiones de tratamiento), y alrededor de 58.000 lo hicieron por primera vez. En los nuevos pacientes de tratamiento, la droga problemática más citada fue el cannabis, que representa el 43 % de todos los que iniciaron un tratamiento por primera vez en Europa (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024). El cannabis ocupa un número importante de las intoxicaciones agudas por drogas en los servicios de urgencias. En los resultados de la red hospitalaria Euro-DEN Plus en 2022, el cannabis fue la droga con mayor frecuencia notificada. Estando implicada en el 29 % de las urgencias atendidas por toxicidad aguda por drogas (25 % en

el año 2021) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024).

Las incautaciones de productos de cannabis continuaron en niveles históricamente altos en 2022, lo que indica la alta disponibilidad de esta droga. La potencia de la resina de cannabis decomisada siguió aumentando en 2022, y la muestra media de hachís-resina contiene alrededor del 25 % de THC. Esta cifra es muy elevada comparativamente con años previos. El contenido medio de THC de la hierba de cannabis decomisada está alrededor del 10 %, sin cambios relevantes en los últimos años (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024).

Algunos cannabinoides semisintéticos han aparecido recientemente en el mercado comercial de algunas partes de Europa. Se trata de sustancias que se producen seguramente a partir del cannabidiol extraído del cannabis (cáñamo) que tiene muy bajo contenido de THC. Hay que recordar que el CBD no está controlado por las convenciones internacionales sobre drogas. Probablemente el cannabinoide semisintético que se encuentra con mayor frecuencia en el mercado es el hexahidrocannabinol (HHC), pero también, más recientemente, el hexahidrocannabiforol (HHC-P) y el tetrahidrocannabiforol (THCP). Todos ellos disponibles comercialmente en algunos estados miembros de la Unión Europea donde se venden como alternativas supuestamente “legales” al cannabis. Los problemas de salud de algunos de estos preparados, en especial el HHC, han acabado en que al menos 18 de los estados miembros lo han incluido dentro de las listas de sustancias controladas en abril de 2024. Estas prohibiciones han llevado a la aparición de nuevos preparados no controlados (por ejemplo, del 8-delta-THC, tetrahidrocannabivarina-THC-V, 10-Hidroxihexahidrocannabinol-10-OH-HHC o cannabidiforol-CBDP) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol, 2022; Graziano, 2023; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2023; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024; Abdel-Kader, 2024). También hay en el mercado de algunos países algunos preparados con bajo contenido en THC y variable de

CBD, los llamados “cannabis light” (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2020).

En España la prevalencia del consumo de drogas se realiza mediante dos encuestas, una en población de alumnos de secundaria (14-18 años) denominada ESTUDES, que se cumplimenta en los centros educativos. La otra se realiza en el domicilio de la población general y se denomina EDADES, incluyendo población entre 15 y 65 años. Se realizan en años alternos (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2022; Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2023; Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2024).

Según el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) en su Encuesta ESTUDES del uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (Estudio ESTUDES, Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2024), el alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida entre los estudiantes de edades comprendidas entre los 14 y los 18 años, seguida del tabaco y a continuación el cannabis.

Entre los estudiantes de 14 a 18 años, el cannabis es la sustancia psicoactiva ilegal con mayor prevalencia de uso en 2023, el 26,9% admiten su consumo alguna vez en su vida, 21,8% lo realizaron en el último año y el 15,6% de los alumnos en los últimos 30 días. Analizando por tramos el uso del último mes, lo más frecuente y en ambos sexos es que el consumo haya sido esporádico (1 o 2 días), y sólo en menos casos el consumo se extendía a 20 días o más días (1,7% en alumnos y 1,0% en alumnas).

Siguiendo la tendencia de los últimos años, mientras que la tendencia fue ascendente entre 1994 y 2004, se observa una tendencia al descenso que se estabiliza en 2023. El inicio del consumo comienza antes de cumplir los 15 años (14,9 años de promedio) en ambos sexos, manteniéndose sin apenas variaciones en los últimos años.

En términos generales, el consumo de cannabis es más frecuente en los chicos en comparación con las chicas, pero a medida que pasan los años estas diferencias se reducen. La excepción está en los alumnos de 14 años en que las chicas tienen prevalencias más altas en los tramos de consumo analizados (alguna vez en la vida, los últimos 12 meses y los últimos 30 días).

La mayoría de los consumidores (75,7%) fuman cannabis mezclándolo con tabaco, aunque si comparamos con los datos de 2021, existe un aumento del 12 % en el consumo de cannabis sin mezclar. La cantidad consumida en el periodo “los últimos 30 días”, es de 3,4 porros de media. Si lo desglosamos por sexos los chicos consumen más que las chicas (4,0 vs. 2,8 porros, respectivamente).

En cuanto a la forma de consumo del cannabis en el último mes y considerando las opciones de principalmente marihuana, principalmente hachís o los dos tipos, los resultados son similares. En los últimos 30 días, el 35,2% de los estudiantes que usaron cannabis lo habían fumado principalmente como marihuana (hierba), siendo esta forma mayor en las chicas.

Un porcentaje del 87,1% de los estudiantes de entre los 14 años y los 18 años, que no han probado nunca hachís o marihuana, responde que no lo probarían si fuese legal. Mientras que un 12,9% responden afirmativamente que lo probarían si fuese legal (un 5,3% menos respecto al 2021).

Para evaluar el consumo de riesgo o problemático, es decir aquel relacionado con mayores problemas de salud, se introdujo desde 2006 en el cuestionario ESTUDES la escala Cannabis Abuse Screening Test (CAST) (Legleye, 2007). La escala CAST es un instrumento validado para el cribado. Consiste en 6 preguntas que intentan identificar patrones o conductas de riesgo asociadas al consumo de cannabis en el último año. Las respuestas clasifican a los usuarios en tres grupos: por un lado, los consumidores no problemáticos (con una puntuación entre 0–1), después los consumidores con riesgo bajo de tener problemas (con una puntuación entre 2–3) y finalmente los

consumidores con riesgo elevado de tener problemas (con una puntuación de 4 o más puntos). Se considera que el consumidor es problemático o presenta consumo de riesgo si tiene una puntuación de 4 o superior en la escala CAST.

Entre los alumnos que consumieron cannabis en el último año y que contestaron la escala CAST de la encuesta, el 69,2% presentaron una puntuación 0–1, el 16,3% una puntuación 2–3 y el 14,5% una puntuación mayor o igual a 4. Respecto a la edad, el consumo problemático se observa en el 12,4% de los usuarios de 14 años, es estable entre los de 15 años y aumenta hasta 16,4% en los alumnos de 16 años. Es entre los alumnos de 18 años donde se encuentra más frecuentemente el patrón de consumo problemático (16,6%).

Por sexo, no se observan diferencias en el tipo de consumo de los consumidores problemáticos de cannabis. Mas del 50% de los que presentan un consumo problemático, responden que consumen marihuana y hachís, indistintamente. En los hombres la marihuana y el hachís se encuentran más extendidas que en las mujeres. Para los consumidores problemáticos, sin considerar el sexo, la forma más frecuente de consumo es mezclándolo con tabaco. Hay cierta diferencia en el número de porros consumidos al día entre sexos. Entre los chicos que presentan un consumo problemático, el promedio de porros al día fue 7,5%, superando en casi 2,5 porros al de las chicas (5,1%).

Según el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) en su Informe 2023 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España correspondiente a la encuesta EDADES (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2023), los resultados respecto al cannabis se describen seguidamente.

De nuevo el cannabis es la droga ilegal con mayor prevalencia de consumo en la población española entre los 15 a los 64 años. En los resultados de 2022, el 40,9% de la población encuestada dijo haber consumido cannabis alguna vez en la vida. Para el consumo en el último año, la prevalencia fue del 10,6%

y en el último mes es fue 8,6%. El consumo a diario en el último mes fue del 2,8% de la población.

La edad media de inicio del consumo se sitúa algo por encima de los 18 años. El consumo de cannabis es más común en hombres que en mujeres, y la prevalencia del consumo disminuye con el incremento de la edad.

Si se dividen los resultados de uso de cannabis por grupos de edad, para el consumo de en el último año los porcentajes son del 10,6 % entre los 15-64 años, del 22,6% entre los 15-24 años, 15,9% entre los 25–34 años, 10,2% entre los 35–44 años, 6,4% entre los 45–54 años, y finalmente del 3,1% entre los 55–64 años.

Para el consumo de en los últimos 30 días, los porcentajes son del 8,6% entre los 15–64 años, del 17,1% entre los 15–24 años, 13,4% entre los 25–34 años, 18,4% entre los 35–44 años, 5,3% entre los 45–54 años, y finalmente del 2,8% entre los 55–64 años.

De promedio, el número medio de porros consumidos al día es de 2,7, con valores ligeramente superiores en los hombres si comparamos con las mujeres (2,8 vs 2,5, respectivamente).

El consumo de marihuana está más extendido que el de hachís, si se consideran los consumidores en el último mes. Un 49% ha fumado marihuana, comparando al 21,9% que ha consumido hachís. El fumar ambos tipos (marihuana y hachís) es una práctica más habitual en el sexo masculino que en el femenino. Independientemente del sexo, un 88,1% de los consumidores lo hacen mezclándolo con tabaco.

La prevalencia de consumo problemático de cannabis en 2022, en la población de los 15 a los 64 años fue del 1,9%, representando alrededor de 600.000 personas. Si solo se tienen en cuenta los que han consumido cannabis en los últimos 12 meses y que han contestado la escala CAST, la prevalencia de consumo problemático se situó en el 21,5%. El consumo

problemático está más extendido entre los hombres que entre las mujeres (24,2% frente a 15,4%).

El número de inicios de tratamiento con ingreso por cannabis en 2021 fue de 12.350 personas, que representan el 17,8% de todas admisiones a drogas. En España, en 2021, el fármaco estuvo implicado en el 44 % de los casos de consultas en urgencias hospitalarias por intoxicación aguda (más de 2.700 de 6.200) según un estudio periódico realizado durante una semana en 16 de las 19 comunidades autónomas de España.

## 1.6.Mecanismo de acción de los cannabinoides

Como se ha mencionado previamente, el THC posee efectos psicoactivos y parece el responsable de las propiedades reforzadoras y adictivas, así como de los efectos positivos (relajación, sensación de bienestar, apetito). Estos efectos se deben a su acción sobre los dos tipos de receptores cannabinoides, CB-1 y CB-2. El THC se comporta como un agonista parcial (Flórez, 2013; Maccarrone, 2015; Fernández, 2023; Maccarrone, 2023; Blebea, 2024).

El cannabidiol (CBD) aunque también tiene efectos farmacológicos psicoactivos, a diferencia del THC no están relacionados con la recompensa y adicción (ver más adelante en la sección de mecanismo de acción). Están principalmente implicados en la nocicepción y la sensibilidad térmica, la regulación del estado anímico, modulación del apetito y de la actividad sexual, además de propiedades antitumorales y antieméticas, entre otras. El CBD no tiene acción directa sobre los receptores CB1 y CB2, que son responsables de los efectos psicoactivos reforzadores, sino sobre receptores acoplados a proteínas G (GPR55), receptores serotoninérgicos (5HT-1a), opioides (mu y delta), receptores de potencial transitorio [TRPV-vaniloide (TRPV1, TRPV2), TRPA-ankirina (TRPA1), TRPM-melastatina (TRPM-8), transportador equilibrativo de los nucleósidos (ENT), receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR- $\gamma$ ). Su activación e implicación en una o varias de estas vías difiere en función de la concentración de éste (Fasinu, 2016;



Papaseit, 2018; Colado, 2019; Poyatos, 2020; Boland, 2022; Fernández, 2023; Blebea, 2024).

Los efectos prototípicos del cannabis dependen fundamentalmente de la concentración de THC, que varía entre el 5 y el 25 % y como se ha comentado previamente se ha incrementado en los últimos años. Sólo las plantas femeninas contienen THC en concentraciones apreciables (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024).

Recientemente ha aparecido en el mercado ilegal un gran número de cannabinoides sintéticos con la explosión del fenómeno de las nuevas sustancias psicoactivas. Son ejemplos el JWH-018, JWH-210, JWH-122 o UR144, entre otros muchos, que se venden como incienso, especies o preparados herbáceos para fumar y cuya composición cannabinoide no se declara (*spice drugs, synthetic cannabinoids*). Son el primer grupo en número de sustancias y decomisos de NPS (Mustata, 2009; Theunissen, 2018; Maida, 2021; Martínez, 2021; Alias-Ferri, 2022; Theunissen, 2022; Papaseit, 2023; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2024).

Los cannabinoides interaccionan en el organismo con los receptores CB que están acoplados a proteínas G, y cuyos ligandos endógenos son derivados de ácidos grasos poliinsaturados, como la anandamida o el 2-araquidonilglicerol. Se han descrito al menos dos tipos de receptores cannabinoides el CB1 y el CB2 (Hill, 2023; Ritte, 2023; Blebea, 2024).

Los receptores CB1 modulan la actividad de diversos canales iónicos, inhiben la enzima adenililciclase y activan la vía de las MAP-quinasas. Están localizados en el SNC y son los principales responsables de los efectos psicótropos de los cannabinoides. Los receptores CB2 son sobre todo periféricos y los responsables de los efectos inmunomoduladores, entre otros (Hill, 2023; Ritte, 2023; Blebea, 2024).

El sistema cannabinoide endógeno también incluye otros componentes. Una proteína transportadora de membrana, que es la responsable de la recaptación de los cannabinoides endógenos, y dos enzimas que controlan la activación y disponibilidad de los endocannabinoides. Estas son la hidrolasa de amida de los ácidos grasos (FAAH) y la monoglicerol-lipasa (MLG). Es relevante el hecho de que los cannabinoides endógenos se sintetizan en la postsinapsis a demanda y se liberan a la sinapsis para actuar sobre los receptores cannabinoides presinápticos. Por tanto, se trata de una neurotransmisión retrógrada y por ello que reguladora de la actividad neuronal. El THC actúa como un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, mientras tanto la mayoría de los cannabinoides sintéticos son agonistas puros (Papaseit, 2018; Colado, 2019; Poyatos, 2020; Socidrogalcohol, 2020; Boland, 2022; Fernández, 2023; Hill, 2023; Ritte, 2023; Blebea, 2024).

La estimulación crónica del sistema endocannabinoide puede inducir adicción, y también derivar en consecuencias neurobiológicas con repercusión clínica. Así, por un lado, se puede encontrar alteraciones en los procesos cognitivos (atención, memoria, toma de decisiones, asunción de riesgos o control de impulsos) y además se acompañan de un incremento de trastornos mentales tanto primarios como inducidos (trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos psicóticos, entre otros). Estas consecuencias son mucho más graves si el consumo se inicia en la adolescencia. No existe un tratamiento específico para la adicción a cannabis (PNSD, 2009; Torrens, 2012; Araos, 2014; Galindo, 2014; Volkow, 2014; Boland, 2022; Fernández, 2023; Hill, 2023; Konradi, 2023; Ritte, 2023; Blebea, 2024).

## 1.7. Farmacocinética del cannabis

La cantidad de THC y la velocidad de absorción dependen de la vía de administración. Por inhalación de humo, la absorción es muy rápida y la cantidad absorbida depende de la forma cómo se fume (cigarrillos, pipas de agua o vaporizadores). En pocos segundos se inician los efectos y estos son completos antes de media hora (Ohlsson, 1980; Grotenhermen, 2003;

Huestis, 2007; Lucas, 2018; Papaseit, 2018; Poyatos, 2020; Monfort, 2022; Moazen-Zadeh, 2024).

### 1.7.1. Absorción

La principal vía de administración del cannabis es inhalada pulmonar, sobre todo la fumada y después vaporizada. El THC y el CBD se detentan en el plasma segundos después de la inhalación inicial, observándose concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) entre 1 y 30 minutos. La biodisponibilidad del THC tras su inhalación varía entre el 10% al 35%, mientras que la biodisponibilidad del CBD varía entre el 11% al 45%. La cantidad absorbida depende del número de inhalaciones, la duración de cada bocanada y la profundidad de la inhalación.

La inhalación y la administración en la boca (oromucosa) de cannabis evitan o disminuyen el metabolismo de primer paso (presistémico), que normalmente se observa con la administración por vía oral de cannabis. Los preparados bucales, como los aerosoles conteniendo nabiximols (Sativex®), se absorben rápidamente, lo que da lugar a concentraciones plasmáticas de THC más elevadas que las alcanzadas por vía oral, aunque inferiores a las de la inhalación. Estos preparados rápidos son los preferidos para los que sujetos que prefieren efectos rápidos o para los pacientes en que sus síntomas requieren un alivio rápido.

El THC y el CBD son lipófilos y tienen baja biodisponibilidad oral. Se estima que la biodisponibilidad oral es aproximadamente del 5 al 10% debido a una absorción errática. Padecen una degradación gástrica y un elevado metabolismo hepático de primer paso, alcanzando una concentración máxima plasmática entre 1 y 5 horas (T<sub>max</sub>) después de la administración oral, aunque se puede retrasar más. Los efectos comienzan dentro de los 30–60 minutos posteriores a la ingestión y pueden durar hasta 6 horas después de la administración. Como resultado de este perfil, las formulaciones orales son

beneficiosas sobre todo para pacientes que requieren un alivio prolongado de los síntomas y uso repetido.

La administración transdérmica de cannabis evita el metabolismo de primer paso. El cannabis tiene una naturaleza altamente hidrofóbica que impide la difusión a través de la capa acuosa de la piel. Diferentes estudios han demostrado que el CBD tiene una mayor permeabilidad cutánea que el THC (Poyatos, 2020).

El cannabis administrado por vía rectal sufre una disminución del metabolismo de primer paso, lo que produce una mayor biodisponibilidad del 52 al 61% en comparación con la administración oral (Grotenhermen, 2003; Huestis, 2007; Lucas, 2018; Papaseit, 2018; Poyatos, 2020; Monfort, 2022; Moazen-Zadeh, 2024).

### 1.7.2. Distribución

Los cannabinoides generalmente presentan una alta liposolubilidad, lo que les permite cruzar fácilmente las barreras hematoencefálica, placentaria y del tejido mamario. El THC es altamente liposoluble y este es el motivo por el cual se almacena principalmente en el tejido adiposo. También se distribuye en hígado, cerebro, y riñón. Se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%, principalmente a las lipoproteínas y la albúmina, y se acumulan como se ha comentado en hígado, pulmones y tejidos grasos. Por ello se observa una farmacocinética multicompartimental. El volumen de distribución ( $V_d$ ) de THC y CBD en adultos varía de 2,5 a 10 L/kg (para un peso de 70 kg).

Los cannabinoides se encuentran en saliva (fluido oral) en concentraciones elevadas y relacionadas con las concentraciones en sangre. En sudor de pueden encontrar concentraciones bajas de THC y CBD (Grotenhermen, 2003; Huestis, 2007; Lucas, 2018; Papaseit, 2018; Poyatos, 2020; Monfort, 2022; Moazen-Zadeh, 2024). También se encuentran en leche materna, en la

placenta, cordón umbilical y meconio, aunque el número de estudios es escaso (Monfort, 2022; Castro-Navarro, 2024).

### 1.7.3. Metabolismo

Los dos cannabinoides principales, el THC y el CBD, padecen un extenso metabolismo en el hígado, principalmente algunas de las isoenzimas del citocromo P450 como CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. En humanos, estos procesos implican hidroxilación u oxidación, seguida de glucuronidación por las enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (UGT).

En las figuras 3 y 4 se muestran las principales vías metabólicas del THC y del CBD.

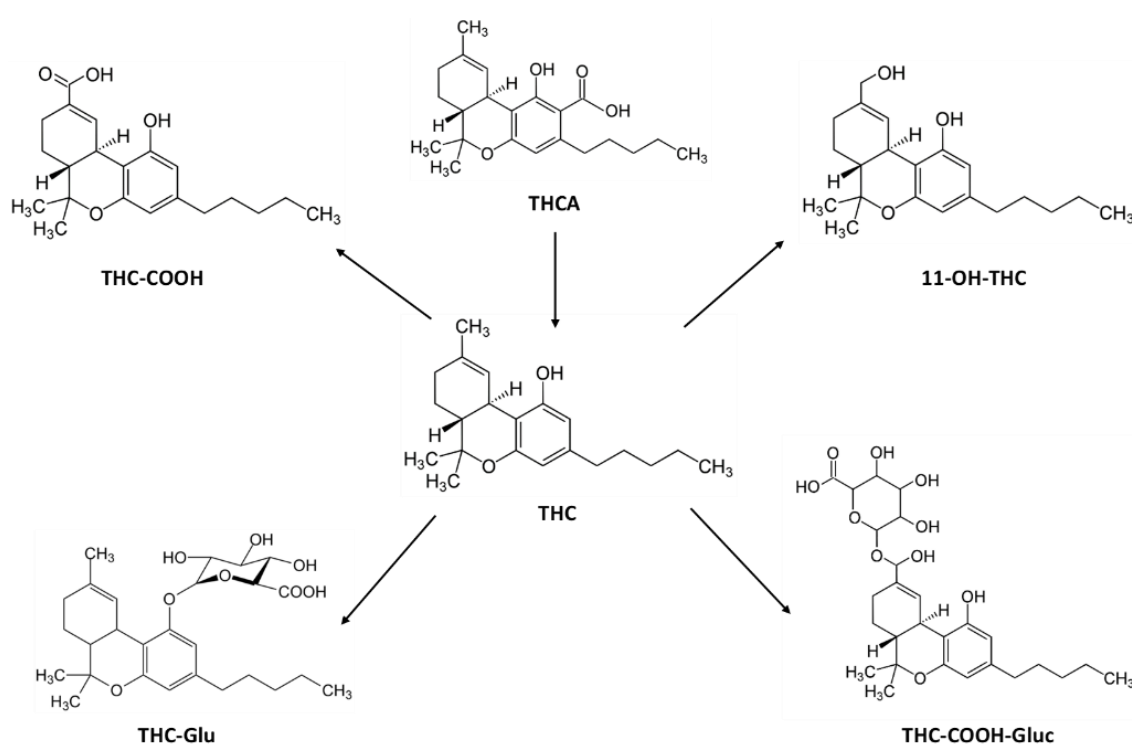


Figura 3. Precursores y metabolitos principales del THC (modificado de Busardò, 2021, acceso abierto).

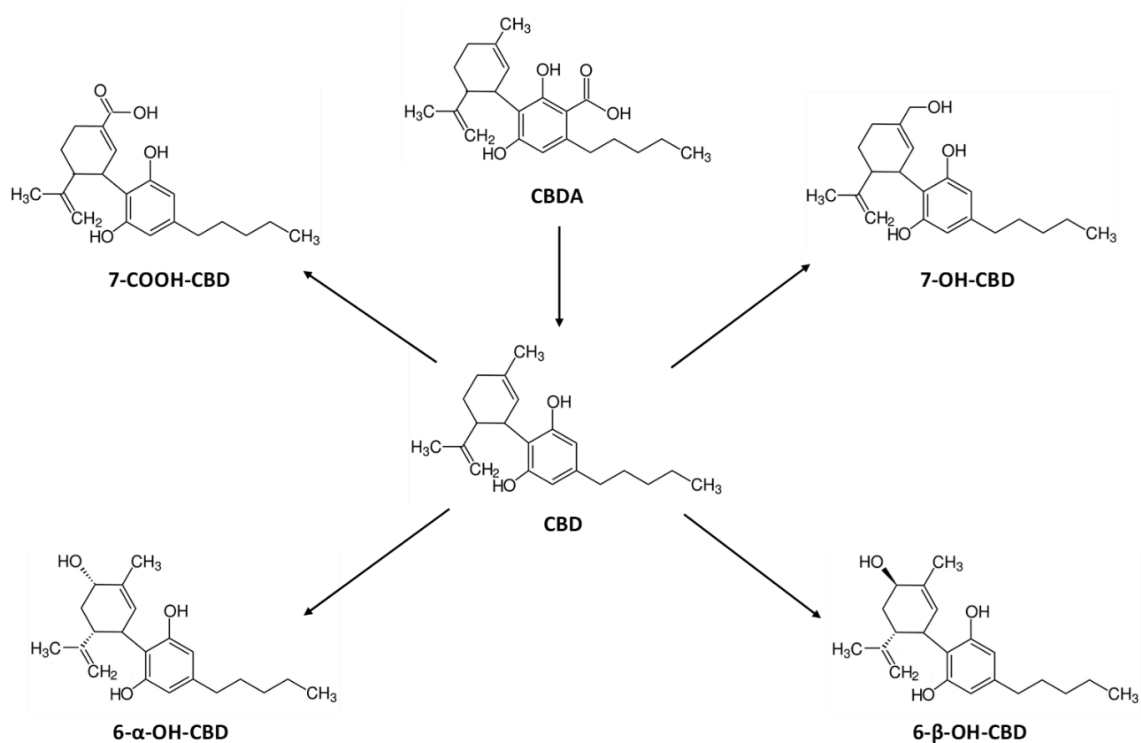


Figura 4. Precursores y metabolitos principales del CBD (modificado de Busardò, 2021, acceso abierto).

El THC presenta un metabolismo de primer paso en el hígado, transformándose en 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), principalmente a través de la enzima CYP2C9. Este metabolito es activo y ligeramente más potente que el  $\Delta^9$ -THC. Además, el 11-OH-THC puede atravesar más fácilmente la barrera hematoencefálica. El 11-OH-THC se transforma en el hígado por el CYP2C9 en varios metabolitos que son inactivos, incluido el 11-nor-carboxi- $\Delta^9$ -THC (THC-COOH), que posteriormente se une al ácido glucurónico para producir THC-COO-Glucurónico. Estos metabolitos inactivos se excretan a través de la orina principalmente. Otras vías metabólicas involucran a las enzimas CYP3A4 y UGT, identificándose más de 50 metabolitos distintos del THC.

El CBD se metaboliza principalmente por las isoenzimas CYP2C19, CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6. Las isoformas de la UGT son responsables de la conjugación de fase II del CBD son la UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7. Después de la hidroxilación por CYP2C9 se forma 7-hidroxi CBD (7-OH-CBD), que sigue metabolizándose y que se excreta en las heces y menos en la orina (Grotenhermen, 2003; Huestis, 2007; Lucas, 2018; Papaseit, 2018; Poyatos, 2020; Monfort, 2022; Moazen-Zadeh, 2024).

Diferentes estudios “in vitro” han demostrado que los cannabinoides y los principales metabolitos del THC son inhibidores fuertes de varias enzimas del citocromo P450, incluidas CYP2B6, CYP2D6, CYP1A2 y CYP2C9. El CBD es inhibidor del CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6 y CYP2E1. Además, el CBD es un inhibidor débil de CYP1A2 y de la glicoproteína P (P-gp) (Smith, 2024).

#### 1.7.4. Eliminación

El THC se excreta principalmente por las heces por eliminación biliar (65–80 %) y por la orina (20–35%). Tras el consumo de THC, la orina contiene predominantemente metabolitos ácidos, como el THC-COOH, mientras que las heces contienen metabolitos tanto neutros como ácidos, siendo el THC-COOH (28%) y el 11-OH-THC (20%) los más abundantes. En el caso del CBD, la mayor parte se excreta sin modificar en las heces (33%), y en menor cantidad en orina, tanto como CBD o glucurónido de CBD.

La semivida de eliminación del THC es muy variable y dependiente de la vía de administración. Por vía inhalada se caracteriza por una fase inicial rápida y una semivida intermedia relativamente corta (aproximadamente 4 horas), seguida de una fase de eliminación terminal muy prolongada, que oscila entre 24 y 36 horas o incluso más. Esta duración prolongada se atribuye a la lenta redistribución del THC desde compartimentos profundos como los tejidos grasos. Como resultado, se pueden detectar concentraciones de THC

superiores a 1 µg/L en la sangre de consumidores habituales durante más de 24 horas después del último consumo de cannabis. Los metabolitos de THC aparecen en orina durante días o semanas tras su uso único o repetido.

El CBD presenta una semivida de eliminación terminal elevada, con valores de  $24 \pm 6$  horas tras administración intravenosa,  $31 \pm 4$  horas después de la inhalación y de 2 a 5 días después de la administración oral diaria de forma repetida.

Varios estudios muestran en consumidores de cannabis, que existe una correlación positiva entre los niveles de THC y COOH-THC en plasma y en saliva y en relación el deterioro del rendimiento psicomotor. Las concentraciones plasmáticas de THC y COOH-THC alcanzan niveles máximos ( $C_{max}$ ) a partir de los 15–20 minutos y los 45 minutos respectivamente (Hartman 2013, Battistella 2013, Camí 1991, Farré 2007). Tras el pico máximo de concentración de THC y COOH-THC los niveles plasmáticos descienden rápidamente hasta niveles basales ( $<2$  ng/mL), entre las 3 y las 4 horas tras el consumo (Grotenhermen, 2003; Farré, 2007; Huestis, 2007; Lucas, 2018; Papaseit, 2018; Poyatos, 2020; Monfort, 2022; Moazen-Zadeh, 2024).

## 1.8.Efectos agudos y crónicos del cannabis

### 1.8.1.Efectos agudos del uso recreativo

El consumo de cannabis de obtención ilegal lleva generalmente al uso de preparados de contenido desconocido y muy variable, aun considerando que el producto provenga de plantas con semillas que aseguren contenidos conocidos. Generalmente los consumidores no conocen la composición exacta, ni la proporción de los dos componentes principales (THC y CBD). Como se ha comentado previamente en los últimos años el contenido de THC del cannabis ha ido aumentando a nivel mundial.



Hay una elevada variabilidad interindividual en los efectos farmacológicos agudos del cannabis, que dependen de varios factores como la dosis, el contenido de THC, la proporción THC/CBD, la forma de administración, así como de otros factores individuales y del contexto en que se consume.

Los efectos agudos se observan poco tiempo después de la administración, ya sea en consumidores ocasionales o en consumidores crónicos. En estos últimos puede aparecer cierto grado de tolerancia a los efectos.

Cuando se consume por vía inhalada (fumada en porro o vaporizador) los efectos aparecen muy rápidamente, mientras que se pueden retrasar varias horas si se usan preparados por vía oral. No hay diferencias en los efectos farmacológicos agudos tras la administración de THC y marihuanas fumadas (Wachtel, 2002).

El consumo de cannabis recreativo busca la sensación de colocón (“*high*”, “*stoned*”), bienestar y cambios ligeros en las percepciones. Los efectos agudos incluyen sensación de estimulación y bienestar (euforia, estar a gusto) y después sedación (relajación, somnolencia, sedación y sueño). Se produce una agudización de las percepciones visuales, auditivas y también táctiles, así como una distorsión ligera del espacio y tiempo. También aparece locuacidad, risa fácil, y aumento del apetito. Al mismo tiempo se altera la memoria reciente, y existe dificultad en la concentración, de la atención e incoordinación motriz. Puede aparecer ligera taquicardia y discreto aumento de la presión arterial en sedestación e hipotensión al incorporarse, así como ptosis palpebral y enrojecimiento conjuntival. Globalmente los efectos provocan una dificultad de atención y pueden afectar el aprendizaje (Camí, 1991; Farré, 2007; Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2009; Ayesta, 2013; Volkow, 2014; Colado, 2019; Boland, 2022; Fernández, 2023; Gorelick, 2023; Konradi, 2023; Hill, 2023; Ritte, 2023).

Respecto a los efectos agudos sobre el rendimiento psicomotor incluyen un claro enlentecimiento en la velocidad de reacción, una cierta incoordinación motora, y una afectación de la atención dividida. En las tareas de conducción simulada o real se observa una desviación que modifica la denominada “desviación estándar de la posición lateral del vehículo” (SDLP), una medida del mantenimiento dentro de un carril de circulación, la corrección necesaria para conseguirlo y las salidas de carril. Este parámetro es muy sensible a los efectos del alcohol y las drogas. Los efectos del cannabis son similares a una dosis baja de alcohol y los efectos de la combinación potencian los efectos. Estos efectos sobre el rendimiento psicomotor dependen de la dosis y modifican la habilidad de conducir un vehículo o de manejar maquinaria de precisión. Hay algunos estudios que muestran un mayor riesgo de colisiones o accidentes, que pueden resultar en lesiones y muerte en las personas que conducen bajo los efectos de cannabis, aunque es cierto que el riesgo es menor que al asociado al alcohol (Camí, 1991; Ramaekers, 2006; Battistella, 2013; Hartman, 2013; Ramaekers, 2016; Arkel, 2020). En estudios recientes realizados en estados norteamericanos en que la venta de cannabis es legal, se observa un incremento en la tasa de accidentes de tráfico (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías y Centro canadiense sobre el consumo de sustancias y adicciones, 2018; Fernandez 2023; Gorelick, 2023).

Hay la creencia que en los preparados combinados con concentraciones similares de THC y CBD, la inclusión del CBD podría atenuar algunos de los efectos del THC. No hay pruebas definitivas. En un estudio en voluntarios sanos se observó que la combinación de cannabinoides produjo menos efectos ansiogénicos que el THC sólo cuando la ansiedad basal era baja, no provocando la reducción en las personas que presentaban ansiedad basal elevada (Hutten, 2022). En un estudio de conducción de vehículos, no se encontraron diferencias en las desviaciones de trayectoria entre los que recibieron de forma vaporizada una dosis con sólo THC 13.75 mg y la combinación de THC/CBD (13.75 mg: 13,75 mg), mientras que no se observaron diferencias en la conducción en los recibieron sólo CBD 13,75 mg o placebo (Arkel, 2020).

El consumo de cannabis agudo y crónico aumenta el riesgo de padecer un accidente vascular cerebral (Volkow, 2014; Socidrogalcohol, 2020; Gorelick, 2024).

Desde hace décadas se ha discutido si el consumo de cannabinoides puede ser una puerta de entrada al consumo de otras drogas de abuso, como la heroína o cocaína, los datos disponibles no permiten establecer conclusiones claras al respecto (Volkow, 2014; Socidrogalcohol, 2020; Gorelick, 2024).

### 1.8.2. Intoxicación por cannabis

La intoxicación por cannabis es poco frecuente y generalmente de intensidad leve o moderada, excepto en consumo de cantidades elevadas por vía oral que puede causar intoxicaciones graves. En algunos sujetos, especialmente en inexpertos o tras el consumo de dosis elevadas puede aparecer ansiedad, disforia, síntomas paranoides y/o pánico, que habitualmente desaparecen de forma espontánea al transcurrir unas pocas horas. La intoxicación aguda por cannabis puede producir un episodio psicótico agudo caracterizado por ideas delirantes, alucinaciones, ansiedad y agitación, confusión y amnesia. Habitualmente estos cuadros agudos tienden a desaparecer espontáneamente a las pocas horas a medida que el THC se elimina del organismo (Volkow, 2014; Nogué, 2019; Schep, 2020; Socidrogalcohol, 2020; Gorelick, 2024).

El individuo suele explicar el antecedente y puede presentar hiperemia conjuntival. En general no se recomienda ningún tratamiento, aunque si se precisa sedación se pueden administrar benzodiazepinas.

Para los cannabinoides sintéticos se han descrito muchos casos de intoxicaciones graves con cuadros psicóticos muy floridos, taquicardia e hipertensión, convulsiones e incluso la muerte, síntomas que se relacionan con su potencia como agonistas y a que no contienen CBD.

Los criterios diagnósticos según el DSM-5-TR se resumen en la Tabla 5 siguiente

Tabla 5. Criterios diagnósticos intoxicación por cannabis según el DSM-5-TR (modificado de Asociación Americana de Psiquiatría, 2023).

<b>“Criterios diagnósticos intoxicación por cannabis según el DSM-5-TR</b>
<p>A. Consumo reciente de cannabis.</p> <p>B. Comportamiento problemático o cambios psicológicos clínicamente significativos (p. ej., descoordinación motora, euforia, ansiedad, sensación de paso lento del tiempo, alteración del juicio, aislamiento social) que aparecen durante o poco después del consumo de cannabis.</p> <p>C. Dos (o más) de los signos o síntomas siguientes que aparecen en el plazo de dos horas tras el consumo de cannabis:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Inyección conjuntival.</li><li>2. Aumento del apetito.</li><li>3. Boca seca.</li><li>4. Taquicardia.</li></ol> <p>D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental, incluido una intoxicación con otra sustancia.</p>
<p><i>Especificar si:</i></p> <p><b>Con alteraciones de la percepción:</b> Alucinaciones con un juicio de realidad inalterado, o aparición de ilusiones auditivas, visuales o táctiles, en ausencia de delirium.</p> <p><b>Nota de codificación:</b> El código CIE-9-MC es <b>292.89</b>. El código C1E-10-MC depende de si existe o no un trastorno concomitante por consumo de cannabis y de si aparecen o no alteraciones de la percepción.</p> <p><b>Para la intoxicación por cannabis sin alteraciones de la percepción:</b> Si existe un trastorno concomitante leve por consumo de cannabis, el código CIE-10-MC es <b>F12.129</b>, y si existe un trastorno concomitante <b>moderado o grave</b> por consumo de cannabis, el código CIE-10-MC es <b>F12.229</b>. Si no existe ningún trastorno concomitante por consumo de cannabis, el código CIE-10-MG es <b>F12.929</b>.</p> <p><b>Para la intoxicación por cannabis con alteraciones de la percepción:</b> Si existe un trastorno concomitante leve por consumo de cannabis, el código CIE-10-MC es <b>F12.122</b>, y si existe un trastorno concomitante moderado o grave por consumo de cannabis; el código CIE-10-MC es <b>F12.222</b>. Si no existe ningún trastorno concomitante por consumo de cannabis, el código CIE-10-MC es <b>F12.922</b>.”</p>

### 1.8.3.Efectos crónicos

El uso prolongado de cannabis se asocia a un peor rendimiento cognitivo con alteración de la memoria y atención (síndrome amotivacional). Estos efectos parecen parcialmente reversibles cuando se abandona el consumo y se asociarían a cambios estructurales cerebrales en hipocampo, corteza prefrontal y cerebelo (Batalla, 2013; Galindo, 2014).

El consumo crónico de cannabis se asocia con un aumento del riesgo de padecer trastornos mentales. La relación del consumo de cannabis, psicosis aguda y aparición de esquizofrenia parece bien establecida en múltiples estudios. Los consumidores crónicos presentan un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. El riesgo de padecer esquizofrenia y otras psicosis aumenta al incrementarse la frecuencia de consumo, la potencia del cannabis usado, o si la edad de inicio es de antes de los 15 años. También hay una relación clara entre consumo de cannabis y aparición del primer episodio psicótico. Se estima que hasta el 5–10% de casos de esquizofrenia podrían estar relacionados con el consumo de cannabis en jóvenes (Hasin, 2020; Tirado, 2020; Boland, 2022; D'Souza, 2022; Fonseca, 2023; González-Pinto, 2023, Konradi, 2023; Gorelick, 2024).

El cerebro es más vulnerable a los efectos de la droga durante el desarrollo, desde el periodo prenatal, la infancia y la adolescencia hasta los 21 años. Se ha descrito la influencia de interacciones entre genética y ambiente (variantes COMT Val158Met o DRD2 rs1076560). Los episodios son más frecuentes en personas con antecedentes personales o familiares de psicosis. No se ha observado un incremento de cuadros de psicosis en los estados norteamericanos en que la venta de cannabis es legal (Batalla, 2013; Hasin, 2020; Tirado, 2020; Boland, 2022; D'Souza, 2022, Fonseca, 2023, González-Pinto, 2023; Gorelick, 2024). Se ha observado el genotipo de la COMT modula los efectos subjetivos de la THC, así se observan mayores reacciones disfóricas en sujetos portadores de la variante Met/Met en comparación con otras (Pelgrim, 2023).

También es un factor de riesgo para desarrollar trastornos de tipo afectivo como la depresión, el trastorno bipolar, o los trastornos de ansiedad.

El trastorno por consumo de cannabis se asocia a otros trastornos mentales en lo que se denomina comorbilidad o patología dual. También se asocia a una mayor tasa de intentos suicidas y mayor mortalidad (Fonseca, 2023, González-Pinto, 2023).

Los cannabinoides son débiles reforzadores positivos en comparación con otras drogas. Su administración provoca liberación de dopamina en el núcleo accumbens. La exposición crónica a cannabinoides provoca cambios adaptativos en los receptores, en los sistemas de transducción de la señal y en la función del sistema opioide endógeno, cuya relación con el sistema cannabinoide es muy íntima (Colado, 2019; Fernández, 2023; Hill, 2023).

El consumo reiterado puede acabar en un consumo problemático que puede llevar a un trastorno por consumo de cannabis (adicción de cannabis), que presenta una tolerancia moderada a sus efectos en SNC y periféricos. Ha podido definirse un síndrome de abstinencia que implica dependencia física leve en humanos.

No existe por el momento tratamiento farmacológico específico o aprobado para el tratamiento de la adicción a cannabis, siendo el tratamiento sintomático (Araos, 2014; Volkow, 2014; Socidrogalcohol, 2020; Hasin, 2020; Asociación Americana de Psiquiatría, 2023; Fonseca, 2023; González-Pinto, 2023; Konradi, 2023; Gorelick, 2024). Hay algunas evidencias de que la legalización del cannabis se acompaña de un incremento en trastorno por consumos y daños para la salud (Cantor, 2024).

A continuación, se muestran en la tabla los criterios diagnósticos de trastorno por consumo de cannabis.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de trastorno por consumo de cannabis según el DSM-5-TR (modificado de Asociación Americana de Psiquiatría, 2023).

<b>“Criterios diagnósticos de trastorno por consumo de cannabis según el DSM-5-TR</b>
<p>A. Un modelo problemático de consumo de cannabis que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se consume cannabis con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.</li> <li>2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de cannabis.</li> <li>3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir cannabis, consumirlo o recuperarse de sus efectos.</li> <li>4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir cannabis.</li> <li>5. Consumo recurrente de cannabis que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.</li> <li>6. Consumo continuado de cannabis a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del mismo.</li> <li>7. El consumo de cannabis provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.</li> <li>8. Consumo recurrente de cannabis en situaciones en las que provoca un riesgo físico.</li> <li>9. Se continúa con el consumo de cannabis a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el mismo.</li> <li>10. Tolerancia, definida por alguno de los signos siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Una necesidad de cantidades cada vez mayores de cannabis para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.</li> <li>b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de cannabis.</li> </ol> </li> <li>11. Abstinencia, manifestada por alguno de los signos siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Presencia del síndrome de abstinencia característico del cannabis (véanse los Criterios A y B del conjunto de criterios de abstinencia de cannabis, pág. 271).</li> <li>b. Se consume cannabis (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de la abstinencia.</li> </ol> </li> </ol>
<i>Especificar si:</i>

**En remisión inicial:** Después de haberse cumplido previamente todos los criterios de un trastorno por consumo de cannabis, no se ha cumplido ninguno de ellos durante un mínimo de 3 meses, pero sin llegar a 12 meses (excepto el Criterio A4 “Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir cannabis”, que puede haberse cumplido).

**En remisión continuada:** Después de haberse cumplido previamente todos los criterios de un trastorno por consumo de cannabis, no se ha cumplido ninguno de ellos durante un periodo de 12 meses o más (excepto el Criterio A4 “Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir cannabis”, que puede haberse cumplido).

*Especificar si:*

**En un entorno controlado:** Este especificador adicional se utiliza cuando el individuo está en un entorno con acceso restringido al cannabis.

**Código basado en la gravedad actual:** Nota para los códigos CIE-10-MC: Si también existe una intoxicación o abstinencia de cannabis, o cualquier otro trastorno mental inducido por el cannabis, no deben utilizarse los códigos siguientes para el trastorno por consumo de cannabis. En lugar de ello, el trastorno concomitante por consumo de cannabis viene indicado por el carácter en 4a posición del código del trastorno inducido por el cannabis (véase la nota de codificación de la intoxicación o abstinencia por cannabis, o de un trastorno mental específico inducido por el cannabis). Por ejemplo, si existe un trastorno por consumo de cannabis y un trastorno de ansiedad inducido por cannabis concomitantes, solamente se indica el código del trastorno de ansiedad, cuyo carácter en 4a posición indica si el trastorno concomitante por consumo de cannabis es leve, moderado o grave: F12.180 para un trastorno leve por consumo de cannabis con un trastorno de ansiedad inducido por cannabis, o F12.280 para un trastorno moderado o grave por consumo de cannabis con un trastorno de ansiedad inducido por cannabis.

*Especificar la gravedad actual:*

**305.20 (F12.10) Leve:** Presencia de 2–3 síntomas.

**304.30 (F12.20) Moderado:** Presencia de 4–5 síntomas.

**304.30 (F12.20) Grave:** Presencia de 6 o más síntomas.”

En referencia a la abstinencia, los síntomas de abstinencia son generalmente leves, incluso en los consumidores de grandes cantidades. Los síntomas más comunes son irritabilidad, ansiedad, trastornos del sueño, una pérdida de apetito o de peso, intranquilidad, un estado de ánimo deprimido y algún síntoma físico (entre ellos dolor abdominal, espasmos y temblores, cefalea, sudoración, fiebre, y escalofríos). La mayoría de ellos desaparecen durante la primera semana de abstinencia. No existe un tratamiento específico para la



abstinencia y pueden prescribirse tratamientos sintomáticos a criterio médico, si se precisan (Hasin, 2020; Asociación Americana de Psiquiatría, 2023; Fonseca, 2023; González-Pinto, 2023; Gorelick, 2024).

En la siguiente Tabla 7 se describen los criterios de abstinencia de cannabis según el DSM-5-TR.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de abstinencia por cannabis según el DSM-5-TR (modificado de Asociación Americana de Psiquiatría, 2023).

<b>“Criterios diagnósticos de abstinencia de cannabis según el DSM-5-TR 292.0 (F12.288)</b>
<p>A. Cese brusco del consumo de cannabis, que ha sido intenso y prolongado (p. ej. consumo diario o casi diario, durante un periodo de varios meses por lo menos).</p> <p>B. Aparición de tres (o más) de los signos y síntomas siguientes aproximadamente en el plazo de una semana tras el Criterio A:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Irritabilidad, rabia o agresividad.</li><li>2. Nerviosismo o ansiedad.</li><li>3. Dificultades para dormir (es decir, insomnio, pesadillas).</li><li>4. Pérdida de apetito o de peso.</li><li>5. Intranquilidad.</li><li>6. Estado de ánimo deprimido.</li><li>7. Por lo menos uno de los síntomas físicos siguientes que provoca una incomodidad significativa: dolor abdominal, espasmos y temblores, sudoración, fiebre, escalofríos o cefalea.</li></ol> <p>C. Los signos o síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p> <p>D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental, incluidas una intoxicación o abstinencia de otra sustancia.</p>
<p><i>Especificar si:</i></p> <p><b>Nota de codificación:</b> El código CIE-9-MC es 292.0. El código CIE-10-MC para la abstinencia de cannabis es F12.288. Obsérvese que el código CIE-10-MC indica la presencia concomitante de un trastorno moderado o grave por consumo de cannabis, lo que refleja el hecho de que la abstinencia de cannabis solamente aparece en presencia de un trastorno moderado o grave por consumo de este.</p>

No es admisible codificar un trastorno concomitante leve por consumo de cannabis con una abstinencia de este.”

Las consecuencias sociales del consumo crónico de cannabis incluyen una disminución del rendimiento académico y de fracaso escolar, violencia física de pareja y maltrato infantil y accidentes de tráfico.

El síndrome de hiperémesis cannabinoide es un cuadro que afecta a consumidores crónicos de cannabis, que se caracteriza por episodios recurrentes de náuseas, vómitos y dolor abdominal, curiosamente ceden con baños de agua caliente y sólo desaparece al abandonar completamente el consumo (Nogué, 2019; Schep, 2020; Fonseca, 2023; González-Pinto, 2023).

Durante el embarazo, el uso de cannabinoides se ha asociado a irritabilidad, inquietud, alteraciones del sueño y disminución del apetito en el recién nacido, alteraciones cognitivas durante los primeros años de vida y trastornos conductuales a más largo plazo (Tirado, 2020; Fonseca, 2023; González-Pinto, 2023; Gorelick, 2024). Algunos estudios sugieren que se podría afectar la producción de leche materna (Castro-Navarro, 2024).

## 1.9.Cannabis medicinal

El cannabis, además de su consumo con finalidades recreativas, puede ser usado con finalidades médico-terapéuticas: “marihuana medicinal” y “cannabis medicinal” (Papaseit, 2018; Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019).

### 1.9.1.Marihuana medicinal o médica

El término “marihuana medicinal” incluye el uso de la propia planta (*Cannabis Sativa*) no procesada o un extracto de ésta para tratar síntomas o una enfermedad.

En EEUU, está permitido el uso medicinal de marihuana en aquellos pacientes con una enfermedad médica relevante (“*medical serious condition*”) entre las que se incluyen algunas docenas de patologías y síntomas que van desde ansiedad, insomnio, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDHA), depresión, anorexia a artritis, entre otras. Esta medicación se puede prescribir únicamente en forma de capsulas, líquidos y/o aceites para vaporizar o inhalar.

### 1.9.2.Cannabis medicinal o médico

El “cannabis medicinal”, a diferencia de la marihuana medicinal, es un término amplio que engloba el uso del cannabis y los cannabinoides con finalidad terapéutica. Como tal, incluye medicamentos aprobados por las agencias reguladoras competentes, así como productos farmacéuticos fabricados con Buenas Prácticas de Manufactura (BPF-GMP).

Se ha autorizado en muchos países la comercialización de varios medicamentos que contienen cannabinoides. Los que se consumen con fines médicos pueden proceder directamente de la planta del cannabis (cannabinoides de origen vegetal, también conocidos como fitocannabinoides) o sintetizarse en un laboratorio (cannabinoides sintéticos).

Actualmente los fármacos cannabinoides comercializados en el mundo son dronabinol (Marinol® y Syndros®) y nabilona (Cesamet®) en Reino Unido y Estados Unidos y nabiximol (Sativex®) en la Unión Europea (22 países, entre los que se incluye España), Canadá y Reino Unido. Además, recientemente se ha aprobado en Estados Unidos y Unión Europea una solución oral de CBD de origen vegetal (Epidyolex® o Epidiolex®) (ver las páginas

<http://www.fda.gov/>; <https://www.aemps.gob.es/>; <http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Los medicamentos de cannabis medicinal autorizados en España son dos:

- Sativex®, cuyo principio activo es el nabiximol/nabiximols (THC y CBD en cantidades similares 1:1). Es una solución para pulverización bucal. Está indicado según su ficha técnica “como tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento”. Este medicamento fue autorizado en España para su comercialización el 16 de julio de 2010.
- Epidyolex®, cuyo principio activo es el CBD. Se presenta como una solución oral. Está indicado según ficha técnica “como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad. Epidyolex está indicado como tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad”. Este medicamento fue sido autorizado en España para su comercialización el 5 de diciembre 2019.

En España se han autorizado la importación de otros fármacos como medicamentos extranjeros en casos excepcionales de esclerosis múltiple o como antiemético en tratamientos oncológicos o para aumentar el apetito en anorexia asociada a pérdida de peso en pacientes con SIDA. Dichos medicamentos son:

- Marinol® y Syndros®, cuyo principio activo es el dronabinol (THC sintético). Se presenta en forma de cápsulas el primero y en solución oral el segundo. El dronabinol, según su ficha técnica, está indicado para el tratamiento sintomáticos de “la anorexia asociada a la pérdida

de peso en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y disminuir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia contra el cáncer, generalmente después del fracaso de los tratamientos previos”.

- Cesamet® y Canemes®, cuyo principio activo es la nabilona (cannabinoide sintético similar al THC). Se presentan como cápsulas para uso oral. La indicación principal es “disminuir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia, habitualmente después del fracaso de los tratamientos previos”.

Como producto farmacéutico, en Holanda el cannabis se puede comprar como flores de cannabis estandarizadas en THC y CBD. De variedad sativa: Bediol® (6,5% THC, 8% CBD- granulado), Bedrobinol® (THC 13,5%, CBD <1%), Bedrocan® (THC 22%, CBD <1%). De variedad indica: Bedica® (THC 14%, CBD <1%), Bedrolite® (THC 0.4% y CBD 9%), Bedropuur® (THC % elevado, CBD <1%, disponible para investigación) (<http://www.bedrocan.nl/>). La composición de los distintos preparados puede variar de lote a lote.

En Canadá, además de flores de cannabis estandarizadas en contenido de THC y CBD (THC 0,7–22%, CBD 0,5–13%) disponen también de aceites de cannabis con diferentes concentraciones (THC 1–18,3%, CBD 0,2–20%) (<https://www.cannimed.ca/>).

Hay otros países en que se pueden comprar productos de cannabis medicinal bajo control de las autoridades sanitarias como en Nueva Zelanda, Alemania o Reino Unido, entre otros.

El Ministerio de Salud Italiano, en noviembre de 2015, autorizó el cultivo y producción de cannabis medicinal con un Decreto Ministerial. El cultivo en interiores de las inflorescencias femeninas de cannabis a una temperatura fija y ciclos de luz y oscuridad produjeron una composición estandarizada de diferentes cannabinoides por el Instituto Farmacéutico Militar de Florencia, Italia (Pacifici, 2017).

El mismo decreto permite el uso de cannabis medicinal únicamente en la preparación de té de cannabis mediante indicaciones estandarizadas. No se incluyó la preparación y el uso del aceite de cannabis, ya que no se podían establecer condiciones estandarizadas en ese momento y no se disponía de información sobre los efectos secundarios y la toxicidad aguda para los preparados aceitosos. En contraste con estas recomendaciones, varias farmacias de todo el territorio nacional comenzaron a producir y vender aceites de cannabis utilizando diferentes condiciones y tipos de aceites. Por ello desde enero de 2017, el Gobierno Italiano ha puesto a la venta preparaciones de cannabis estandarizadas (inflorescencias-flores para fumar o preparar té o aceite) producidas por el Instituto Farmacéutico Militar de Florencia. Esta variedad de cannabis medicinal sativa, llamada FM2 (farmacéutica, militar y 2 cannabinoides) o también conocida como "cannabis di stato" o "cannabis italiana", tiene un porcentaje de THC y CBD que varía del 5–8% y del 7–12%, respectivamente. Presenta un perfil y contenido de cannabinoides similar al preparado holandés Bediol® (Pellesi, 2018). Además, incorporó después el llamado preparado FM1 con un contenido de THC del 13–20% y de CBD de <1%). Este producto se parece en contenido a los preparados holandeses de Bedica® o Bedrocan® (Papaseit, 2018; Organización Panamericana de la Salud, 2019; Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019).

Esta tesis trata sobre la determinación de la farmacocinética del preparado FM2 tras su administración oral (decocción-infusión-té y aceite) e inhalada mediante un vaporizador.

### 1.9.3. Posibles usos terapéuticos del cannabis medicinal

El THC y el CBD están presentes en las inflorescencias de las plantas de cannabis junto con sus formas carboxiladas no psicoactivas: el ácido tetrahidrocannabinólico A (THCA) y el ácido cannabidiólico (CBDA), que recientemente han estado implicados en los beneficios del cannabis en modelos animales. Sin embargo, cuando el cannabis está expuesto al calor,

al oxígeno y a la luz, los dos compuestos ácidos se descarboxilan a THC y CBD.

Los cannabinoides principalmente contenidos en las inflorescencias de las plantas de cannabis han resultado útiles en la modulación del dolor mediante la inhibición de la neurotransmisión en las vías del dolor, gracias a los efectos antinociceptivos pronunciados.

La combinación del alcaloide psicoactivo THC con el CBD no-psicoactivo ha demostrado una actividad más alta que el THC en el tratamiento del dolor neuropático en esclerosis múltiple, así como dolor neuropático periférico, artritis reumatoide, trastornos del sueño, depresión y el dolor intratable de cáncer (Torres-Moreno, 2018; Müller-Vahl, 2024; Stasiłowicz-Krzemień, 2024).

Al mismo tiempo, la estimulación de los receptores cannabinoides en el sistema nervioso central por los principios activos de cannabis puede conducir a efectos neuroprotectores contra las alteraciones motoras progresivas como el síndrome de Tourette y la enfermedad de Parkinson (Müller-Vahl, 2024; Stasiłowicz-Krzemień, 2024).

También se utiliza para el tratamiento sintomático de las convulsiones relacionadas con dos tipos poco comunes y severos de epilepsia, los llamados síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la infancia) (indicaciones del preparado Epidiolex® / Epidyolex®, conteniendo solo CBD).

Por otro lado, THC y CBD se han encontrado activos en la reducción de la presión intraocular y se aplica en todos los casos de glaucoma que son resistentes a otras terapias. Otros usos médicos incluyen los trastornos de ansiedad, depresión, trastornos del sueño, trastornos neurológicos degenerativos y enfermedad inflamatoria intestinal, todos ellos con evidencias limitadas (Montoya, 2019; Papaseit, 2018; Organización Panamericana de la

Salud, 2019; Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019; Fernandez, 2023; Müller-Vahl, 2024; Stasiłowicz-Krzemień, 2024).

El uso médico de cannabis puede cursar con los efectos agudos y crónicos descritos en el apartado de cannabis recreativo. La prevalencia de trastorno por consumo de cannabis en individuos que consumen cannabis medicinal es significativa y se ha encontrado que es comparable al de las personas que consumen cannabis por motivos recreativos (Dawson, 2024).

Como se ha comentado anteriormente esta tesis trata sobre la determinación de la farmacocinética y los efectos farmacológicos agudos del preparado FM2 tras su administración oral (decocción-infusión-té y aceite) e inhalada mediante un vaporizador.





## 2.JUSTIFICACIÓN



## 2.JUSTIFICACIÓN

El cannabis tiene distintas propiedades farmacológicas que hacen que se utilice en terapéutica y está aprobado en distintos países del mundo.

El "cannabis medicinal" engloba el uso de cannabis y cannabinoides con fines terapéuticos. Incluye medicamentos aprobados por agencias reguladoras y productos farmacéuticos.

El uso de flores de cannabis con una cantidad estandarizada de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y sus precursores ácidos [delta-9-ácido tetrahidrocannabinólico A (THCA) y el ácido cannabidiólico (CBDA)] está aumentando en el tratamiento de diferentes enfermedades.

Dado el creciente uso de cannabinoides en el tratamiento de diferentes enfermedades, se considera necesario obtener información de cada preparado de cannabis por diferentes vías de administración.

Las concentraciones plasmáticas del preparado estandarizado de cannabis FM2 no se estudiaron en el momento de su comercialización. La ausencia de estudios de farmacocinética de los productos comercializados es la norma y la excepción son los distintos preparados holandeses, que desde un inicio se comercializan para uso terapéutico y científico.

El hecho de que el preparado FM2 se recomendase al inicio para uso oral en forma de decocción-infusión-té y como aceite, e inhalado mediante vaporizador, obliga a conocer la farmacocinética y los efectos farmacológicos agudos asociados a su administración de estas tres formas de administración.

Las formas de administración pueden afectar la recuperación de los diferentes cannabinoides sobre todo de los dos preparados orales, en que se conoce que existe una amplia variabilidad por estudio previos con otros preparados

medicinales comercializados. Esta variabilidad dificulta la dosificación individual, poniendo en riesgo la continuidad terapéutica en personas tratadas.

La justificación fundamental de esta tesis es que no existen estudios previos en que se evalúe la farmacocinética del preparado FM2.

Además, no existe ningún estudio previo en que un mismo preparado, en esta tesis el FM2, se haya estudiado en matrices biológicas convencionales (suero y orina) y no convencionales (fluido oral y sudor) tras la administración de un preparado por vía oral (decocción-infusión-té de cannabis y aceite de cannabis) y por vía vaporizada con un mismo preparado medicinal.

### 3.HIPÓTESIS DE TRABAJO



### 3.HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las hipótesis del trabajo de describen a continuación.

1. Tras la administración del preparado FM2 por vía oral en forma de decocción-infusión-té:
  - Las concentraciones en suero de THCA y CBDA serán mayores que las concentraciones de THC y CBD. Las concentraciones máximas se observarán entre las 2-5 horas tras la administración. Los metabolitos predominantes en suero serán el THC-COOH y THC-COOH-Gluc.
  - Las concentraciones en saliva de THCA y CBDA serán mayores que las concentraciones de THC y CBD. Las concentraciones máximas en fluido oral se observarán antes que en el suero, entre las 1-3 horas tras la administración. Las concentraciones en sudor de THC y CBD serán muy bajas.
  - Los efectos farmacológicos agudos serán mínimos, con cierto grado de sedación coincidiendo con las concentraciones máximas en sangre.
2. Tras la administración del preparado FM2 por vía oral en forma de aceite:
  - Las concentraciones en suero de THCA y CBDA serán mayores que las concentraciones de THC y CBD. Las concentraciones máximas se observarán entre las 2-5 horas tras la administración. Los metabolitos predominantes en suero serán el THC-COOH y THC-COOH-Gluc.
  - Las concentraciones en saliva de THCA y CBDA serán mayores que las concentraciones de THC y CBD. Las concentraciones máximas se observarán antes que en el suero, entre las 1-3 horas tras la administración. Las concentraciones en sudor de THC y CBD serán muy bajas.



- Los efectos farmacológicos agudos serán mínimos, con cierto grado de sedación coincidiendo con las concentraciones máximas en sangre.
3. Tras la administración del preparado FM2 por FM2 por vía inhalada mediante un vaporizador:
- Las concentraciones en suero de THC y CBD serán mucho mayores que las concentraciones de THCA y CBDA. Las concentraciones máximas se observarán a los pocos minutos, tras la administración. Los metabolitos predominantes en suero serán el THC-COOH, THC-COOH-Gluc y CBD-COOH.
  - Las concentraciones en saliva de THC y CBD. serán mayores que las concentraciones de THCA y CBDA. Las concentraciones máximas se observarán antes a los pocos minutos de la administración.
  - Los efectos farmacológicos agudos serán considerables y los típicos de esta vía. Se observarán euforia, bienestar y colocón coincidiendo con las concentraciones máximas en sangre. La sedación aparecerá más retrasada.
4. La biodisponibilidad de los cannabinoides tras el aceite será superior a la de la decocción-infusión-té. Las concentraciones en sangre de cannabinoides serán mayores y más rápidas tras la inhalación, pero la biodisponibilidad será menor que en el caso de las formulaciones orales.
5. Los efectos farmacológicos agudos serán muy superiores tras la inhalación, con aparición de efectos reforzantes en comparación con las dos formulaciones orales, que presentarán mínimos efectos subjetivos y retardados
6. La seguridad y tolerabilidad del preparado FM2 tras su administración oral e inhalada será buena. No se presentarán acontecimientos adversos graves ni inesperados.

## 4. OBJETIVOS



## 4.OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es conocer la farmacocinética y los efectos farmacológicos agudos del preparado de cannabis medicinal estandarizado FM2, tras su administración por vía oral (dos formulaciones: decocción-infusión-té de cannabis y aceite de cannabis) y por vía inhalada/vaporizada (cannabis vaporizado).

Los objetivos concretos son:

1. Evaluar la farmacocinética de los cannabinoides tras la administración de FM2 por vía oral en forma de decocción-infusión-té.
  - Conocer las concentraciones de THC/THCA, CBD/CBDA y metabolitos y así como de cannabinoides menores) en matrices biológicas convencionales en sangre (suero) y orina.
  - Conocer las concentraciones de THC/THCA, CBD/CBDA y metabolitos y así como de cannabinoides menores) en matrices biológicas no convencionales (saliva y sudor).
  - Evaluar de los efectos farmacológicos agudos del FM2 por esta vía.
2. Evaluar la farmacocinética de los cannabinoides tras la administración de FM2 por vía oral en forma de aceite.
  - Conocer las concentraciones de THC/THCA, CBD/CBDA y metabolitos y así como de cannabinoides menores) en matrices biológicas convencionales en sangre (suero) y orina.
  - Conocer las concentraciones de THC/THCA, CBD/CBDA y metabolitos y así como de cannabinoides menores) en matrices biológicas no convencionales (saliva y sudor).
  - Evaluar de los efectos farmacológicos agudos del FM2 por esta vía.
3. Evaluar la farmacocinética de los cannabinoides tras la administración de FM2 por vía inhalada mediante un vaporizador.

- Conocer las concentraciones de THC/THCA, CBD/CBDA y metabolitos y así como de cannabinoides menores) en matrices biológicas convencionales en sangre (suero) y orina.
  - Conocer las concentraciones de THC/THCA, CBD/CBDA y metabolitos y así como de cannabinoides menores) en matrices biológicas no convencionales (saliva).
  - Evaluar de los efectos farmacológicos agudos del FM2 por esta vía.
4. Comparar los parámetros farmacocinéticos del preparado FM2 tras su administración oral e inhalada
  5. Comparar el perfil de efectos farmacológicos agudos del preparado FM2 tras su administración oral e inhalada
  6. Evaluar la seguridad y tolerabilidad del preparado FM2 tras su administración oral e inhalada.

## 5.MÉTODOS Y RESULTADOS



## 5.MÉTODOS Y RESULTADOS

Esta tesis, por compendio de publicaciones, incluye dos artículos sobre la farmacocinética y los efectos farmacológicos de un preparado de cannabis para uso medicinal denominado FM2.

Los apartados de Material y Métodos y los Resultados se encuentran en los dos artículos.

- 1) “Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Poyatos L, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Busardò FP, Pichini S, Farré M. Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis. *Phytother Res.* 2021 Mar;35(3):1646-1657. DOI: 10.1002/ptr.6931”. Formato “preprint”.
- 2) “Busardò FP, Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Poyatos L, Pichini S, Farré M. Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Jan 13;14(1):59. DOI: 10.3390/ph14010059”. Formato de artículo por publicación en abierto.

En la Discusión se ha incluido un apartado de datos integrados en que se presentan nuevas Tablas y Figuras que complementan e integran los resultados que están separados en los dos artículos.





5.1. “Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis”

“Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Poyatos L, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martín S, Busardò FP, Pichini S, Farré M. Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis. *Phytother Res.* 2021 Mar;35(3):1646-1657. DOI: 10.1002/ptr.6931”.

Se incluye en formato “preprint” al no disponer de los derechos de publicación.



**Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis**

Ana Pilar Pérez-Acevedo<sup>1</sup>, Roberta Pacifici<sup>2</sup>, Giulio Mannocchi<sup>3</sup>, Massimo Gottardi<sup>4</sup>, Lourdes Poyatos<sup>1</sup>, Esther Papaseit<sup>1</sup>, Clara Pérez-Mañá<sup>1</sup>, Soraya Martin<sup>1</sup>, Francesco Paolo Busardò<sup>5\*</sup>, Simona Pichini<sup>2§</sup>, Magí Farré<sup>1§</sup>

<sup>1</sup>Clinical Pharmacology Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol and Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (HUGTiP-IGTP, Badalona, Spain; and Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, Spain;

<sup>2</sup> National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

<sup>3</sup>University of Camerino, Camerino, Italy;

<sup>4</sup>Comedical S.rL. Trento, Italy;

<sup>5</sup> Department of Excellence-Biomedical Sciences and Public Health, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

§ These two authors equally contributed as Senior Investigators

**Short title:** Cannabinoids pharmacokinetics following administration of medical cannabis oralpreparations

**Research funding:** The investigation was partially carried out with funding with grants of Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, FIS-FEDER, FIS PI14/00715 and FIS PI17/01962, predoctoral PFIS FI18/00179 (L. Poyatos), ISCIII-Red de Trastornos Adictivos RTA RD16/0017/0003, ISCIII-Plataforma de Unidades de Investigación y Ensayos Clínicos-SCREN PT17/0017/0016), Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (Plan Nacional Sobre Drogas-PNSD, 2015I054), and AGAUR Gencat Suport Grups Recerca (2017 SGR 316).

Corresponding Author:

\* Francesco Paolo Busardò PhD

Department of Excellence, Biomedical Sciences and Public Health, Università Politecnica delle Marche, Via Conca 71, 60126, Ancona, Italy

f.busardo@univpm.it

## **Abstract**

Recently, several countries authorized the use of cannabis flowering tops (dried inflorescences) with a standardized amount of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their acidic precursors ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid A - THCA-A and cannabidiolic acid - CBDA) to treat neurogenic pain. We studied the acute pharmacological effects and disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine of 13 healthy individuals treated with medical cannabis decoction and oil. Cannabinoids and their metabolites were quantified by ultra-high performance tandem mass spectrometry. Even if the oil contained a significantly higher amount of THC, the absorption of THC and its metabolites were similar in both herbal preparations. Conversely, whereas oil contained a significantly higher amount of CBD and a lower amount of CBDA, absorption was significantly higher after decoction intake. Only cannabinoids present **in both herbal preparations (THC, CBD, THCA-A and CBDA)** were found in oral fluid, due to the higher acidity of oral fluid compared to that of serum. THC metabolites urinary excretion was always higher after decoction administration. Decoction induced greater feeling of hunger and drowsiness than oil preparation. Pharmacokinetics of cannabinoids, their precursors and their metabolites in biological fluids of individuals treated with cannabis decoction and oil showed a high interindividual variability. The aqueous preparation was generally better absorbed than the oil, even if it contained a minor amount of THC, THCA-A and CBD.

**Key words:** medical cannabis; cannabis oil; cannabis decoction; pharmacokinetics; acute effects; healthy volunteers

## 1. Introduction

In recent years, several countries experimented an exponential increase in the requests of authorization to use medical cannabis in the symptomatic treatment of neurogenic pain and other specific diseases (Belendiuk et al., 2015), including multiple sclerosis with muscle spasticity, amyotrophic lateral sclerosis, cachexia, cancer, Crohn disease, epilepsy and seizures, glaucoma, AIDS, severe and chronic pain, severe nausea, and post-traumatic stress disorder.

Medical cannabis derives from cannabis flowering tops with a standardized amount of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their acidic precursors ( $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinolic acid A THCA-A and cannabidiolic acid - CBDA), other minor phytocannabinoids (e.g., cannabinol, cannabigerol, cannabichromene) terpenes, flavonoids and a variety of inactive compounds. (Pacifici et al., 2017; Russo et al., 2003).

Several cannabis preparations, such as capsules, oils, tinctures and other extracts are available for pharmaceutical treatment, decoction and oil being mostly used, especially in Mediterranean countries such as Italy (Pacifici et al., 2017; Russo et al., 2003; Baratta et al., 2019; Boehnke et al., 2019). In this concern, it has been demonstrated that the cannabinoid recovery in oils and decoctions, and stability over the time is highly variable, that could influence **therapeutic dose standardization, therapeutic adherence, undertreatment and overtreatment** in treated individuals (Pacifici et al., 2018; Pacifici et al., 2019; Carcieri et al., 2018).

Although a recent study evaluated safety and pharmacokinetic parameters of medical cannabis in add-on therapy for children and young adults with drug-resistant epilepsy (Gherzi et al., 2020), no systematic clinical trial assessing the interindividual variability of cannabinoid kinetics after administration of cannabis oils or decoctions is currently available for adult healthy individuals. In the present study, we aimed to investigate the disposition and pharmacokinetics of THC and its principal metabolites, CBD, THCA-A and CBDA in serum, oral fluid, sweat patch and urine of healthy individuals treated with cannabis decoction and cannabis oil containing similar amounts of

phytocannabinoids, and report any eventual physiological and behavioural effects following the single administration of these two herbal preparations.

## **2. Materials and methods**

### ***2.1 Subjects enrolment***

Fourteen subjects, twelve males and two females, were initially recruited. All participated to the two sessions of the study. Subjects were recruited by “word of mouth” and the database of volunteers who had participated in previous studies at **Clinical Pharmacology Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain**. Participants were informed of the characteristics of the study and signed an informed consent form before any procedure.

Eligibility criteria included social or recreational cannabis use in the last 12 months (from monthly to weekly use, without criteria of cannabis use disorder) and oral cannabis use at least once in participants’ life (e.g., cakes, cookies, oil and infusion). Exclusion criteria were an history of any serious medical or psychopathological condition including substance use disorder (except for nicotine, according to the Diagnosis and Statistical Criteria for Mental Disorders DSM-V), pregnancy and lactation, chronic medication use, and severe adverse reactions associated with cannabis use.

Within three weeks before inclusion in the study, participants underwent a general medical examination, including blood laboratory tests, urinalysis and a 12-lead electrocardiogram (ECG). In addition, they completed a training session to familiarize with study procedures and questionnaires. Study protocol was approved by the local Human Research Ethics Committee (CEIC-HGTiP, Badalona, Spain) and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Spanish laws concerning clinical research.

### ***2.2 Cannabis decoction and oil preparation***

An extract of standardized medical cannabis flowering tops named FM2 was provided by the Italian Military Pharmaceutical Chemical Works of Florence with the

authorization of Italian and Spanish Medicines Agencies. As declared by the manufacturer and analytically verified, FM2 inflorescences contained 5.9% THC and 8.4% CBD. FM2 preparation was administered in two different oral forms, decoction and oil, in two separate sessions.

Cannabis decoction was prepared according to the recommendation of the Italian Ministerial Decree on Medical cannabis (Decree, November 9, 2015). Briefly, 500 mg cannabis flowering tops FM2 was placed in 500 mL water until boiling and left to boil for 15 minutes. Then, the decoction was filtered, and a volume of 100 mL was administered to each subject. A volume of 1 mL decoction was kept for subsequent analysis to verify the exact amount of THC and CBD administered.

Since currently no industrial production of cannabis oil exists, it was prepared following the standardized procedure described by our study group and implemented by all National Pharmacies allowed to provide this galenic preparation (Pacifci et al., 2017, Pacifci et al., 2018, Pacifci et al., 2019). Briefly, 500 mg cannabis flowering tops FM2 was placed in 5 mL olive oil Ph.Eur (A.C.E.F. , Fiorenzuola d'Arda, Pisa, Italy) and heated in a water bath (approximately 98 °C) for 120 min. The sample was filtered and a volume of 15 drops (0.45 mL) was administered to the subjects. The preparation was repeated twice to provide the correct number of drops to each subject. In addition, 3 drops more were transferred into a vial for subsequent analysis to verify the exact amount of THC and CBD administered.

### ***2.3 Study design***

The study was open-label, not randomized and single-blinded, since participants were aware of the cannabis preparation but not of the administered doses. The study included two separate experimental sessions, the first one for decoction administration and second one for oil administration, separated by at least 3 weeks. All subjects participated to both sessions. Subjects were admitted to the Clinical Research Unit facilities at 7:45 a.m. after an overnight fast. Upon arrival, they were questioned about any substance/medicine drug or event that could affect their participation to the study. They had been requested to refrain from using any psychoactive drug for a minimum of seven days prior to the study and from consuming caffeinated products and alcohol in



the previous 24 and 48 h, respectively. Before starting the sessions, a urine sample was collected for onsite drug testing (Instant-View®, Multipanel 10 Test Drug Screen, Alfa Scientific Designs Inc., Poway, CA, USA) and alcohol was measured in exhaled air (Dräger alcotest 5820, Dräger, Germany). If a participant was positive for drugs or alcohol, **he/she was** excluded from the session. Participants remained in a calm and comfortable room at the Clinical Research Unit of the Hospital (UPIC), during the entire session. Tobacco smoking was not permitted during the sessions, but the last cigarette was allowed 2 h before admission. An intravenous catheter was placed for blood sample collection. Sweat patch were placed on the participants' back. Decoction (100 mL) or oil (15 drops, 0.45 mL) were administered between 8:15 and 8:30 h a.m. and the experimental sessions had a duration of 12 h after administration. After herbal preparations administration mouth was washed twice with water to avoid oral contamination in oral fluid collection. The participants received the treatment with 100 mL of bottled water. Two, five and eight hours after the administration, subjects received a breakfast, a meal, and a snack, respectively.

#### ***2.4 Physiological and subjective effects measurement***

Non-invasive systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), oral temperature (T) and subjective effects were repeatedly recorded 45 and 15 min prior to administration, and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 24 h after administration. Physiological parameters were monitored using a vital signs monitor (Philips SureSigns VM4 monitors, Phillips). Subjective effects were measured using a set of 15 visual analog scales (VAS: rate on a 100-mm scale, from “not at all” to “extremely”, measuring the following feelings: Intensity; High; Good effects; Bad effects; Hunger; Drowsiness; Dizziness; Confusion; Nausea; Vomits; Anxiety; Aggressiveness; Visual Hallucinations with lights or spots; Visual Hallucinations with animals, things, insects or people; Auditory Hallucinations), and the 49-item-short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI, with 5 subscales: ARCI-PCAG-sedation, ARCI-MBG-euphoria, ARCI-LSD- dysphoria and somatic symptoms, ARCI-BG-intellectual efficiency, ARCI-A-amphetamine-like effect) (Martin-Santos et al.,2012; Papaseit et al., 2019 ). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

was utilized 15 min before dosing and 8 h after administration to evaluate psychotic symptoms (Papaseit et al., 2019).

### ***2.5 Biological samples collection***

Serum (2 mL) from whole blood centrifugation was collected from 15 min prior to administration (zero time) and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 24 h after decoction or oil administration. Oral fluid samples were collected using a Salivette device (Sarsted, Nümbrecht, Germany) at the same time points. Urine was collected 15 minutes prior to administration (zero time) and then between 0-2h, 2-4h, 6-8h, 8-10h and 10-24h intervals after administration. Sweat samples were collected with 5 x 5 cm dermal patches (PharmChek® Sweat Patch, Fort Worth, TX, US, areas) applied onto the back of participants and removed at different time intervals: 0-2h, 2-4h, 4-6h, 6-8h, 8-10h, and **10-24h**. After collection, all biological samples were stored at -30°C until analysis. After 4-7 days of each experimental session, a final medical visit including physical examination, vital signs, electrocardiogram, blood and urine tests, and collection of adverse events was conducted.

### ***2.6 Determination of cannabinoids and their metabolites in biological samples and herbal preparations***

THC, CBD, THCA-A and CBDA were quantified in herbal preparations and all these compounds plus some major metabolites of THC such as 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH), 11-hydroxy-THC (11-OH-THC),  $\Delta$ -9-THC-Glucuronide (THC-GLUC) and THC-COOH-Glucuronide (THC-COOH-GLUC) were quantified in biological fluids by ultrahigh-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) equipped with an electrospray ionization source operating in positive ion mode as previously reported (Pichini et al., 2020). This methodology, developed and validated following recent international criteria (Peters et al., 2017; Wille et al., 2017) was sensitive enough to detect small amounts of all the analytes under investigation with limits of quantification ranging from 0.2 to 0.5 ng/mL or ng/patch in sweat with average inter/intra-day error <10% and an inter/intra-day imprecision <10%.

Briefly, 100  $\mu\text{L}$  cannabis decoction spiked with **200  $\mu\text{L}$**  deuterated internal standards (**1 $\mu\text{g}/\text{mL}$** ) (ISs: THC- $\text{d}_3$ , THC-COOH- $\text{d}_3$ , 11-OH-THC- $\text{d}_3$  purchased from Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA,) was added with 300  $\mu\text{L}$  M3<sup>®</sup> reagent (Comedical Srl, Trento, Italy). The tubes were capped, vortexed, centrifuged and supernatants (200  $\mu\text{L}$ ) were transferred into autosampler glass vials, prior to injection of 5 $\mu\text{L}$  onto the chromatographic system. Cannabis oil (10  $\mu\text{L}$ ) was mixed with 5 mL hexane/ethyl acetate 9:1 (v/v). One microliter of this solution was diluted in 1 mL of methanol. An amount of 50  $\mu\text{L}$  was then mixed with 950  $\mu\text{L}$  mobile phase, which was transferred into autosampler glass vials, prior to injection of 5  $\mu\text{L}$  onto the chromatographic system.

Serum, oral fluid absorbent pads and urine samples (100  $\mu\text{L}$ ) were mixed with 100  $\mu\text{L}$  M3<sup>®</sup> acidic buffer, **200  $\mu\text{L}$**  ISs solution (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) and 200  $\mu\text{L}$  acetone:acetonitrile 8:2 (v/v) in polypropylene microcentrifuge tubes. Urine samples underwent further alkaline hydrolysis **at pH 14 (10  $\mu\text{L}$  10M NaOH for 100  $\mu\text{L}$  urine sample)** to quantify total CBD, since CBD glucuronide reference standard is not commercially available. Cannabinoids were extracted from the patch absorbent pads with 2 mL methanol spiked with deuterated ISs. Tubes were capped, vortexed for 10 s and centrifuged at 5,000 g for 5 min. An amount of 10  $\mu\text{L}$  methanol was analyzed. The obtained results for analytes concentrations in different biological fluids were normalized depending on the cannabinoids content in the administered decoction and oil.

## ***2.7 Statistical analysis***

Maximum concentration ( $C_{\text{max}}$ ), time needed to reach maximum concentrations ( $T_{\text{max}}$ ), area under the concentration-time curve at 10 and 24 hours ( $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ ,  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ), elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) and elimination constant ( $K_e$ , calculated with at least three sample points) for THC, CBD and their metabolites in serum and oral fluid were determined using Pharmacokinetic Functions for Microsoft Excel (Joel Usansky, Atul Desai, and Diane Tang-Liu, Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA, USA **at <https://www.coursehero.com/file/30859156/pkfdoc/>**).

**A Student's t-test for paired samples was performed to assess potential differences between pharmacokinetic parameters in the decoction and the oil, since a**

**Kolmogorov-Smirnov test demonstrated a normal parameters distribution. A nonparametric Wilcoxon signed-rank test for paired samples was applied for Tmax, which is not a continuous variable and it is non-normally distributed.**

**Physiological (SBP, DBP, HR, and T) and subjective effects (VAS, ARCI) were compared to baseline. Maximum effects (Emax) were determined and the areas under the curve of the effects (AUC 0-10h) were calculated using the trapezoidal rule. A Student's t-test for paired samples was performed to assess potential differences of pharmacological effects between the decoction and oil, since a Kolmogorov-Smirnov test demonstrated a normal effects distribution.**

The time course of analytes concentrations and pharmacological effects was analyzed employing a two-way repeated-measures ANOVA with formulation and time (0–10 h) as factors. When treatment condition, or the treatment condition × time interaction was statistically significant a Student's t-test for paired samples was performed to compare analytes concentrations and pharmacological effects in the decoction and oil. All statistical tests were performed at each time point using the PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### **3. Results**

#### *3.1 Subjects and study design*

All participants completed the study, except for one male presenting high serum concentration of THC metabolites at baseline, who was excluded from the study. The eleven males had a mean age of  $24.2 \pm 3.3$  years (range 19-32 years); mean weight of  $76.3 \pm 11.9$  kg (range 65-105 kg) and mean height of  $1.8 \pm 0.2$  m (range 1.7-1.9 m). The two females were 23 and 25 years old; weighted 56 and 63 kg and were 1.59 and 1.67 m high, respectively. The average onset of cannabis use was  $17.5 \pm 1.7$  years (range 14-19 years), with a range of 10-70 times of consumption in the last year. All the participants had previous experience with tobacco and 54.5% subjects were regular smokers and alcohol users at the time of the study, with a mean daily use of  $1.0 \pm 0.6$  standard

alcohol unit /day. All the individuals were treated with 100 mL decoction containing  $0.3 \pm 0.12$  mg THC,  $1.2 \pm 0.4$  mg THCA-A,  $0.7 \pm 0.4$  mg CBD and  $4.4 \pm 0.6$  mg CBDA. They were then treated with 0.45 mL oil containing  $1.0 \pm 0.2$  mg THC,  $1.4 \pm 0.3$  mg THCA-A,  $0.9 \pm 0.2$  mg CBD and  $2.8 \pm 0.4$  mg CBDA after at least a 3-weeks washout. Student's t-test showed significantly higher amounts of THC and CBD in oil and a significantly higher amount of CBDA in decoction.

It has been previously demonstrated that fifteen minutes boiling was sufficient to achieve the highest concentrations of THC, CBD and their acidic precursors in the cannabis decoction solutions (Pacifci et al., 2017). Hence, the different extraction efficiencies observed for THC and THCA-A and those of CBD and CBDA caused a significant alteration in the ratio between the different compounds displayed in the dried flowering tops. Nevertheless, comparing the amount of acidic precursors in the flowering tops vs those in the decoction, decarboxylation of the THCA and CBDA was not apparent. Similarly, in case of oil preparation, it has been shown that pre-heating the flowering tops in a static oven at  $145^{\circ}\text{C}$  for 30 min resulted in a complete decarboxylation of CBDA and THCA-A whereas heating olive oil with flowering tops in a water bath did not alter cannabinoids profile even if compounds extraction was higher than in water but not complete and not homogeneous for different substances (Pacifci, 2017)

### *3.2 Concentration-time profiles and pharmacokinetics of cannabinoids and metabolites in serum and oral fluid after decoction and oil administration*

Figure 1 shows the mean time-course of THC, CBD and their acidic precursors' concentrations in serum and oral fluid following the administration of decoction and oil in the first 10 hours after administration, when substances could be quantified in the biological fluids. In both preparations, THC peak concentrations were non-significant higher and peaked firstly in oral fluid (mean  $\pm$  SD:  $1.2 \pm 3.6$  ng/mL and  $0.8 \pm 0.7$  ng/mL in decoction and oil, respectively) and then in serum (mean  $\pm$  SD:  $0.4 \pm 0.2$  ng/mL and  $0.4 \pm 0.2$  ng/mL). Then, THC elimination phase occurred for up to 24 h in the two matrices. Concentration-time profiles and pharmacokinetic parameters of THC in oral fluid were similar between the two herbal preparations, and  $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$  and  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$

were similar to those in serum. In oral fluid only, THC concentrations were statistically higher after administration of the decoction at some time-course points, but  $AUC_{0-10h}$  and  $AUC_{0-24h}$  were not different (Table 1 and Table 2, Figure 1).

Similar to THC, THCA-A peak concentrations were non-significant higher and firstly peaked in oral fluid at  $6.9 \pm 10.6$  ng/mL and  $4.9 \pm 6.0$  ng/mL following decoction and oil administration, respectively, and then in serum with concentrations higher than those measured in oral fluid:  $67.6 \pm 19.1$  and  $70.0 \pm 30.2$  ng/mL, respectively, which were more than one hundred times higher than those of THC (Table 1 and 2). Concordantly, THCA-A  $AUC_{0-10h}$  and  $AUC_{0-24h}$  in serum were more than ten times higher than those in oral fluid (with statistical difference at  $p < 0.05$ ), and more than one hundred times higher than those of THC with both administrations. THCA-A concentrations were statistically higher at several time points in oral fluid, but  $AUC_{0-10h}$  and  $AUC_{0-24h}$  were not significantly different. (Table 1 and Table 2, Figure 1)

CBD kinetic profile in oral fluid was similar to that of THC and concentration curves after the administration of the two herbal preparations were overlapping with a  $C_{max}$  of  $1.6 \pm 4.1$  and  $1.3 \pm 0.7$  ng/mL. However, in the elimination phase, CBD concentration declined more slowly after oil administration, leading to a significantly higher  $AUC_{0-24h}$  ( $12.2 \pm 4.3$  vs  $3.7 \pm 5.1$  ng/mL·h). Conversely, the concentration-time profile of CBD in serum was significantly higher with the cannabis decoction. Decoction  $C_{max}$  was  $1.2 \pm 0.6$  ng/mL and oil  $C_{max}$  was  $0.4 \pm 0.3$  ng/mL with an  $AUC_{0-24h}$  of  $6.3 \pm 3.7$  ng/mL·h and  $1.4 \pm 0.7$  ng/mL·h, respectively. In agreement with the greater bioavailability of cannabis decoction, most time points were statistically higher in serum and oral fluid in decoction than those in oil (Table 1 and Table 2, Figure 1).

Similar to CBD, CBDA concentration-time profiles after decoction administration were statistically higher in oral fluid and serum ( $C_{max}$ :  $202.0 \pm 185.1$  and  $91.4 \pm 40.5$  ng/mL, respectively) compared to oil administration ( $C_{max}$ :  $60.5 \pm 41.3$  and  $28.3 \pm 17.4$  ng/mL, respectively).  $AUC_{0-24h}$  were also higher after decoction administration ( $357.7 \pm 329.0$  ng/mL·h in oral fluid and  $122.3 \pm 54.5$  ng/mL·h in serum) compared to oil ( $89.7 \pm 40.2$  ng/mL·h in oral fluid and  $43.1 \pm 18.5$  ng/mL·h in serum). As suggested by the higher bioavailability of decoction over oil administration, several time points were statistically higher in serum and oral fluid (Table 1 and Table 2, Figure 1). In addition, as opposed to THCA-A, CBDA time courses and AUCs following the

intake of two preparations was statistically greater in oral fluid ( $p < 0.05$ ) than those in serum. Both CBDA  $C_{max}$  and AUCs were more than ten times higher than those of CBD.

THC metabolites were only detected in serum. All of them showed a later onset in the absorption phase and a slower decrease to baseline.

11-OH-THC peak serum concentration was non-significant higher and reached earlier after oil administration ( $1.5 \pm 1.2$  ng/mL) than after decoction intake ( $1.0 \pm 0.5$  ng/mL), even if absorption and excretion phases were similar after the administration of the two herbal formulations ( $AUC_{0-24h}$ :  $4.6 \pm 2.7$  and  $5.8 \pm 6.0$ , respectively, Figure 2 and Table 1). Conversely, THC-COOH and THC-COOH Gluc absorption was greater after decoction administration, with higher concentrations at several time points compared to oil (Table 1 and Figure 2)

### *3.3 Urinary excretion of THC metabolites*

Following administration of both herbal preparations, only THC-COOH, THC-Gluc and THC-COOH-Gluc could be detected in urine samples of participants. THC metabolites were detectable at all collection time intervals, with only two individuals showing no detectable THC-Gluc in 10-24 h time interval in case of decoction administration and three after oil administration.

Amounts of metabolites excreted in urine were always significantly higher after decoction than after oil administration (decoction THC-COOH:  $802.3 \pm 895.7$  ng, THC-Gluc:  $224.5 \pm 158.6$  ng, and THC-COOH Gluc:  $79604.1 \pm 55613.7$ , ng *vs* oil THC-COOH:  $437.0 \pm 339.6$  ng, THC-Gluc:  $75.3 \pm 53.2$  ng and THC-COOH Gluc:  $35983.0 \pm 17520.5$  ng). 11-OH-THC was not detected in urine samples as it is mainly excreted in stool and only present as a glucuronide conjugate at low concentrations in urine. As 11-OH-THC Gluc reference standard is not currently commercially available and alkaline and *Helix pomatia*  $\beta$ -glucuronidase hydrolyses proved insufficient to cleave the ether glucuronide bond of the conjugated metabolite (Huestis, 2007), 11-OH-THC Gluc and total 11-OH-THC were not measured. Similarly, since CBD urinary metabolites were not marketed at the time of the study, CBD pharmacokinetics could not be investigated.

### *3.4 Sweat excretion of cannabinoids*

THC and CBD were only detected in **10-24h** sweat patches with concentrations ranging from 0.3 to 0.7 and 0.7 to 1 ng/patch, respectively. In the patches collected before **10h at different two-hour time intervals following administration**, no cannabinoids or metabolites could be detected.

### *3.5 Physiological measures and subjective effects*

Both formulations induced prototypical effects associated with low doses of cannabis or THC in humans, with mild changes in blood pressure and heart rate, drowsiness and hunger (Table 3). For DBP, the decoction caused a more pronounced reduction, which was statistically significant at 4h following administration. When both formulations were compared for subjective effects, the  $E_{max}$  and AUC values for hunger and drowsiness were significantly higher for decoction compared to oil. Significant differences were found 1.5, 2, 3 and 4 h after administration for hunger, and after 1.5 and 3 hours for drowsiness. No psychotic effects were observed. No serious effects were reported, and both formulations were well tolerated.

## **4. Discussion**

This is the first clinical trial on healthy subjects administered with the two most used herbal formulations of medical cannabis: decoctions and oils. The kinetics of the principal cannabinoids, THC and CBD, their acidic precursors and THC metabolites were investigated in conventional biological matrices such as serum and urine, and non-conventional matrices such as oral fluid and sweat.

The principal findings obtained from this study are the following:

- Standardization of THC, CBD and their acidic precursors concentration in both cannabis formulations has been difficult to achieve and a non-negligible variability in cannabinoids recovery in different preparations was observed. In addition, the recovery of THC, CBD and their acidic precursors were low in our study, and the doses administered (100 mL decoction and 0.45 mL oil) resulted in low serum concentrations, especially for THC and CBD. THC and CBD serum concentrations were lower or equal



to 1 ng/mL, which are considered the minimal effective concentrations (Pellesi et al., 2018). Accordingly, no significant subjective or physiological effects were observed in the healthy individuals involved in the study. Nevertheless, it is noteworthy that serum concentrations of acidic precursors THCA-A and CBDA were one hundred times higher than those of their decarboxylated compounds. These precursors are known to concur to the pharmacological effects of medical cannabis (Ruhaak et al., 2011; **Moldzio et al., 2012**; Rock et al., 2013; Takeda et al., 2014; Brierley et al., 2016), and it cannot be excluded that even the low volumes of herbal preparations administered in the current study can be effective in treated patients.

- Although the decoction contained one third significantly lower amount of THC, serum kinetics of THC, 11-OH-THC, THC-COOH and THC-COOH Gluc were similar for both preparations, suggesting a higher bioavailability of THC in the decoction. This hypothesis is supported by the fact that the three urinary metabolites THC-COOH, THC Gluc and THC-COOH Gluc were extracted in significantly higher amounts following decoction administration. Conversely, acidic precursor THCA-A was equally present in both preparations and correspondently absorbed in serum.

- While the oil contained more CBD, it was significantly more absorbed after administration of the decoction. CBDA was also statistically more available after decoction administration, but its concentration was also higher in the aqueous preparation.

- THC, CBD, THCA-A and CBDA were the only compounds found in oral fluid, due to oral fluid higher acidity compared to that of serum. Hydroxyl, acidic or glucuronated metabolites are unlikely extracted in this matrix and in fact they could not be detected. Whereas THC and THCA-A were similarly excreted in oral fluid after the administration of both preparations, **CBD was mostly excreted following intake of cannabis oil, in which it was more concentrated**; CBDA was also mostly excreted in oral fluid after decoction intake, as it was more concentrated in the solution administered. In this concern, **it is reasonable** that CBDA and other cannabinoids are likely sticking to mucosa or oesophageal lining with a limited transmucosal absorption.

-Since sweat is even more acidic than oral fluid, only THC (from 0.3 to 0.9 ng/patch) and CBD (from 0.7 to 1.2 ng/patch) were present in this biological matrix.

To support and validate the present results, the international literature on clinical trials using cannabis herbal preparations was explored. Whereas no other study investigated the presence of cannabinoids in oral fluid, urine and sweat after administration of herbal preparations, only one previously published study investigated the blood pharmacokinetics of oral cannabis preparations in adult patients with medication overuse headache (Pellesi et al., 2018).

**The main differences between the two studies are here summarized:**

- Since at the time of our study design, no pharmacokinetic information on the FM2 cannabis strain had been published, we decided to administer a low dose of the herbal preparations to ensure tolerability (100 mL decoction and 0.45 mL oil). When the study was already started, Pellesi et al (2018) published their investigation in which a single dose of 200 mL decoction and 1 mL oil had been administered to medication overuse headache (MOH) patients. Nevertheless, in order not to change the protocol of the already started study, we decided to go on administering the planned doses.

-Pellesi et al. (Pellesi et al.,2018) included in the data analysis five females and four males suffering from MOH with a mean age of  $51.1 \pm 9.0$  years, non-smokers and medicated with triptans and NSAIDs. Differently, we enrolled eleven healthy males and two healthy women, all smokers and with a mean age of  $24.0 \pm 3.3$  years. The MOH patients were treated with approximately twice the amount of cannabinoids we administered (200 mL decoction containing 1.85 mg THC, 2.2 mg THCA-A, 1.93 CBD and 8.8 mg CBDA, and with 1 mL oil containing 2.2 mg THC, 2.3 mg THCA-A, 2.4 mg CBD and 4.4 mg CBDA after a 15-day washout) and ratios between acidic precursor and decarboxylated compounds were different from those measured in our herbal preparations. Although  $C_{max}$  and  $AUC_{0-24h}$  for cannabinoids, acidic precursors and THC metabolites were significantly higher in MOH patients, several similarities can be noted between the two studies: THCA-A and CBDA reached higher serum concentrations and were more absorbed than THC and CBD; THCA-A concentration decreased more slowly than that of CBDA, which was more absorbed in the decoction; THC reached low concentrations seldom exceeding 1 ng/mL; THC-COOH and THC-COOH Gluc concentrations were higher than their parent compound and were detectable for a longer time; CBD persisted in the systemic circulation for a longer time

than that of THC; and finally the two different cannabis preparations did not affect the pharmacokinetics of any THC metabolites or that of THCA-A.

-An important difference is the bioavailability of THC between the two formulations: in MOH patients, THC was absorbed more significantly after administration in oil, whereas no differences were observed between two formulations in our healthy subjects. However, in the study of Pellesi et al. (Pellesi et al., 2018), decoction and oil contained a similar quantity of THC (1.85 vs 2.2 mg), while the amount in decoction was one third of that in oil in our study, letting us speculate on a major absorption in the decoction.

-Furthermore, in agreement with Pellesi et al. (Pellesi et al., 2018), we observed that prepared decoctions showed a great variability in cannabinoids content. In our study, volunteers always assumed less than 1 mg THC, reaching very low serum concentrations. This was the case also with CBD whose concentration were slightly higher than those of THC. A non-negligible variability was observed also in the case of oil preparations and we concordantly conclude that a clear methodology for standardization of both preparations is not currently available.

-For the acute pharmacological effects, Pellesi et al., found a significant increase in drowsiness 2 and 4 h after oil administration, but not for decoction, with higher concentration of THC and THCA-A in oil compared to decoction. Conversely, our results increased drowsiness and hunger after decoction administration, probably due to higher concentrations of THC and THCA-A compared to those of oil. In this concern, it has to be said that both THC and CBD can cause drowsiness and somnolence, although THC is more sedative. Increased appetite is more common after the administration of THC and not common when pure CBD is administered. Since we administered relatively low doses of preparations with similar contents of THC/CBD it is difficult at this time to attribute the effects to one of the compounds or mechanisms. Finally, the more intense effects observed in the present study may be explained by the fact that the participants in the previous study suffered from medication overuse headache and might have better tolerated the side effects of cannabinoids due to its chronic use

The present study shows some limitations: the inclusion of healthy subjects instead of treated patients, the relative low dose administered in comparison to those recommended for medical cannabis administration, the interpretation of the subjective

effects is difficult since a placebo condition was not administered, and the volunteers were almost exclusively males, preventing the evaluation of possible differences between genders.

In conclusion, notwithstanding the limitations of the study, the results obtained are relevant and in agreement with those already presented on the issue of oral cannabis preparations: pharmacokinetics of cannabinoids, their precursors and their metabolites in biological fluids of individuals treated with decoctions and oils showed a high interindividual variability, especially due to the difficult standardization of herbal preparations, in agreement with what previously reported in the study of Pellesi et al. on adult patients with medication overuse headache and in that of Gherzi et al. young patients with drug resistant epilepsy. Greater clinical trials including healthy volunteers and patients suffering from pathologies treated with medical cannabis and a larger number of women, and studying clinical and side effects of chronic administration will complement these preliminary significant observations.

**Acknowledgements:** The authors thank Simonetta di Carlo, Antonella Bacosi, Laura Martucci and Michele Sciotti for technical help.

**Conflict of interest.** None declared. The funding organisation(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

## References

Baratta F., Simiele M., Pignata I., Ravetto Enri L., Torta R., De Luca A., Collino M., D'Avolio A., Brusa P. (2019). Development of Standard Operating Protocols for the Optimization of Cannabis-Based Formulations for Medical Purposes. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 701.

Belendiuk K.A., Baldini L.L., Bonn-Miller M.O. (2015). Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders. *Addiction Science & Clinical Practice*, 10, 10.

Boehnke K.F., Scott J.R., Litinas E., Sisley S., Clauw D.J., Goesling J., Williams D.A. (2019). Cannabis Use Preferences and Decision-making Among a Cross-sectional Cohort of Medical Cannabis Patients with Chronic Pain. *The Journal of Pain*, 20(11), 1362-1372.

Brierley D.I., Samuels J., Duncan M., Whalley B.J., Williams C.M. (2016). Neuromotor tolerability and behavioural characterisation of cannabidiolic acid, a phytocannabinoid with therapeutic potential for anticipatory nausea. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(2), 243-254.

Carcieri C., Tomasello C., Simiele M., De Nicolò A., Avataneo V., Canzoneri L., Cusato J., Di Perri G., D'Avolio A. (2018). Cannabinoids concentration variability in cannabis olive oil galenic preparations. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(1), 143-149.

Gherzi M., Milano G., Fucile C., Calevo M.G., Mancardi M.M., Nobili L., Astuni P., Marini V., Barco S., Cangemi G., Manfredini L., Mattioli F., De Grandis E. (2020). Safety and pharmacokinetics of medical cannabis preparation in a monocentric series of

young patients with drug resistant epilepsy. *Complementary Therapies in Medicine*, 51, 102402.

Huestis M.A. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry Biodiversity*, 4(8), 1770-1804.

Martin-Santos R., Crippa J.A., Batalla A., Bhattacharyya S., Atakan Z., Borgwardt S., Allen P., Seal M., Langohr K., Farré M., Zuardi A.W., McGuire P.K. (2012). Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 4966-4979.

Moldzio R., Pacher T., Krewenka C., Kranner B., Novak J., Duvigneau J.C., Wolf-Dieter R. (2012). Effects of cannabinoids  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol,  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinolic acid and cannabidiol in MPP(+) affected murine mesencephalic cultures. *Phytomedicine*, 19(8-9), 819-824.

Pacifici R., Marchei E., Salvatore F., Guandalini L., Busardò F.P., Pichini S. (2017). Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(10), 1555-1563.

Pacifici R., Marchei E., Salvatore F., Guandalini L., Busardò F.P., Pichini S. (2018). Evaluation of long-term stability of cannabinoids in standardized preparations of

cannabis flowering tops and cannabis oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(4), 94-96.

Pacifici R., Marchei E., Salvatore F., Guandalini L., Busardò F.P., Pichini S. (2019). Stability of cannabinoids in cannabis FM1 flowering tops and oil preparation evaluated by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 57(7), e165-e168.

Papaseit E., Pérez-Mañá C., de Sousa Fernandes Perna E.B., Olesti E., Mateus J., Kuypers K.P., Theunissen E.L., Fonseca F., Torrens M., Ramaekers J.G., de la Torre R., Farré M. (2019) Mephedrone and Alcohol Interactions in Humans. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1588.

Pellesi L., Licata M., Verri P., Vandelli D., Palazzoli F., Marchesi F., Cainazzo M.M., Pini L.A., Guerzoni S. (2018). Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)-a pilot study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(11), 1427-1436.

Peters F.T., Wissenbach D.K., Busardò F.P., Marchei E., Pichini S. (2017). Method development in forensic toxicology. *Current Pharmaceutical Design*, 23(36), 5455-5467.

Pichini S., Mannocchi G., Gottardi M., Pérez-Acevedo A.P., Poyatos L., Papaseit E., Pérez-Mañá C., Farré M., Pacifici R., Busardò F.P. (2020). Fast and sensitive UHPLC-MS/MS analysis of cannabinoids and their acid precursors in pharmaceutical preparations of medical cannabis and their metabolites in conventional and non-conventional biological matrices of treated individual. *Talanta*, 209, 120537.

Ruhaak L.R., Felth J., Karlsson P.C., Rafter J.J., Verpoorte R., Bohlin L. (2011). Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34(5),774-778.

Rock E.M., Kopstick R.L., Limebeer C.L., Parker L.A. (2013). Tetrahydrocannabinolic acid reduces nausea-induced conditioned gaping in rats and vomiting in *Suncus murinus*. *British Journal of Pharmacology*, 170(3), 641-648.

Russo E.B., McPartland J.M. (2003). Cannabis is more than simply Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)*, 165(4), 431-432.

Takeda S., Okazaki H., Ikeda E., Abe S., Yoshioka Y., Watanabe K., Aramaki H. Down-regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) by cannabidiolic acid in human breast cancer cells. (2014). *The Journal of Toxicological Sciences*, 39(5), 711-716.

Wille S.M.R., Coucke W., De Baere T., Peters F.T. (2017). Update of standard practices for new method validation in forensic toxicology. *Current Pharmaceutical Design*, 23(36), 5442-5454.





Table 1: Pharmacokinetic parameters of cannabinoids and metabolites in serum of healthy volunteers after administration of 100 mL cannabis decoction and 0.45 mL cannabis oil.

<b>Serum</b>			
<b>Parameters</b>	<b>Cannabis decoction (mean ± SD)</b>	<b>Cannabis oil (mean ± SD)</b>	<b>p value</b>
<b>THC</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.913
T <sub>max</sub> (hour)	1.8 ± 1.9	1.5 ± 0.9	0.578
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	1.0 (1 - 8)	1.0 (1 - 4)	0.680
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	1.7 ± 1.0	1.8 ± 1.1	0.747
AUC <sub>0-24 h</sub> (ng/ml·h)	2.6 ± 1.8	3.5 ± 2.0	0.223
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.3	0.521
t <sub>1/2</sub> (hour)	5.6 ± 5.0	28.4 ± 33.5	<b>0.028</b>
Time-course	24h		<b>&lt;0.050</b>
<b>THCA-A</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	67.6 ± 19.1	70.0 ± 30.2	0.806
T <sub>max</sub> (hour)	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.4	0.776
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	1.5 (1 - 2)	1.0 (1 - 2)	0.763
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	211.8 ± 78.0	193.7 ± 83.6	0.590
AUC <sub>0-24 h</sub> (ng/ml·h)	228.0 ± 85.7	214.7 ± 92.9	0.728
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	<b>0.037</b>
t <sub>1/2</sub> (hour)	2.5 ± 0.6	3.2 ± 0.6	<b>0.018</b>
Time-course	24h		<b>&lt;0.050</b>
<b>11-OH-THC</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1.0 ± 0.5	1.5 ± 1.2	0.206
T <sub>max</sub> (hour)	1.6 ± 0.6	3.3 ± 6.3	0.351
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	1.5 (1 - 3)	1.5 (1 - 24)	0.669
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	3.5 ± 1.8	3.3 ± 2.6	0.827
AUC <sub>0-24 h</sub> (ng/ml·h)	4.6 ± 2.7	5.8 ± 6.0	0.506
Ke (h <sup>-1</sup> )	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.5	0.198
t <sub>1/2</sub> (hour)	3.8 ± 1.4	3.7 ± 2.2	0.953
Time-course	--		>0.050
<b>THC-COOH</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7.4 ± 3.5	5.6 ± 2.9	0.209
T <sub>max</sub> (hour)	2.4 ± 1.8	1.8 ± 0.8	0.345
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	2.0 (1 - 8)	1.5 (1 - 4)	0.437
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	37.0 ± 19.1	22.1 ± 16.0	0.070
AUC <sub>0-24 h</sub> (ng/ml·h)	61.2 ± 33.9	36.0 ± 30.4	0.089

Ke (h-1)	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.351
t <sub>1/2</sub> (hour)	9.9 ± 3.8	12.0 ± 6.5	0.289
Time-course	3h, 4h, 6h		<b>&lt;0.050</b>
<b>THC-COOH-gluc</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	19.1 ± 8.5	12.5 ± 6.6	<b>0.041</b>
T <sub>max</sub> (hour)	3.7 ± 0.8	3.1 ± 0.6	0.088
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	4.0 (3 - 6)	3.0 (2 - 4)	0.058
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	119.6 ± 52.8	78.3 ± 50.0	0.077
AUC <sub>0-24 h</sub> (ng/ml·h)	206.5 ± 94.8	142.3 ± 96.5	0.127
Ke (h-1)	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.211
t <sub>1/2</sub> (hour)	10.3 ± 4.5	15.1 ± 12.4	0.268
Time-course	3h, 6h		<b>&lt;0.050</b>
<b>CBD</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1.2 ± 0.6	0.4 ± 0.3	<b>0.005</b>
T <sub>max</sub> (hour)	2.0 ± 0.7-	1.9 ± 1.1	0.753
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	1.5 (1 - 3)	1.5 (1 - 4)	0.794
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	4.9 ± 2.7	1.1 ± 0.6	<b>&lt;0.001</b>
AUC <sub>0-24 h</sub> (ng/ml·h)	6.3 ± 3.7	1.4 ± 0.7	<b>&lt;0.001</b>
Ke (h-1)	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.081
t <sub>1/2</sub> (hour)	4.4 ± 2.8	3.3 ± 2.14	0.332
Time-course	1h, 1.5h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 10h		<b>&lt;0.050</b>
<b>CBDA</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	91.4 ± 40.5	28.3 ± 17.4	<b>&lt;0.001</b>
T <sub>max</sub> (hour)	0.8 ± 0.5	1.1 ± 0.6	0.054
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	0.5 (1 - 2)	1.0 (1 - 2)	0.058
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	117.8 ± 52.34	35.8 ± 18.6	<b>&lt;0.001</b>
AUC <sub>0-24 h</sub> (ng/ml·h)	122.3 ± 54.5	43.1 ± 18.5	<b>&lt;0.001</b>
Ke (h-1)	0.4 ± 0.3	0.5 ± 1.0	0.639
t <sub>1/2</sub> (hour)	2.8 ± 1.5	9.0 ± 6.4	<b>0.001</b>
Time-course	0.5h, 1h, 1.5h, 4h, 24h		<b>&lt;0.050</b>

Abbreviations: C<sub>max</sub>= maximum concentrations; T<sub>max</sub>= time needed to reach maximum concentrations; AUC<sub>0-10h</sub>= area under the concentration-time curve from 0 to 10 hours. AUC<sub>0-24h</sub>= area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; K<sub>e</sub>=elimination constant; t<sub>1/2</sub>= elimination half-life.

Table 2: Pharmacokinetic parameters of cannabinoids and metabolites in oral fluid of healthy volunteers after administration of 100 mL cannabis decoction and 0.45 mL cannabis oil

Oral Fluid			
Parameters	Cannabis Decoction (mean ± SD)	Cannabis oil (mean ± SD)	p value
<b>THC</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1.2 ± 3.6	0.8 ± 0.7	0.697
T <sub>max</sub> (hour)	1.6 ± 1.6	2.8 ± 6.5	0.574
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	1.5 (0.5 - 6.0)	1.0 (1 - 24)	0.593
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	1.5 ± 3.0	1.7 ± 1.0	0.810
AUC <sub>0-24h</sub> (ng/ml·h)	2.3 ± 3.3	3.2 ± 1.6	0.285
Time-course	6h, 8h, 10h, 24h		<b>&lt;0.050</b>
<b>THCA-A</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	6.9 ± 10.6	4.9 ± 6.0	0.554
T <sub>max</sub> (hour)	1.0 ± 0.7	1.2 ± 1.0	0.568
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	0.5 (0.5 - 3.0)	1.0 (0.5 - 4.0)	0.434
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	10.1 ± 15.2	7.8 ± 6.4	0.498
AUC <sub>0-24h</sub> (ng/ml·h)	11.2 ± 16.0	11.3 ± 7.8	0.973
Time-course	1.5h, 8h, 10h, 24h		<b>&lt;0.050</b>
<b>CBD</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1.6 ± 4.1	1.3 ± 0.7	0.738
T <sub>max</sub> (hour)	1.1 ± 0.9	1.1 ± 1.0	1.000
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	0.5 (0.5 - 3.0)	0.5 (0.5 - 4.0)	0.778
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	2.5 ± 4.4	5.3 ± 2.0	<b>0.048</b>
AUC <sub>0-24h</sub> (ng/ml·h)	3.7 ± 5.1	12.2 ± 4.3	<b>&lt;0.001</b>
Time-course	2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 10h, 24h		<b>&lt;0.050</b>
<b>CBDA</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	202.0 ± 185.1	60.5 ± 41.3	<b>0.019</b>
T <sub>max</sub> (hour)	0.6 ± 0.4	0.7 ± 0.4	0.636
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	0.5 (0.5 - 1.5)	0.5 (0.5 - 2.0)	0.680
AUC <sub>0-10h</sub> (ng/ml·h)	339.5 ± 312.1	80.8 ± 39.1	<b>0.007</b>
AUC <sub>0-24h</sub> (ng/ml·h)	357.7 ± 329.0	89.7 ± 40.2	<b>0.008</b>
Time-course	0.5h, 1h, 1.5h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 10h 24h		<b>&lt;0.050</b>

Abbreviations: C<sub>max</sub>= maximum concentrations; T<sub>max</sub>= time needed to reach maximum concentrations; AUC<sub>0-10h</sub>= area under the concentration-time curve from 0 to 10 hours. AUC<sub>0-24h</sub>= area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours.

Table 3. Physiological and subjective effects in healthy volunteers after administration of 100 mL cannabis decoction and 0.45 mL cannabis oil (only effects with statistical differences between formulations are reported).

Physiological and Subjective effects			
Parameters	Cannabis Decoction (mean $\pm$ SD)	Cannabis oil (mean $\pm$ SD)	p value
<b>Diastolic Blood Pressure</b>			
E <sub>max</sub> (mmHg)	-9.2 $\pm$ 7.2	-4.6 $\pm$ 8.9	0.115
AUC <sub>0-10h</sub>	-40.8 $\pm$ 37.1	-15.6 $\pm$ 29.6	0.113
T <sub>max</sub> (hour)	6.8 $\pm$ 3.0	3.1 $\pm$ 2.8	--
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	6 (2 - 10)	2 (0.5 - 8)	<b>0.003</b>
Time-course (h)	4h		<b>&lt;0.05</b>
<b>Intensity</b>			
E <sub>max</sub> (mmHg)	4.2 $\pm$ 6.0	1.1 $\pm$ 2.6	0.115
AUC <sub>0-10h</sub>	5.8 $\pm$ 8.4	1.3 $\pm$ 3.0	0.093
T <sub>max</sub> (hour)	1.0 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.3	--
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	0.5 (0 - 4.0)	0.0 (0.0 - 1.0)	<b>0.041</b>
Time-course (h)	--		<b>&gt;0.05</b>
<b>Hunger</b>			
E <sub>max</sub> (mmHg)	10.1 $\pm$ 10.0	3.3 $\pm$ 6.5	<b>0.047</b>
AUC <sub>0-10h</sub>	24.6 $\pm$ 28.5	5.7 $\pm$ 11.8	<b>0.028</b>
T <sub>max</sub> (hour)	1.5 $\pm$ 1.2	0.7 $\pm$ 1.3	--
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	1.5 (0.0 - 4.0)	0.0 (0.0 - 4.0)	<b>0.016</b>
Time-course (h)	1.5h, 2h, 3h, 4h		<b>&lt;0.05</b>
<b>Drowsiness</b>			
E <sub>max</sub> (mmHg)	7.0 $\pm$ 7.8	3.1 $\pm$ 6.6	<b>0.039</b>
AUC <sub>0-10h</sub>	16.5 $\pm$ 27.3	6.8 $\pm$ 17.8	<b>0.024</b>
T <sub>max</sub> (hour)	1.2 $\pm$ 1.4	0.6 $\pm$ 0.9	--
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	1.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.128
Time-course (h)	1.5h, 3h		<b>&lt;0.05</b>
<b>ARCI-PCAG (sedation)</b>			
E <sub>max</sub> (mmHg)	1.4 $\pm$ 1.3	0.4 $\pm$ 1.6	0.059
AUC <sub>0-10h</sub>	3.1 $\pm$ 3.9	1.5 $\pm$ 4.8	0.089
T <sub>max</sub> (hour)	1.1 $\pm$ 1.3	0.3 $\pm$ 0.4	--
T <sub>max</sub> (hour) median (range)	0.5 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-1.0)	<b>0.027</b>
Time-course (h)	--		<b>&gt;0.05</b>

Abbreviations:

E<sub>max</sub>= maximal effects 0-10 h (differences from baseline); AUC<sub>0-10h</sub>= area under the curve from 0 to 10 hours; Units: mmHg (diastolic blood pressure) mm (visual analog scale (VAS)),

For  $E_{\max}$  and  $AUC_{0-10h}$  a paired T-Student test was used to examine differences between the two formulations (decoction *vs* oil).

For  $T_{\max}$ , the nonparametric Wilcoxon signed-rank test for paired samples was applied.

For Time-course a two-way repeated measures ANOVA (preparation and time as factors) were done. If significant effect observed, a paired T-Student test was used to examine differences between the two formulations (decoction *vs* oil) in each time evaluation.

Figures Captions:

Figure 1. Mean time-course of THC, CBD and their acidic precursors (THCA and CBDA) concentrations in serum and oral fluid following the administration of cannabis decoction and oil.

Symbol \* shows time point significant differences between decoction and oil concentration in serum.

Symbol # shows time point significant differences between decoction and oil concentration in oral fluid.

Figure 2. Mean time-course of THC metabolites (11-OH-THC, THC-COOH, THC-COOH gluc) concentrations in serum and oral fluid following the administration of cannabis decoction and oil.

Symbol \* shows time point significant differences between decoction and oil concentration in serum.

Symbol # shows time point significant differences between decoction and oil concentration in oral fluid.

## 5.2. “Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis”

“Busardò FP, Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Poyatos L, Pichini S, Farré M. Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021 Jan 13;14(1):59. DOI: 10.3390/ph14010059”.

Se incluye una copia del artículo por estar disponible en formato abierto.





## Article

# Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis

Francesco Paolo Busardò <sup>1,†</sup>, Ana Pilar Pérez-Acevedo <sup>2,3,†</sup>, Roberta Pacifici <sup>4</sup>, Giulio Mannocchi <sup>5</sup>, Massimo Gottardi <sup>6</sup>, Esther Papaseit <sup>2,3,†</sup>, Clara Pérez-Mañá <sup>2,3</sup>, Soraya Martín <sup>2</sup>, Lourdes Poyatos <sup>2,3</sup>, Simona Pichini <sup>4,\*</sup> and Magí Farré <sup>2,3</sup>

**Citation:** Busardò, F.P.; Pérez-Acevedo, A.P.; Pacifici, R.; Mannocchi, G.; Gottardi, M.; Papaseit, E.; Pérez-Mañá, C.; Martín, S.; Poyatos, L.; Pichini, S.; Farré, M. Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 59. <https://doi.org/10.3390/ph14010059>

Received: 1 January 2021

Accepted: 12 January 2021

Published: 13 January 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> Department of Excellence-Biomedical Sciences and Public Health, Università Politecnica delle Marche, 60121 Ancona, Italy; fra.busardo@libero.it
  - <sup>2</sup> Clinical Pharmacology Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol and Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (HUGTiP-IGTP), 08916 Badalona, Spain; appereza.germanstrias@gencat.cat (A.P.P.-A.); epapaseit.germanstrias@gencat.cat (E.P.); cperezmn.mn.ics@gencat.cat (C.P.-M.); smartins.mn.ics@gencat.cat (S.M.); lpoyatos@igtp.cat (L.P.); mfarre.germanstrias@gencat.cat (M.F.)
  - <sup>3</sup> Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallés, Spain
  - <sup>4</sup> National Centre on Addiction and Doping, Istituto Superiore di Sanità, 00161 Rome, Italy; roberta.pacifici@iss.it
  - <sup>5</sup> School of Law, University of Camerino, 62032 Camerino, Italy; giulio.mannocchi@unicam.it
  - <sup>6</sup> Comedical S.Rl, 38123 Trento, Italy; massimo.gottardi@comedical.biz
- \* Correspondence: simona.pichini@iss.it; Tel.: +39-0649906545  
† These authors share first authorship.

**Abstract:** Inhalation by vaporization is a useful application mode for medical cannabis. In this study, we present the disposition of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), their acidic precursors, and their metabolites in serum, oral fluid, and urine together with the acute pharmacological effects in 14 healthy individuals treated with vaporized medical cannabis. THC and CBD peaked firstly in serum and then in oral fluid, with higher concentrations in the first biological matrices and consequent higher area under the curve AUCs. Acidic precursors  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid A (THCA) and cannabidiolic acid (CBDA) showed a similar time course profile but lower concentrations due to the fact that vaporization partly decarboxylated these compounds. All THC and CBD metabolites showed a later onset with respect to the parent compounds in the absorption phase and a slower decrease to baseline. In agreement with serum kinetics, THC-COOH-GLUC and 7-COOH-CBD were the significantly most excreted THC and CBD metabolites. The administration of vaporized medical cannabis induced prototypical effects associated with the administration of cannabis or THC in humans, with a kinetic trend overlapping that of parent compounds and metabolites in serum. The pharmacokinetics of cannabinoids, their precursors, and their metabolites in biological fluids of individuals treated with vaporized medical cannabis preparations showed a high interindividual variability as in the case of oral medical cannabis decoction and oil. Inhaled medical cannabis was absorbed into the organism earlier than decoction and oil. Cannabinoids reached higher systemic concentrations, also due to the fact that the acid precursors decarboxylated to parent cannabinoids at high temperatures, and consequently, the physiological and subjective effects occurred earlier and resulted with higher intensity. No serious adverse effects were observed.

**Keywords:** cannabis; cannabidiol; cannabidiol metabolism; medical cannabis

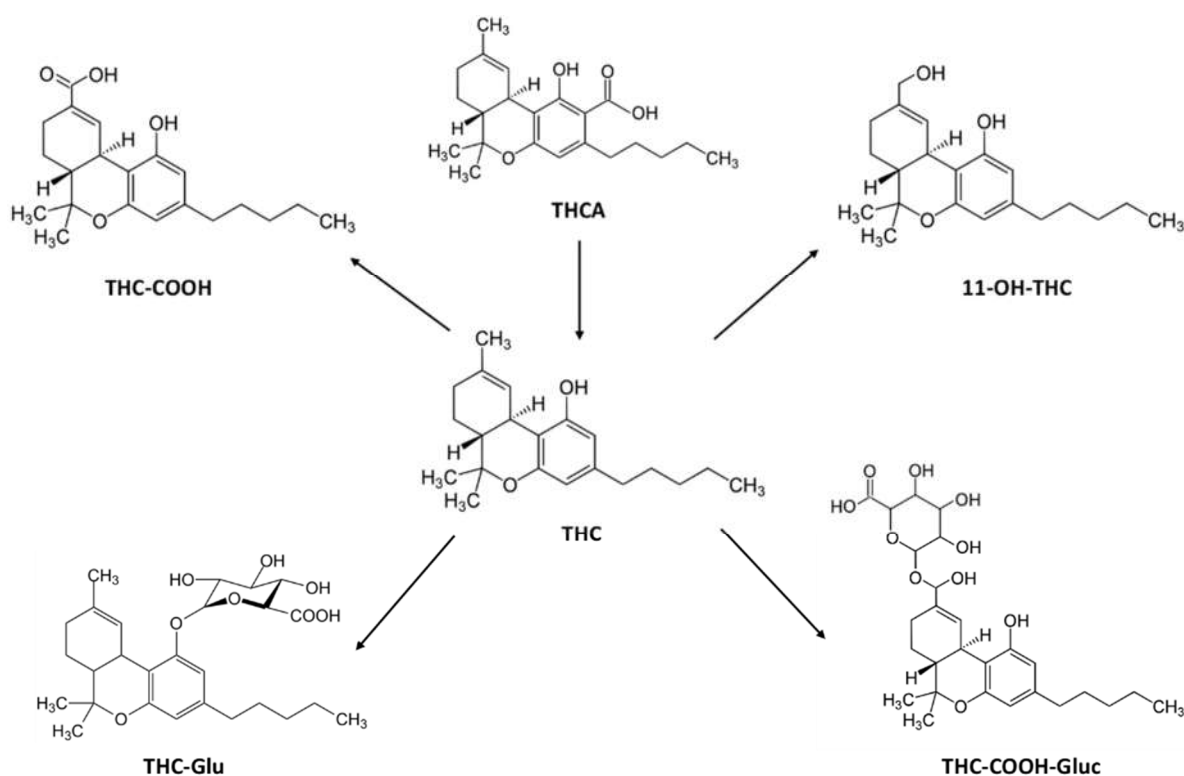
## 1. Introduction

Medical cannabis is formed by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), and their acidic precursors ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid A—THCA and cannabidiolic acid—CBDA) at different proportions, together with other minor phytocannabinoids and terpenoids. [1–4]. Indeed, all these components have been proved essential for anti-inflammatory and neuroprotective properties of the effects of medical cannabis in the symptomatic treatment of neurogenic pain and several other pathologies [5,6].

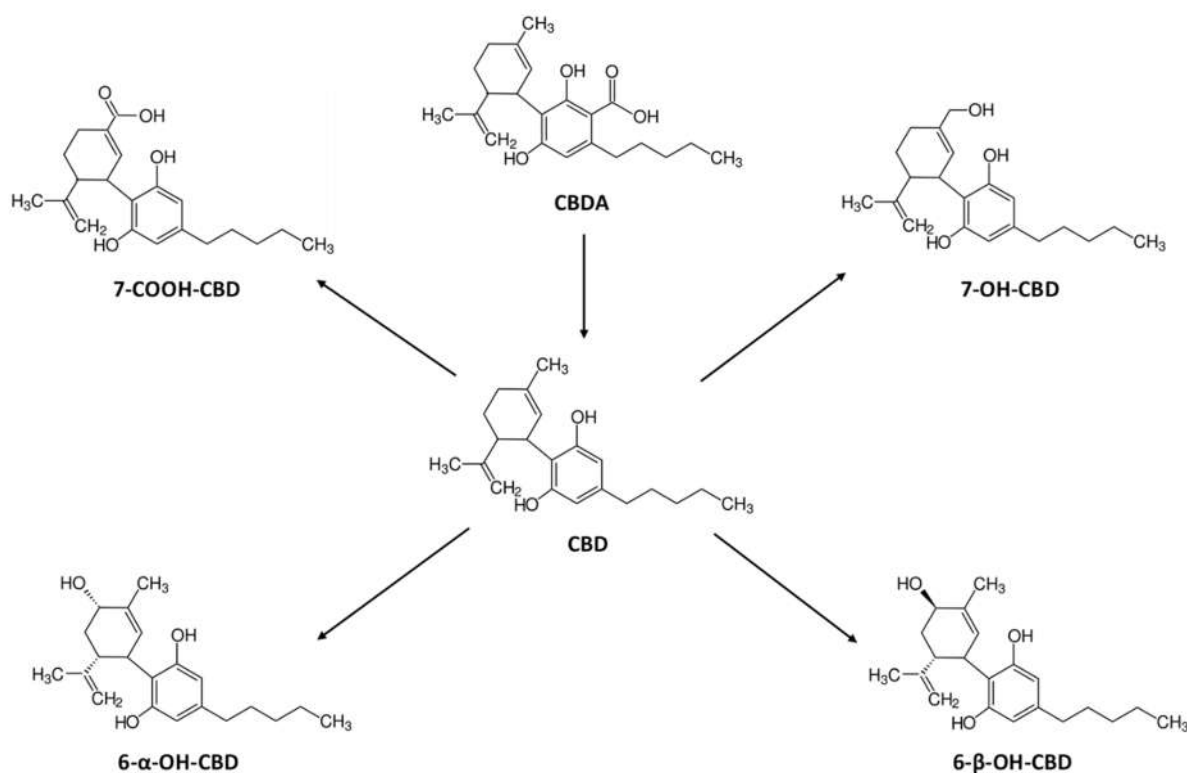
We recently investigated the disposition of THC, CBD, their precursors, and their principal metabolites in biological matrices of healthy individuals treated with oral decoction and oil, the most used medical cannabis herbal preparations [7,8]. We found that the aqueous preparation was generally better absorbed than the oil, even if it contained a minor amount of THC, THCA-A, and CBD. Consequently, decoction induced a greater feeling of hunger and drowsiness than the oil preparation [7]. In any case, great interindividual variability in cannabinoids kinetics and physiological and subjective effects was observed, especially due to the difficult standardization of herbal preparations and low absorption of oral administrations [9–12], as previously reported in different studies on adult and young patients administered with oral medical cannabis [13,14].

Conversely, inhalation by vaporization is a promising application mode for medical cannabis due to the very rapid and good absorption of cannabinoids after intrapulmonary administration [15,16]. Different instruments for vaporization have been validated and applied with preliminary presented data providing optimal efficiency of delivery [17].

Taking into account the above-reported evidence, we investigated the disposition and pharmacokinetics of THC, CBD, their acid precursors THCA and CBDA, their principal metabolites: 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH), 11-hydroxy-THC (11-OH-THC),  $\Delta^9$ -THC-Glucuronide (THC-GLUC) and THC-COOH-Glucuronide (THC-COOH-GLUC) and CBD-7-oic acid (7-COOH-CBD), 7-hydroxy-hydroxyCBD (7-OH-CBD), 6- $\alpha$ -hydroxyCBD (6- $\alpha$ -OH-CBD) and 6- $\beta$ -hydroxyCBD (6- $\beta$ -OH-CBD) (Figures 1 and 2) in serum, oral fluid, and urine samples and acute pharmacological effects of individuals administered with vaporized medical cannabis.



**Figure 1.** Chemical structures of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), its acidic precursor, and its metabolites.



**Figure 2.** Chemical structures of cannabidiol (CBD), its acidic precursor, and its metabolites.

## 2. Results

### 2.1. Subjects and Study Design

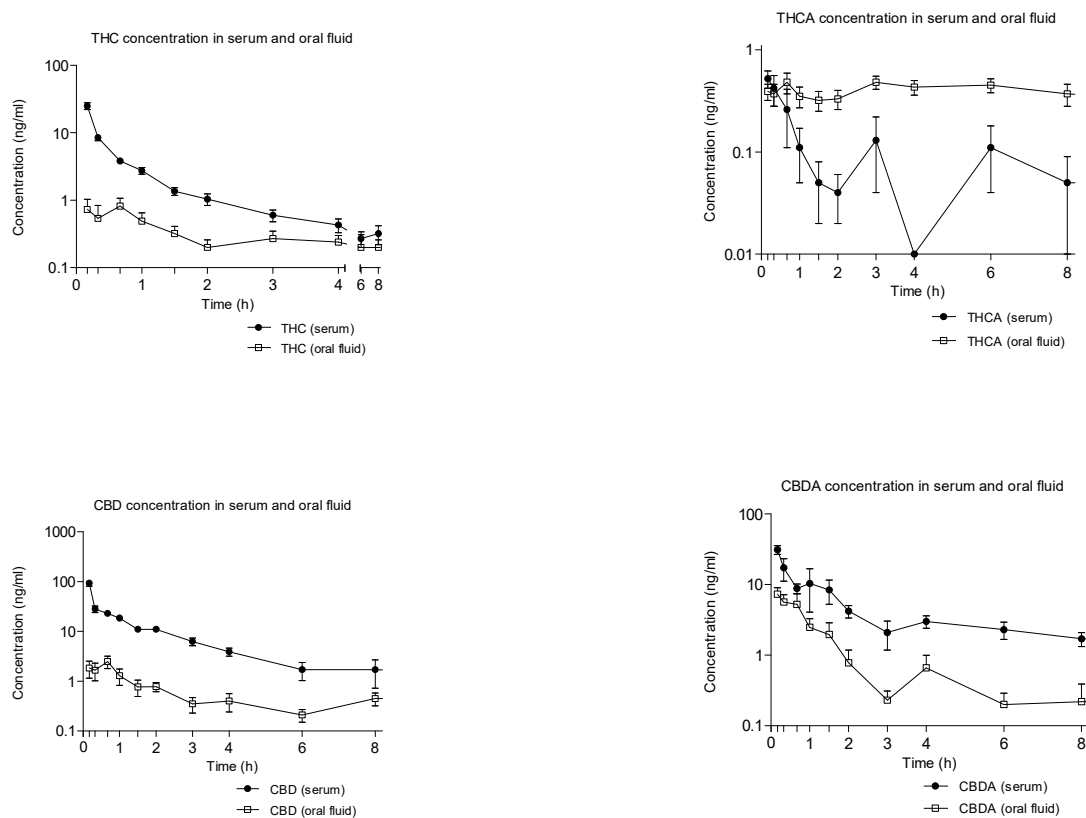
All participants completed the study with the exclusion of one male presenting difficulties in coordinating inhalation leading to less than 25% vapor absorption. For this reason, 14 subjects, 12 men and 2 women were finally evaluated.

The 12 males presented a mean age of  $21.6 \pm 1.0$  years (range 20–24 years); mean weight of  $69.6 \pm 6.3$  kg (range 58–85.5 kg), and mean height of  $1.8 \pm 0.7$  m (range 1.7–1.9 m). The 2 females were both 23 years old; weighed 59.1 and 62.0 kg, and were 1.6 and 1.70 m high, respectively. The average onset of cannabis use was  $16.1 \pm 1.9$  years (range 14–18 years), with a mean of 109 cannabis smoking sessions per year (range of 15–320 sessions) in the previous year. In addition, 86% participants reported previous use of oral cannabis (cookies, brownies) and flowering tops smoking through the use of pipes, hookahs, or a bong. All the participants showed previous experience with tobacco, and 64.8% of subjects were regular smokers and alcohol users at the time of the study, with a mean daily use of  $1.2 \pm 0.7$  standard alcohol units (10 g alcohol)/day. Half of the participants had a past history of occasional hallucinogenic mushrooms or truffle consumption and 58% of different psychostimulants (such as ecstasy-MDMA, amphetamines, and cocaine).

The 14 subjects were administered 100 mg FM2 cannabis dried flowering tops containing around 6 mg of total THC (also considering the acidic precursor THCA) and 8 mg of total CBD (also considering the acidic precursor CBDA) vaporized by the Volcano vaporizer. Calculating an inhalation bioavailability of approximately 10–30% [18], the systemically available amount of THC could be considered from 0.6 to 2 mg and CBD from 0.8 to 3 mg.

## 2.2. Concentration-Time Profiles and Pharmacokinetics of THC, CBD, and Their Acidic Precursors in Serum and Oral Fluid after Vaporized Cannabis Administration

Figure 3 shows the mean time-course of THC, CBD, THCA, and CBDA concentrations in serum and oral fluid following vaporized cannabis administration. Neither THC or CBD metabolites could be detected in this latter biological matrix.



**Figure 3.** Mean time-course of THC, CBD, and their acidic precursors (THCA and CBDA) concentrations (logarithmic scale) in serum and oral fluid following the administration of vaporized cannabis.

THC peaked firstly in serum and then in oral fluid, with concentrations 20 times higher in the first biological matrices and consequent higher AUCs (Figure 3 and Tables 1 and 2). In addition, THC acidic precursor THCA firstly peaked in serum and then in oral fluid, although maximum reached concentrations were similar in both matrices. Interestingly, THCA-A-concentrations did not decline in oral fluid up to 6 h post-administration, thus that AUCs in this matrix were 4 times higher than those in serum.

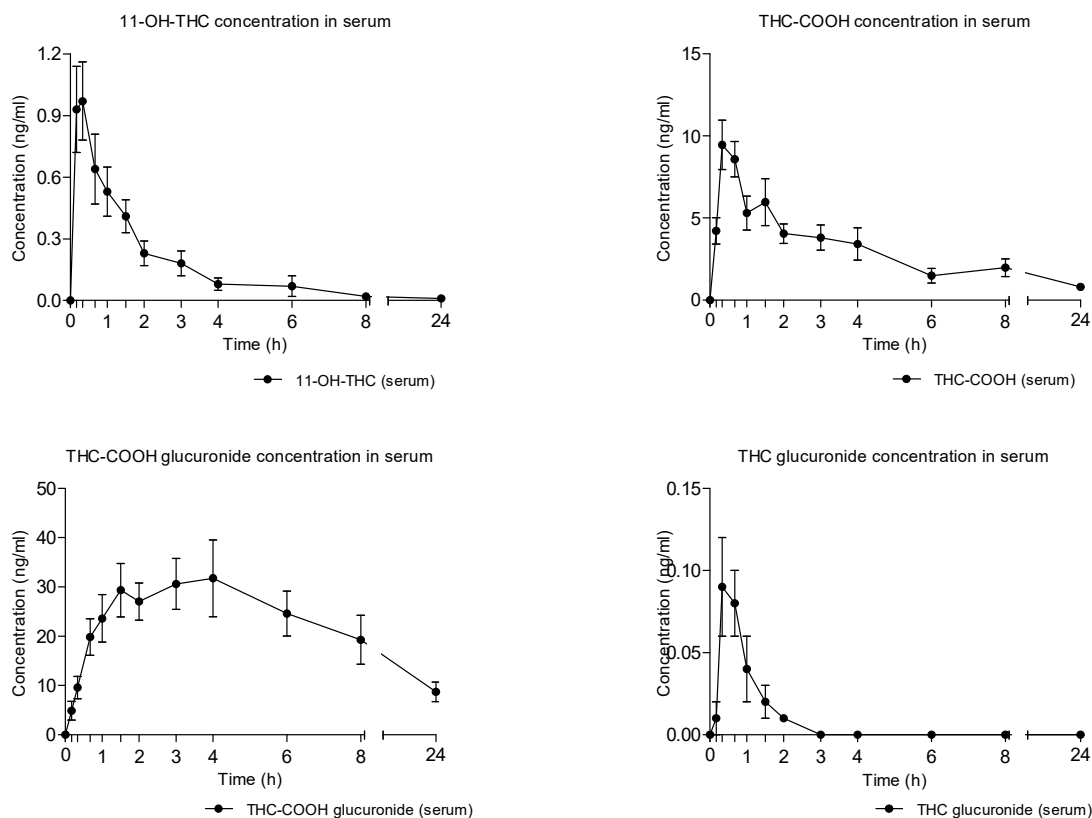
CBD disposition in serum and oral fluid was superimposable to that of THC with concentrations higher than those of THC, due to its superior percentage in medical cannabis (Tables 1 and 2). CBDA kinetic profile in the above-reported biological matrices was similar to that of CBD, with serum concentrations one-third of those of CBD and oral fluid ones, three times those of CBD (Figure 3 and Tables 1 and 2).

## 2.3. Concentration-Time Profiles and Pharmacokinetics of THC Metabolites in Serum after Vaporized Cannabis Administration

All THC metabolites showed a later onset with respect to the parent compound in the absorption phase and a slower decrease to baseline.

This was apparent, especially in the case of THC-COOH-GLUC, which showed the highest serum concentrations among the detected metabolites and a protracted elimination phase during the 24 h time of collection (Figure 4 and Table 2). THC-COOH was the

second most abundant THC metabolite, although with AUCs almost 10 times lower than those of THC-COOH-GLUC. Conversely, 11-OH-THC and THC-GLUC presented the lowest serum concentrations and a faster elimination from this biological matrix (Figure 2 and Table 2).

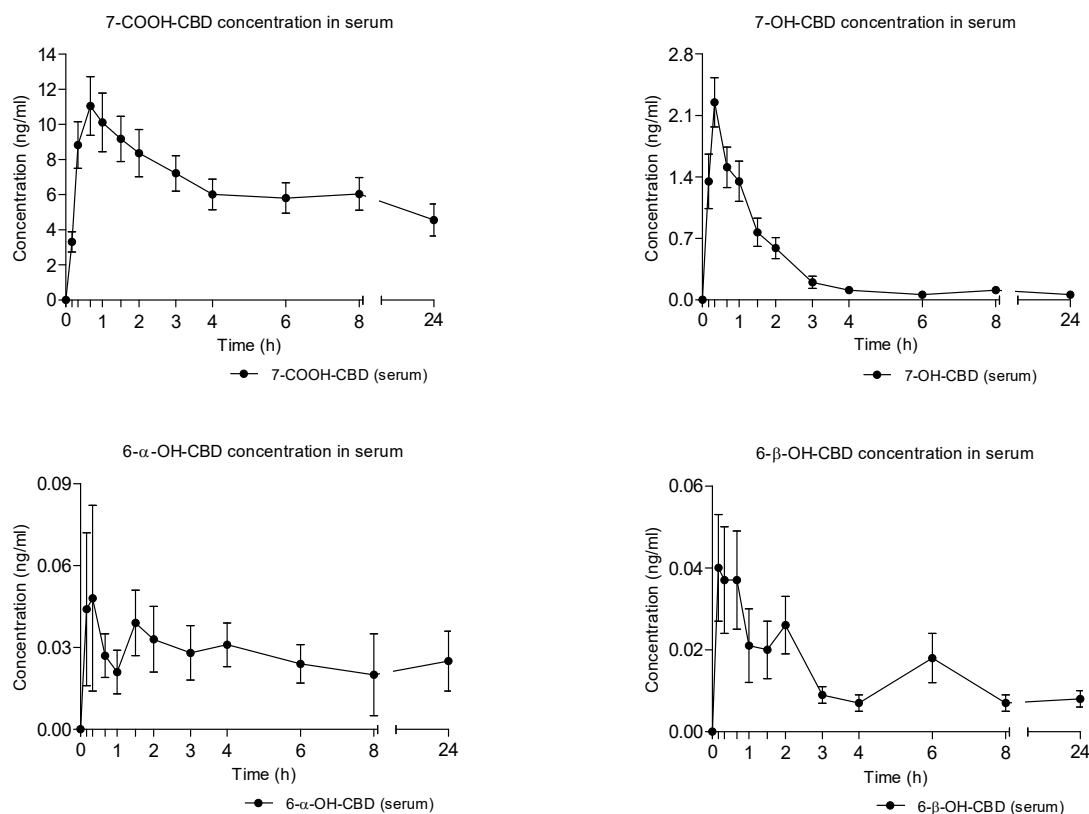


**Figure 4.** Mean time-course of THC metabolites concentrations in serum following the administration of vaporized cannabis.

#### 2.4. Concentration-Time Profiles and Pharmacokinetics of CBD Metabolites in Serum after Vaporized Cannabis Administration

Similarly to what was observed in the case of THC metabolites, CBD metabolites exhibited a delayed onset and decreased to baseline in relation to those of the parent cannabinoid (Figure 5 and Table 1).

The carboxy metabolite, 7-COOH-CBD, showed the highest serum concentrations among the detected metabolites and a protracted elimination phase during the 24 h time of collection (Figure 3 and Table 1). 7-OH-CBD was the second most abundant CBD metabolite with AUCs more than 20 times lower than those of 7-COOH-CBD. Finally, 6- $\alpha$ -OH-CBD and 6- $\beta$ -OH-CBD presented the lowest serum concentrations (Figure 3 and Table 1).



**Figure 5.** Mean time-course of CBD metabolites concentrations in serum following the administration of vaporized cannabis.

**Table 1.** Pharmacokinetic parameters of THC, CBD, and their acidic precursors in oral fluid of healthy volunteers administered with 100 mg vaporized medical cannabis.

	Pharmacokinetics Parameters (mean ± SD)			
	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hour)	$AUC_{0-8h}$ (ng/mL·h)	$AUC_{0-24h}$ (ng/mL·h)
THC	1.29 ± 1.11	0.67 (0.17–24.0)	2.26 ± 2.32	4.90 ± 5.22
THCA	0.78 ± 0.26	3.50 (0.17–8.0)	3.26 ± 1.44	7.79 ± 4.29
CBD	3.27 ± 2.77	0.67 (0.17–8.0)	4.88 ± 3.90	11.36 ± 8.88
CBDA	10.22 ± 8.49	0.17 (0.17–1.5)	8.79 ± 6.87	13.17 ± 12.60

$C_{max}$ , maximum concentration;  $T_{max}$ , time needed to reach maximum concentration;  $AUC_{0-8h}$  and  $AUC_{0-24h}$ , area under the concentration–time curve at 8 and 24 h; SD, standard deviation.

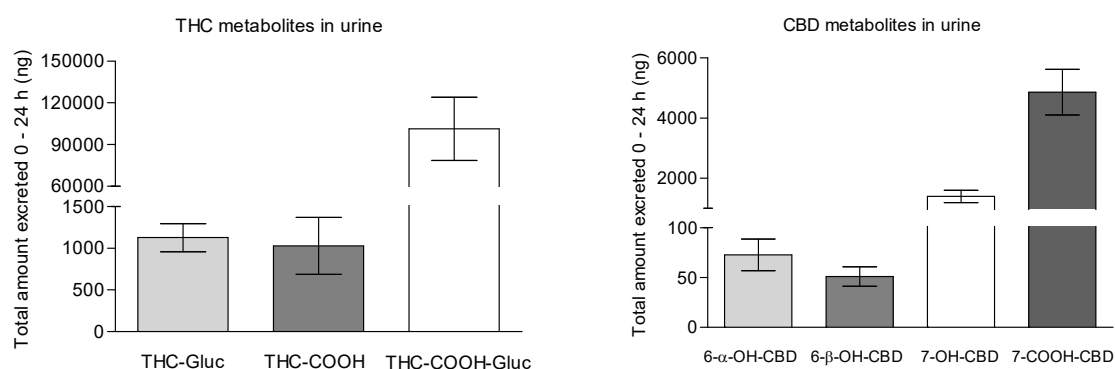
**Table 2.** Pharmacokinetic parameters of THC, CBD, acidic precursors, and metabolites in serum of healthy volunteers administered with 100 mg vaporized medical cannabis.

	Pharmacokinetics Parameters (mean ± SD)						
	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hour)	$AUC_{0-8h}$ (ng/mL·h)	$AUC_{0-24h}$ (ng/mL·h)	$K_e$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ (hour)	MRT (hour)
THC	24.92 ± 10.74	0.17	12.21 ± 4.11	15.91 ± 6.76	0.79 ± 0.56	1.75 ± 1.97	3.59 ± 4.06
THCA	0.95 ± 0.47	0.33 (0.17–8.0)	0.80 ± 0.1	1.49 ± 2.93	ND	ND	3.37 ± 2.17
11-OH-THC	1.43 ± 0.66	0.33 (0.17–1.0)	1.67 ± 0.99	1.91 ± 1.17	0.83 ± 0.79	1.25 ± 0.65	3.05 ± 2.75
THC-COOH	12.08 ± 4.76	0.50 (0.33–2.0)	28.05 ± 16.71	50.23 ± 35.02	ND	ND	6.73 ± 2.16
THC-COOH-GLUC	41.85 ± 26.81	3.0 (1.5–8.0)	213.83 ± 132.38	450.52 ± 322.36	0.06 ± 0.02	12.62 ± 3.79	8.55 ± 0.73
THC-GLUC	0.12 ± 0.11	0.5 (0.0–1.5)	0.09 ± 0.08	0.10 ± 0.09	ND	ND	1.4 ± 1.14
CBD	93.17 ± 44.77	0.17	68.84 ± 18.25	88.42 ± 50.53	0.46 ± 0.30	3.45 ± 4.72	3.12 ± 2.68
CBDA	34.54 ± 21.54	0.17 (0.17–3.0)	36.90 ± 20.52	63.80 ± 23.21	1.02 ± 1.15	4.75 ± 7.29	7.76 ± 4.18
7-COOH-CBD	11.92 ± 6.29	0.67 (0.67–3.0)	55.38 ± 28.65	140.17 ± 78.63	ND	ND	10.23 ± 1.83
7-OH-CBD	2.36 ± 1.02	0.33 (0.17–1.5)	3.28 ± 1.81	4.62 ± 2.82	0.77 ± 0.63	3.22 ± 5.10	4.71 ± 1.90
6-α-OH-CBD	0.11 ± 0.11	1.75 (0.17–6.0)	0.22 ± 0.18	0.59 ± 0.94	ND	ND	1.00 ± 0.00
6-β-OH-CBD	0.08 ± 0.05	0.67 (0.17–24.0)	0.13 ± 0.09	0.25 ± 0.14	ND	ND	8.80 ± 4.28

SD, standard deviation;  $C_{max}$ , maximum concentration;  $T_{max}$ , time needed to reach maximum concentration (hour, range);  $AUC_{0-8h}$  and  $AUC_{0-24h}$ , area under the concentration–time curve at 8 and 24 h;  $K_e$ , elimination constant;  $t_{1/2}$ , elimination half-life. MRT, mean residence time from 0–24 h. ND: Not done. Pharmacokinetic parameters could not be calculated since the number of decreasing points to calculate these parameters was insufficient (less than 3).

### 2.5. Urinary Excretion of THC and CBD Metabolites after Vaporized Cannabis Administration

Following the administration of vaporized medical cannabis, only THC-COOH-GLUC, THC-GLUC, and THC-COOH could be detected in urine, whereas 11-OH-THC was not detected in urine samples as it is mainly excreted in stool and only present at low concentrations in urine as a glucuronide conjugate, whose reference standard was not currently commercially available (Figure 6). In agreement with greater systemic bioavailability, THC-COOH-GLUC was the significantly most excreted THC metabolite. Likely, in agreement with serum time course, 7-COOH-CBD was the highly eliminated CBD metabolite followed by 7-OH-CBD and by minimal amounts of 6- $\alpha$ -OH-CBD and 6- $\beta$ -OH-CBD (Figure 6).

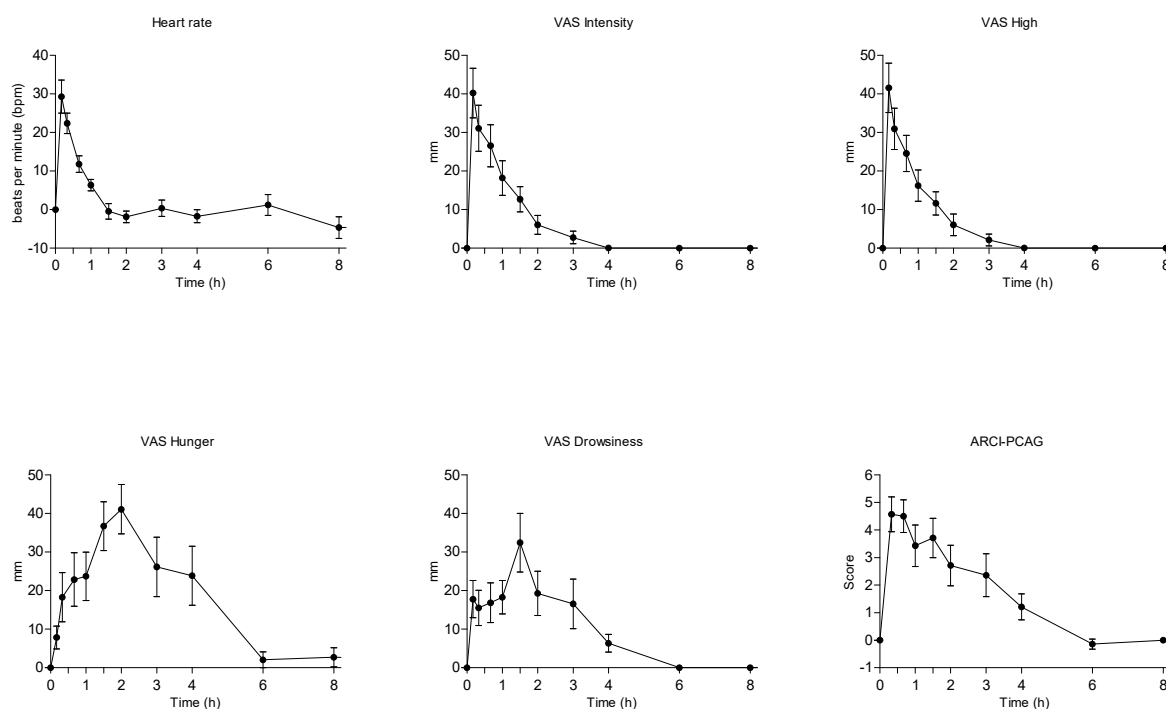


**Figure 6.** The total amount of THC-GLUC, THC-COOH, THC-COOH-GLUC, and 6- $\alpha$ -OH-CBD, 6- $\beta$ -OH-CBD, 7-OH-CBD, 7-COOH-CBD excreted in 24 h urine samples following the administration of vaporized medical cannabis.

### 2.6. Physiological Measures and Subjective Effects

The administration of vaporized medical cannabis induced prototypical effects associated with the administration of cannabis or THC in humans (Table 3 and Figure 4) [19,20]. Very mild changes in blood pressure and a significant increase in heart rate, with a peak effect of +25 beats per min were observed at 10 min and persisted at 20 and 40 min post-administration were observed. The scores of some visual analog scales (VAS) feelings of wellbeing as intensity, high, and good effects during almost 1–2 h, increased with peak effects at 10 min post-inhalation. Similar increases in the euphoria-ARCI-MBG scale and amphetamine life effects-ARCI-A were detected 2 h post-administration. Somnolence increased significantly during 3 h with a peak effect of 43 mm in the drowsiness-VAS scale and in the sedation-ARCI-PCAG scale. Hunger sensation increased from 20 min to 4 h. Other effects appeared only at one or two evaluation times (Table 3 and Figure 7). Whereas time courses of heart rate, feelings of intensity, and high overlapped those of THC and CBD, variations in feelings of hunger, drowsiness, euphoria, and amphetamine-like effects presented a slower onset and a slower decrease to baseline similar to that of THC and CBD metabolites. No psychotic effects or other serious side effects were observed.





**Figure 7.** Mean time-course of physiological and subjective mostly modified effects in healthy volunteers administered with 100 mg vaporized cannabis.

**Table 3.** Physiological and subjective effects in healthy volunteers administered with 100 mg vaporized medical cannabis.

Effects	$E_{max}$ (mean $\pm$ SD)	$T_{max}$ (Median-Range)	$AUC_{0-8h}$ (mean $\pm$ SD)
Systolic blood pressure, mm Hg	$-6.57 \pm 16.37$	1.34 (0.17–6.0)	$-46.14 \pm 54.18$
Diastolic blood pressure, mm Hg	$2.93 \pm 14.12$	0.84 (0.17–6.0)	$-16.04 \pm 46.15$
Heart rate, bpm	$25.64 \pm 23.23$	0.17 (0.17–8.0)	$10.97 \pm 55.62$
VAS Intensity, mm	$42.86 \pm 22.45$	0.17 (0.17–0.67)	$44.20 \pm 35.69$
VAS High, mm	$43.79 \pm 22.87$	0.17 (0.17–0.33)	$42.18 \pm 32.15$
VAS Good effects, mm	$33.00 \pm 22.38$	0.33 (0.0–1.0)	$37.34 \pm 30.49$
VAS Bad effects, mm	$13.00 \pm 19.42$	0.17 (0.0–0.33)	$7.14 \pm 12.94$
VAS Appetite, mm	$47.36 \pm 27.42$	2.0 (0.0–3.0)	$141.31 \pm 113.40$
VAS Drowsiness, mm	$39.00 \pm 28.25$	1.5 (0.17–3.0)	$76.83 \pm 59.86$
VAS Dizziness, mm	$19.64 \pm 22.38$	0.17 (0.0–1.0)	$10.06 \pm 13.36$
VAS Confusion, mm	$11.79 \pm 16.04$	0.17 (0.0–0.67)	$4.27 \pm 5.90$
VAS Nausea, mm	$1.57 \pm 4.85$	0.0 (0.0–0.67)	$0.80 \pm 2.80$
VAS Vomit, mm	$1.43 \pm 5.35$	0.0 (0.0–0.33)	$0.46 \pm 1.72$
VAS Anxiety, mm	$7.0 \pm 14.82$	0.0 (0.0–0.33)	$4.66 \pm 10.86$
ARCI-PCAG, score	$5.71 \pm 2.02$	0.33 (0.33–3.0)	$12.25 \pm 8.82$
ARCI-MBG, score	$4.21 \pm 4.58$	0.33 (0.0–2.0)	$8.26 \pm 11.61$
ARCI-LSD, score	$2.14 \pm 2.54$	0.33 (0.33–1.5)	$0.81 \pm 3.46$
ARCI-BG, score	$-1.00 \pm 2.57$	0.67 (0.33–4.0)	$0.03 \pm 5.54$
ARCI-A, score	$3.00 \pm 2.39$	0.33 (0.0–1.5)	$7.63 \pm 8.45$
VESSPA-S, score	$0.90 \pm 0.53$	1.0 (1.0)	$2.88 \pm 2.11$
VESSPA-SA, score	$0.69 \pm 0.31$	1.0 (1.0–2.0)	$1.86 \pm 1.17$
VESSPA-CP, score	$0.02 \pm 0.09$	0.0 (0.0–1.0)	$0.02 \pm 0.09$
VESSPA-PCS, score	$0.64 \pm 1.08$	1.0 (0.0–2.0)	$2.69 \pm 4.75$
VESSPA-AE, score	$0.36 \pm 0.65$	0.0 (0.0–8.0)	$1.19 \pm 2.35$
VESSPA-SP, score	$0.46 \pm 0.75$	1.0 (0.0–2.0)	$0.83 \pm 0.99$

$E_{max}$  = peak effects;  $T_{max}$  = time needed to reach maximum effects;  $AUC_{0-8h}$  = area under the curve from 0 to 8 h; SD (standard deviation); VAS (Visual analog scales); ARCI (Addiction Research Center Inventory); VESSPA-SEE (Evaluation of subjective effects of substances with abuse potential).

### 3. Discussion

This is the first study on disposition THC, CBD, their acidic precursors, and their metabolites in serum, oral fluid, and urine samples of healthy adult volunteers after controlled administration of vaporized medical cannabis containing THC and CBD in similar percentages.

As a matter of fact, several previous studies investigated cannabinoids disposition in blood, oral fluid, thus as urinary excretion of metabolites following vaporized cannabis administration, but the cannabis strain selected for considered trials was the recreational one, mainly containing THC at percentages ranging from 2.9% to 6.7% and negligible amounts of CBD [19–22]. Nevertheless, results obtained for THC and its metabolites are in agreement with those below summarized.

This experiment with vaporized medical cannabis has been the third part of a study on the disposition of THC, CBD, their acidic precursors, and their metabolites following the administration of the three most common formulations of medical cannabis: Decoction, oil, and vaporized flowering tops [7,8]. In this regard, it is worth noticing that:

- Pharmacokinetics of cannabinoids, their precursors, and their metabolites in biological fluids of healthy individuals treated with the three different formulations all showed great interindividual variability, likely due to the difficult standardization of herbal preparations in the case of decoction and oil and different inhalation rates in case of the vaporized formulation;
- A 60 times higher bioavailability and a significantly faster concentration peak of THC was observed in the case of medical cannabis inhalation vs. oral formulations, corresponding to a more than 60 times lower availability of THCA, due to acidic precursor decarboxylation during the vaporization process;
- The proportion between THC metabolites was similar in the three different preparations, with THC-COOH-GLUC being always the most formed metabolite followed by THC-CCOH.
- Oral fluid did not appear a suitable biological matrix alternative to serum for cannabinoids monitoring following vaporized medical cannabis administration since oral fluid concentrations did not reflect the ones measured in serum
- A more than 90 times higher bioavailability and a significantly faster concentration peak of CBD was observed in the case of medical cannabis inhalation vs. oral formulations, corresponding to a more than 3 times lower availability of CBDA in comparison with that of cannabis decoction due to acidic precursor decarboxylation during the vaporization process. Conversely, the bioavailability of CBDA in cannabis oil was similar to that of vaporized cannabis
- Whereas minimal salivary excretion did not discriminate different methods of medical cannabis administration, urinary excretion of both THC and CBD metabolites reflected the different parent compound's availability following the three kinds of medical cannabis formulations.

Our results are quite comparable to those observed in a previous study, in which 200 mg of medical cannabis containing 6.6% THC and 8% CBD were administered to relieve chronic pain in patients with fibromyalgia [23]. THC and CBD  $C_{max}$  of 76 and 80 ng/mL, respectively, was found in comparison to 24.92 and 93,17 ng/mL obtained in our study, in which medical cannabis dose was half. With respect to pharmacological effects, an  $E_{max}$  in a high feeling of 45 mm at 30 min in the previous study reflected our maximum score of 43.79 mm at 20 min.

It has to be said that the present study shows some limitations: The inclusion of healthy subjects instead of treated patients, the relatively low dose administered in comparison to those recommended for medical cannabis administration, the difficult interpretation of the subjective effects since a placebo condition was not administered, and the fact that the volunteers were almost exclusively males, preventing the evaluation of possible differences between genders.

## 4. Materials and Method

### 4.1. Subjects Enrolment

Fifteen subjects, 13 men and 2 women, were initially recruited. The subjects were recruited by the “word of mouth” method and the database of volunteers who had participated in previous studies at the Clinical Pharmacology Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain. The participants were informed of the characteristics of the study and signed informed consent. Eligibility criteria included social or recreational cannabis use in the past 12 months (monthly to weekly use, without criteria of cannabis use disorder) and vaporized cannabis use at least once in their life. Exclusion criteria were history of any serious medical or psychopathological conditions, including substance use disorder (with the exception of nicotine, based on diagnosis and statistical criteria for DSM-5 mental disorders), pregnancy and lactation, chronic medicines use, and serious adverse reactions associated with cannabis use.

Within 3 weeks prior to inclusion in the study, participants underwent a general medical examination, which included blood tests, urinalysis, and a 12-lead electrocardiogram (ECG). In addition, they completed a training session to become familiar with the study procedures and questionnaires. The study protocol was approved by the local Human Research Ethics Committee (CEIC-HGTiP, Badalona, Spain), and the study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and Spanish laws on clinical research.

### 4.2. Preparation and Inhalation Procedure for Vaporized Cannabis

A standardized medicinal cannabis FM2 flower cup extract containing  $3.4\% \pm 0.7\%$  THC,  $2.8\% \pm 0.8\%$  THCA-A,  $2.7\% \pm 0.5\%$  CBD, and  $6.2\% \pm 1.1\%$  CBDA (plus minor phytocannabinoids with percentages below 0.5%) was provided by the Italian Military Pharmaceutical Chemical Factory in Florence with the authorization of the Italian and Spanish Medicines Agencies [1,2]. Considering that at high temperatures, the acidic precursors THCA and CBDA are decarboxylated to THC and CBD, the total content of these latter compounds can be calculated adjusting for the differing molecular weight of the cannabinoids and carboxylic conjugative components of each cannabinoid:

$$\text{total \% THC: \%THC} + (0.877\% * \text{THCA}) = 5.8\%$$

$$\text{total \% CBD: \%CBD} + (0.877\% * \text{CBDA}) = 8.1\%$$

The FM2 preparation was administered by inhalation/vaporization using the Volcano vaporizer. The preparation of vaporized cannabis was carried out in accordance with the recommendations of the Volcano Vaporizer System (<https://keytocannabis.com/volcano-classic-vaporizer-review-how-to-use-it-and-why-you-need-one/>).

For the preparation of inhaled vaporized cannabis, a 100 mg dose of FM2 cannabis administered via the Volcano vaporizer (containing around 6 mg of THC and 8 mg of CBD) was used. Calculating an inhalation bioavailability of approximately 10%–30% [24], the available dose exposure dose would be from 0.6 to 2 mg THC and from 0.8 to 3 mg CBD. The procedure for cannabis administration consisted of weighing 100 mg of FM2 cannabis and placing it in the filling chamber. At that point, the vaporizer was set at 225 °C, and the pump was turned on. After the plant material was heated, the valve balloon was fitted, and steam was allowed to flow into the valve balloon for approximately 45 s.

For the vaporized cannabis inhalation, participants had to place their lips on the mouthpiece of the balloon and to inhale the vapor through a deep breath of about 5 s, hold their breath for 5–10 s before exhaling it for an additional 5 s. The subjects then rested for about 10 s and the above-mentioned process was repeated every 30 s until the vapor contained in the balloon ended. Theoretically, participants made an average of 20 inhalations in about 10 min. During this procedure, the subjects remained seated in a chair and could not speak.

#### 4.3. Study Design

The study was open-label, non-randomized, and single-blind since the participants knew they would be administered with medical cannabis, but they were not aware of administered doses. The subjects entered the Clinical Research Unit (UPIC) at Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain at approximately 13:00 h (01:00 p.m.). Upon arrival, participants were asked about any substance/drug or event that could have affected their participation in the study. Subjects had been fasting from food for the previous 3 h, from water for the previous 2 h, in addition to abstinence from alcohol for the preceding 48 h, from coffee, tea, cola, cacao for the previous 24 h, from tobacco smoking for 1 h before. Most importantly, they had not used cannabis from 5 days before the start of the experimental session up to 24 h nor any other psychotropic drug from the screening visit to the end of the study.

Before starting the experimental sessions, a urine sample was taken for the on-site drug test (Instant-View®, Multipanel 10 Test Drug Screen, Alfa Scientific Designs Inc., Poway, CA, USA), and alcohol was tested in exhaled air (Dräger alcotest 5820, Dräger, Germany). If a participant resulted positive for drugs or alcohol, he/she was excluded from the experiment. The participants stayed in a quiet and comfortable room in the Hospital's Clinical Research Unit (UPIC) throughout the session. Tobacco smoking was not allowed. Vaporized cannabis was administered between 14:00 and 14:30 h (02:00–2:30 p.m.), and the experimental session had a duration of 8 h following administration. At the end of cannabis inhalation, the participants' mouth was washed twice with water to avoid oral contamination in the oral fluid collection. The participants received the treatment with 100 mL of bottled water. Two and 5 h after the administration, subjects received a snack and a meal, respectively. After 4–7 days of each experimental session, a final medical control including physical examination, vital signs, electrocardiogram, blood and urine tests, and collection of adverse events, was conducted.

#### 4.4. Physiological and Subjective Effects Measurement

Non-invasive systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), oral temperature (T), and subjective effects were repeatedly recorded 45 and 15 min before and 10, 20, 40 min and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, and 24 h after vaporized cannabis administration. Physiological parameters were monitored using a vital sign monitor (Philips SureSigns VM4 monitors, Phillips). Subjective pharmacological effects were measured using the visual analog scales (VAS), the 49-item-short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI), the valuation of the Subjective Effects of Substances with Abuse Potential (VESSPA-SSE) questionnaires, and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The VAS scales used were a set of 15 items (100 mm, from “not at all” to “extremely”) to rate the intensity of the following: Intensity; high; good effects; bad effects; appetite (hunger); drowsiness; dizziness; confusion; nausea; vomiting; anxiety; aggressiveness; visual hallucinations with lights and spots; visual hallucinations with animals, things, insects, or people; auditory hallucinations. The VAS scales were assessed at –45 (baseline), 10, 20, 40 min, and at 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, and 24 h after administration.

The ARCI is a true/false 49-item questionnaire, which is a sensitive instrument for determining subjective drug effects and consists of 5 subscales (ARCI-PCAG-sedation, ARCI-MBG-euphoria, ARCI-LSD- dysphoria and somatic symptoms, ARCI-BG-intellectual efficiency, ARCI-A-amphetamine-like effect) [25,26]. This was administered at the same times as VAS, except for the 10 min evaluation. The VESSPA-SE questionnaire measured changes in subjective effects caused by a number of drugs. It included 6 subscales: Sedation (S), psychosomatic anxiety (ANX), changes in perception (CP), pleasure and sociability (SOC), activity and energy (ACT), and psychotic symptoms (PS) [27,28]. It was administered at –45 min (baseline) and at 1, 2, and 8 h after administration. The PANSS for the evaluation of psychotic symptoms was scored before and 8 h after substance administration.

#### 4.5. Biological Samples Collection

Serum (2 mL) from whole blood was collected from 15 min (zero time) prior and 10 min, 20 min, 40 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, and 24 h after vaporized cannabis administration. Oral fluid samples were collected using a Salivette device (Sarsted, Nümbrecht, Germany) at the same time points. Before oral fluid collection, participants had to wash their mouth with two glasses of water. Urine was collected 15 min prior to administration (baseline time) and then between 0–2 h, 2–4 h, 6–8 h, and 8–24 h intervals. After collection, all biological samples were stored at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  until analysis.

#### 4.6. Determination of Cannabinoids, Acidic Precursors, and Metabolites in Biological Samples

THCA, THC, THC-COOH, 11-OH-THC, THC-GLUC, THC-COOH-GLUC, CBDA, and CBD were quantified in the collected biological matrices by ultrahigh-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) equipped with an electrospray ionization source operating in positive ion mode as previously reported [29]. With respect to CBD metabolites, 6- $\alpha$ -OH-CBD, 6- $\beta$ -OH-CBD, 7-OH-CBD, 7-COOH-CBD, a specific UHPLC-MS-MS assay recently developed and validated [30]. For both assays, limits of quantification ranged from 0.05 to 0.2 ng/mL. with average inter/intra-day accuracy and precision <15% [29, 30].

#### 4.7. Statistical Analysis

Maximum concentration ( $C_{\max}$ ), time needed to reach maximum concentrations ( $T_{\max}$ ), area under the concentration-time curve at 10 and 24 h ( $AUC_{0-10h}$ ,  $AUC_{0-24h}$ ), elimination half-life ( $t_{1/2}$ ), elimination constant ( $K_e$ , calculated with at least 3 sample points), mean residence time (MRT as the area under the concentration times time versus time curve- $AUMC_{0-24h}$  divided by  $AUC_{0-24h}$ ) for THC, CBD, their acidic precursors, and their metabolites in serum and oral fluid were determined using Pharmacokinetic Functions for Microsoft Excel (Joel Usansky, Atul Desai, and Diane Tang-Liu, Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA, USA at <https://www.coursehero.com/file/30859156/pkfdoc/>).

Maximum effects ( $E_{\max}$ ) were determined and the areas under the curve of the effects ( $AUC_{0-8h}$ ) were calculated using the trapezoidal rule. To evaluate the physiological (SBP, DBP, HR, and T) and subjective effects (VAS, ARCI, VESSPA) along time in comparison to baseline, a one-way repeated measures ANOVA, with time as a factor, was done to evaluate the time-course of the effects. When the time condition was statistically significant, a Dunnett multiple comparison post hoc test was conducted to compare the different time points with baseline.

## 5. Conclusions

Notwithstanding the listed limitations, the results obtained in this study are relevant and in agreement with those already presented on the issue of oral cannabis preparations: The pharmacokinetics of cannabinoids, their precursors, and their metabolites in biological fluids of individuals treated with medical cannabis preparations showed high inter-individual variability, especially due to the difficult standardization of herbal preparations. Vaporized medical cannabis was earlier absorbed into the organism, cannabinoids reached higher systemic concentrations, also due to the fact that the acid precursors decarboxylated to parent cannabinoids at high temperatures. Consequently, the physiological and subjective effects occurred earlier and were higher. In no case did adverse effects appear, although the doses administered had always been low. Greater clinical trials, including both healthy volunteers and patients suffering from pathologies treated with medical cannabis and a larger number of women, and studying clinical and side effects of chronic administration will complement these significant preliminary observations.

**Author Contributions:** Conceptualization, R.P., M.F., S.P., and F.P.B.; methodology, A.P.P.-A., G.M., M.G., L.P., E.P., C.P.-M., and S.M.; resources, R.P., M.F., F.P.B.; data curation, A.P.P.-A., G.M., M.G., L.P., E.P., C.P.-M., and S.M.; writing—original draft preparation, R.P., M.F., L.P., S.P. and F.P.B.; writing—review and editing, All authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** The investigation was partially carried out with funding from Presidency of the Ministers Council, Department of Antidrug Policy and from Department of Excellence SBSP, University “Politecnica delle Marche” of Ancona; and partially funded by grants from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Fondo Investigación sanitaria (FIS)-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Grant Numbers: FIS PI14/00715 and PI20/00879, ISCIII-Red de Trastornos Adictivos RTA Grant Number: RD16/0017/0003, ISCIII-Plataforma de Unidades de Investigación y Ensayos Clínicos-SCREN, Grant Number: PT 17/0017/0016; AGAUR Gencat Suport Grups Recerca, Grant Number: 2017 SGR 316; Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (Plan Nacional Sobre Drogas-PNSD, Grant Number 2015I054).

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Human Research Ethics Committee (Comité de Ética de la Investigación) del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (CEI-HUGTiP, protocol code PI-17-163 and date of approval 21-July-2017).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available within the article or on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** The authors thank Laura Martucci, Simonetta Di Carlo and Antonella Bacosi, Michele Sciotti, and Josuè Gottardi, for technical assistance.

**Conflicts of Interest:** There are no potential conflict of interest or any financial or personal relationships with other people or organizations that could inappropriately bias conduct and findings of this study.

## References

1. Pacifici, R.; Marchei, E.; Salvatore, F.; Guandalini, L.; Busardò, F.P.; Pichini, S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2017**, *55*, 1555–1563.
2. Pacifici, R.; Marchei, E.; Salvatore, F.; Guandalini, L.; Busardò, F.P.; Pichini, S. Evaluation of long-term stability of cannabinoids in standardized preparations of cannabis flowering tops and cannabis oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2018**, *56*, 94–96.
3. Pacifici, R.; Marchei, E.; Salvatore, F.; Guandalini, L.; Busardò, F.P.; Pichini, S. Stability of cannabinoids in cannabis FM1 flowering tops and oil preparation evaluated by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2019**, *57*, e165–e168.
4. Gonçalves, E.C.D.; Baldasso, G.M.; Bicca, M.A.; Paes, R.S.; Capasso, R.; Dutra, R.C. Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. *Molecules* **2020**, *25*, 1567.
5. Mücke, M.; Phillips, T.; Radbruch, L.; Petzke, F.; Häuser, W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *3*, CD012182.
6. Whiting, P.F.; Wolff, R.F.; Deshpande, S.; Di Nisio, M.; Duffy, S.; Hernandez, A.V.; Keurentjes, J.C.; Lang, S.; Misso, K.; Ryder, S.; et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **2015**, *313*, 2456–2473.
7. Pérez-Acevedo, A.P.; Pacifici, R.; Mannocchi, G.; Gottardi, M.; Poyatos, L.; Papaseit, E.; Pérez-Mañá, C.; Martin, S.; Busardò, F.P.; Pichini, S.; et al. Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis. *Phyther. Res.* **2020**, ptr.6931, doi:10.1002/ptr.6931.
8. Pérez-Acevedo, A.P.; Busardò, F.P.; Pacifici, R.; Mannocchi, G.; Gottardi, M.; Poyatos, L.; Papaseit, E.; Pérez-Mañá, C.; Martin, S.; Di Trana, A.; et al. Disposition of cannabidiol metabolites in serum and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis. *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, E459.
9. Brunetti, P.; Pichini, S.; Pacifici, R.; Busardò, F.P.; Del Rio, A. Herbal preparations of medical cannabis: A vademecum for prescribing doctors. *Medicine* **2020**, *56*, 237.
10. Baratta, F.; Simiele, M.; Pignata, I.; Ravetto Enri, L.; Torta, R.; De Luca, A.; Collino, M.; D’Avolio, A.; Brusa, P. Development of Standard Operating Protocols for the Optimization of Cannabis-Based Formulations for Medical Purposes. *Front Pharmacol.* **2019**, *10*, 701.

11. Carcieri, C.; Tomasello, C.; Simiele, M.; De Nicolò, A.; Avataneo, V.; Canzoneri, L.; Cusato, J.; Di Perri, G.; D'Avolio, A. Cannabinoids concentration variability in cannabis olive oil galenic preparations. *J. Pharm Pharmacol.* **2018**, *70*, 143–149.
12. Barco, S.; Fucile, C.; Manfredini, L.; De Grandis, E.; Gherzi, M.; Martelli, A.; Tripodi, G.; Mattioli, F.; Cangemi, G. A UHPLC-MS/MS method for the quantification of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in decoctions and in plasma samples for therapeutic monitoring of medical cannabis. *Bioanalysis* **2018**, *10*, 2003–2014.
13. Pellesi, L.; Licata, M.; Verri, P.; Vandelli, D.; Palazzoli, F.; Marchesi, F.; Cainazzo, M.M.; Pini, L.A.; Guerzoni, S. Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)—A pilot study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *74*, 1427–1436.
14. Gherzi, M.; Milano, G.; Fucile, C.; Calevo, M.G.; Mancardi, M.M.; Nobili, L.; Astuni, P.; Marini, V.; Barco, S.; Cangemi, G.; et al. Safety and pharmacokinetics of medical cannabis preparation in a monocentric series of young patients with drug resistant epilepsy. *Complement. Ther. Med.* **2020**, *51*, 102402.
15. Solowij, N.; Broyd, S.J.; van Hell, H.H.; Hazekamp, A. A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) by vaporisation. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2014**, *15*, 58.
16. Aston, E.R.; Scott, B.; Farris, S.G. A qualitative analysis of cannabis vaporization among medical users. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* **2019**, *27*, 301–308.
17. Lanz, C.; Mattsson, J.; Soydaner, U.; Brenneisen, R. Medicinal Cannabis: In Vitro Validation of Vaporizers for the Smoke-Free Inhalation of Cannabis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0147286.
18. Huestis, M.A. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 1770–1804.
19. Hartman, R.L.; Brown, T.L.; Milavetz, G.; Spurgin, A.; Gorelick, D.A.; Gaffney, G.; Huestis, M.A. Controlled vaporized cannabis, with and without alcohol: Subjective effects and oral fluid-blood cannabinoid relationships. *Drug Test Anal.* **2016**, *8*, 690–701.
20. Wilsey, B.L.; Deutsch, R.; Samara, E.; Marcotte, T.D.; Barnes, A.J.; Huestis, M.A.; Le, D. A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis. *J. Pain Res.* **2016**, *9*, 587–598.
21. Swortwood, M.J.; Newmeyer, M.N.; Andersson, M.; Abulseoud, O.A.; Scheidweiler, K.B.; Huestis, M.A. Cannabinoid disposition in oral fluid after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration. *Drug Test Anal.* **2017**, *9*, 905–915.
22. Spindle, T.R.; Cone, E.J.; Schlienz, N.J.; Mitchell, J.M.; Bigelow, G.E.; Flegel, R.; Hayes, E.; Vandrey, R. Urinary Excretion Profile of 11-Nor-9-Carboxy- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THCCOOH) Following Smoked and Vaporized Cannabis Administration in Infrequent Cannabis Users. *J. Anal. Toxicol.* **2020**, *44*, 1–14.
23. van de Donk, T.; Niesters, M.; Kowal, M.A.; Olofsen, E.; Dahan, A.; van Velzen, M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* **2019**, *160*, 860–869.
24. Hazekamp, A.; Ruhaak, R.; Zuurman, L.; van Gerwen, J.; Verpoorte, R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 8–17.
25. Papaseit, E.; Pérez-Mañá, C.; de Sousa Fernandes Perna, E.B.; Olesti, E.; Mateus, J.; Kuypers, K.P.; Theunissen, E.L.; Fonseca, F.; Torrens, M.; Ramaekers, J.G.; et al. Mephedrone and Alcohol Interactions in Humans. *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 1588.
26. Martin-Santos, R.; Crippa, J.A.; Batalla, A.; Bhattacharyya, S.; Atakan, Z.; Borgwardt, S.; Allen, P.; Seal, M.; Langohr, K.; Farré, M.; et al. Acute effects of a single, oral dose of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr. Pharm. Des.* **2012**, *18*, 4966–4979.
27. González, D.; Torrens, M.; Farré, M. Acute Effects of the Novel Psychoactive Drug 2C-B on Emotion. *Biomed. Res. Int.* **2015**, *2015*, 643878.
28. Papaseit, E.; Pérez-Mañá, C.; Mateus, J.A.; Pujadas, M.; Fonseca, F.; Torrens, M.; Olesti, E.; de la Torre, R.; Farré, M. Human Pharmacology of Mephedrone in Comparison with MDMA. *Neuropsychopharmacology* **2016**, *41*, 2704–2713.
29. Pichini, S.; Mannocchi, G.; Gottardi, M.; Pérez-Acevedo, A.P.; Poyatos, L.; Papaseit, E.; Pérez-Mañá, C.; Farré, M.; Pacifici, R.; Busardò, F.P. Fast and sensitive UHPLC-MS/MS analysis of cannabinoids and their acid precursors in pharmaceutical preparations of medical cannabis and their metabolites in conventional and non-conventional biological matrices of treated individual. *Talanta* **2020**, *209*, 120537.
30. Pichini, S.; Malaca, S.; Gottardi, M.; Pérez-Acevedo, A.P.; Papaseit, E.; Pérez-Mañá, C.; Farré, M.; Pacifici, R.; Tagliabracci, A.; Mannocchi, G.; et al. UHPLC-MS/MS analysis of cannabidiol metabolites in serum and urine samples. Application to an individual treated with medical cannabis. *Talanta* **2021**, *223*, 121772, doi:10.1016/j.talanta.2020.121772.

## 6.DISCUSIÓN





## 6.DISCUSIÓN

Esta tesis, por compendio de publicaciones, incluye dos artículos sobre la farmacocinética y los efectos farmacológicos de un preparado de cannabis para uso medicinal denominado FM2.

- 1) "Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Poyatos L, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Busardò FP, Pichini S, Farré M. Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis. *Phytother Res.* 2021 Mar;35(3):1646-1657. DOI: 10.1002/ptr.6931".
- 2) "Busardò FP, Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Poyatos L, Pichini S, Farré M. Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Jan 13;14(1):59. DOI: 10.3390/ph14010059".

Como antecedente, en Italia desde enero de 2017 se puso a la venta para su uso bajo control médico, dentro del uso medicinal, un primer preparado de cannabis sativa estandarizado al que se denominó FM2 o "cannabis di stato" que posee un porcentaje de THC y CBD variable de entre 5-8% y 7-12 %. En este estudio el lote utilizado de FM2 contenía un 5,9% de THC y un 8,4% de CBD. En este sentido este preparado se parece mucho al preparado comercializado por la empresa Bedrocan®, bajo el control de la Oficina de Cannabis Medicinal de los Países Bajos (Office of Medical Cannabis; <https://english.cannabisbureau.nl/>), denominado Bediol® (THC 6,3% y CBD 8%).

A diferencia de los preparados holandeses, el preparado italiano FM2 se comercializó sin realizar estudios clínicos de farmacocinética en humanos de las diferentes preparaciones recomendadas (orales en forma de decocción-

infusión-té y aceite; inhaladas en forma de vaporizador). No hay trabajos previos en que se estudie un mismo preparado por vía oral (decocción y aceite) y vaporizada.

Este es el primer ensayo clínico en voluntarios sanos adultos tras la administración controlada de FM2 en tres formulaciones (decocción, aceite o vaporizada). Se evaluaron su farmacocinética (disponibilidad) tras una dosis única y los efectos farmacológicos (fisiológicos y subjetivos).

Como se ha comentado en los dos artículos, se estudia la disposición de THC, CBD, sus precursores ácidos y sus metabolitos no sólo en matrices biológicas convencionales como sangre y orina, sino también en matrices no convencionales como saliva y sudor.

Como resumen de resultados de las tres formas de administración, la farmacocinética de los cannabinoides, sus precursores y sus metabolitos en los fluidos biológicos de los individuos sanos tratados con las tres formulaciones distintas, mostró una gran variabilidad interindividual, probablemente debida a la difícil estandarización de los preparados, un fenómeno ya conocido.

Se observó una variabilidad no despreciable en la recuperación de los distintos cannabinoides de las diferentes preparaciones en el caso de la decocción y el aceite y también tras la inhalación en el caso de la formulación vaporizada.

Para ordenar esta discusión se ha dividido en apartados según los dos artículos (formulaciones orales y formulación inhalada).

## 6.1. Discusión. Datos integrados

Se presentan dos tablas adicionales que resumen de las concentraciones de THC/CBD y metabolitos en sangre (suero) y fluido oral (saliva) que integran los principales resultados de las dos publicaciones del compendio con FM2 (Tabla 8 y Tabla 9).

Se presentan, además, figuras complementarias e integradas de las dos publicaciones en que se muestran la farmacocinética/efectos de los principales cannabinoides de los tres preparados integrados y de cada preparado por separado (Figuras 5 a 30).

Para poder comparar la farmacocinética de los cannabinoides en los tres preparados, se presentan figuras que incluyen las concentraciones de cada cannabinoide individual en los tres preparados, tanto en suero como en saliva (Figuras 5 a 12).

Para poder comparar la farmacocinética de los principales cannabinoides en cada preparado, se presentan figuras que muestran las concentraciones de los principales cannabinoides tras la administración de cada preparado por separado, tanto en suero como en saliva (Figuras 13 a 18).

Además, se presentan figuras en las que se muestran los principales efectos farmacológicos obtenidos con los tres preparados en un mismo gráfico (Figuras 19 a 30).

Tabla 8. Comparación de los principales resultados en suero tras la administración de FM2 en los estudios de Pellesi (2018), Pérez-Acevedo (2021) y Busardò (2021).

	<b>Pellesi (2018)</b>		<b>Pérez-Acevedo (2021)</b>	
<b>Decocción</b>	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
THC	138 ± 0,75	1,28 ± 0,51	0,4 ± 0,2	1,8 ± 1,9
THCA-A	48,92 ± 26,34	1,22 ± 0,26	67,6 ± 19,1	1,4 ± 0,4
CBD	4,39 ± 3,01	0,56 ± 0,17	1,2 ± 0,6	2,0 ± 0,7
CBDA-A	74,61 ± 25,15	0,83 ± 0,35	91,4 ± 40,5	0,8 ± 0,5
11-OH-THC	0,51 ± 0,36	1,17 ± 0,71	1,0 ± 0,5	1,6 ± 0,6
THC-COOH	4,61 ± 1,66	2 ± 0,66	7,4 ± 3,5	2,4 ± 1,8
THC-COOH-Gluc	25,78 ± 11,73	4,44 ± 1,24	19,1 ± 8,5	3,7 ± 0,8
<b>Aceite</b>				
THC	3,29 ± 1,39	1,28 ± 0,36	0,4 ± 0,2	1,5 ± 0,9
THCA-A	65,36 ± 20,40	1,33 ± 0,35	70,0 ± 30,2	1,3 ± 0,4
CBD	3,14 ± 2,58	1 ± 0,25	0,4 ± 0,3	1,9 ± 1,1
CBDA-A	55,03 ± 29,45	1,06 ± 0,3	28,3 ± 17,4	1,1 ± 0,6
11-OH-THC	1,08 ± 0,77	1,39 ± 0,42	1,5 ± 1,2	3,3 ± 6,3
THC-COOH	7,43 ± 4,34	2,06 ± 0,92	5,6 ± 2,9	1,8 ± 0,8
THC-COOH-Gluc	29,33 ± 16,12	3,22 ± 0,67	12,5 ± 6,6	3,1 ± 0,6
			<b>Busardò (2021)</b>	
<b>Vaporizador</b>				
THC	-	-	24,92 ± 10,74	0,17
THCA-A	-	-	0,95 ± 0,47	0,33 (0,17–8,0)
CBD	-	-	93,17 ± 44,77	0,17
CBDA-A	-	-	34,54 ± 21,54	0,17 (0,17–3,0)
11-OH-THC	-	-	1,43 ± 0,66	0,33 (0,17–1,0)
THC-COOH	-	-	12,08 ± 4,76	0,50 (0,33–2,0)
THC-COOH-Gluc	-	-	41,85 ± 26,81	3,0 (1,5–8,0)

Tabla 9. Comparación de los principales resultados en fluido oral (saliva) tras la administración de FM2 en los estudios de Pellesi (2018), Pérez-Acevedo (2021) y Busardò (2021).

	<b>Pellesi (2018)</b>		<b>Pérez-Acevedo (2021)</b>	
	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
<b>Decocción</b>				
THC	-	-	1,2 ± 3,6	1,6 ± 1,6
THCA-A	-	-	6,9 ± 10,6	1,0 ± 0,7
CBD	-	-	1,6 ± 4,1	1,1 ± 0,9
CBDA-A	-	-	202,0 ± 185,1	0,6 ± 0,4
<b>Aceite</b>				
THC	-	-	0,8 ± 0,7	2,8 ± 6,5
THCA-A	-	-	4,9 ± 6,0	1,2 ± 1,0
CBD	-	-	1,3 ± 0,7	1,1 ± 1,0
CBDA-A	-	-	60,5 ± 41,3	0,7 ± 0,4
			<b>Busardò (2021)</b>	
<b>Vaporizador</b>				
THC	-	-	1,29 ± 1,11	0,67 (0,17–24,0)
THCA-A	-	-	0,78 ± 0,26	3,50 (0,17–8,0)
CBD	-	-	3,27 ± 2,77	0,67 (0,17–8,0)
CBDA-A	-	-	10,22 ± 8,49	0,17 (0,17–1,5)

THC concentration in serum (decoction, oil, vapor)

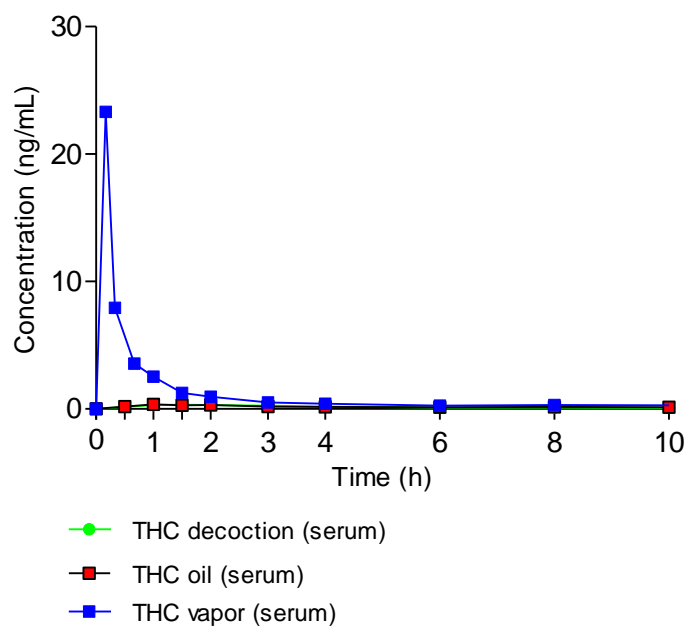


Figura 5. Concentraciones de THC en suero tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

THCA concentration in serum (decoction, oil, vapor)

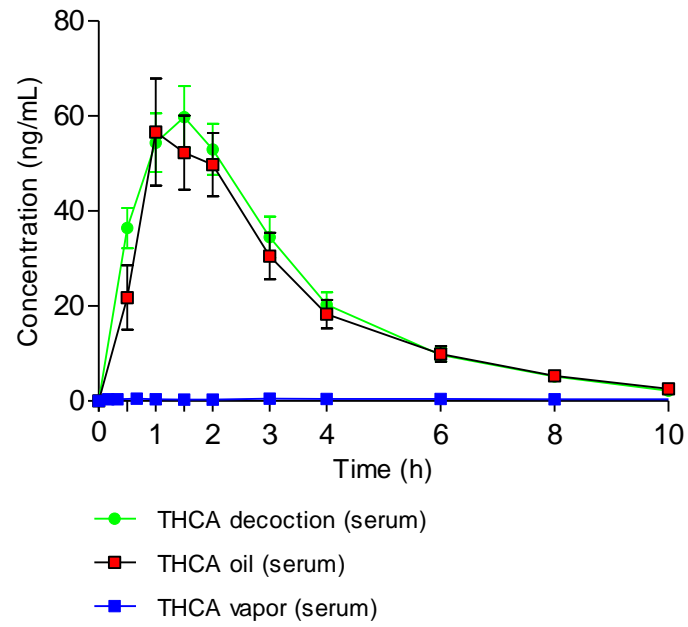


Figura 6. Concentraciones de THCA/THCA-A en suero tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).



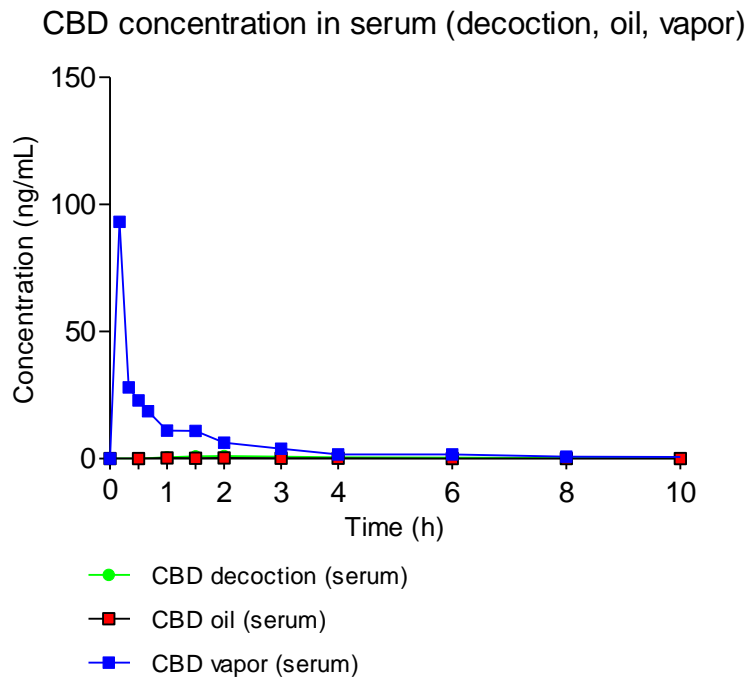


Figura 7. Concentraciones de CBD en suero tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

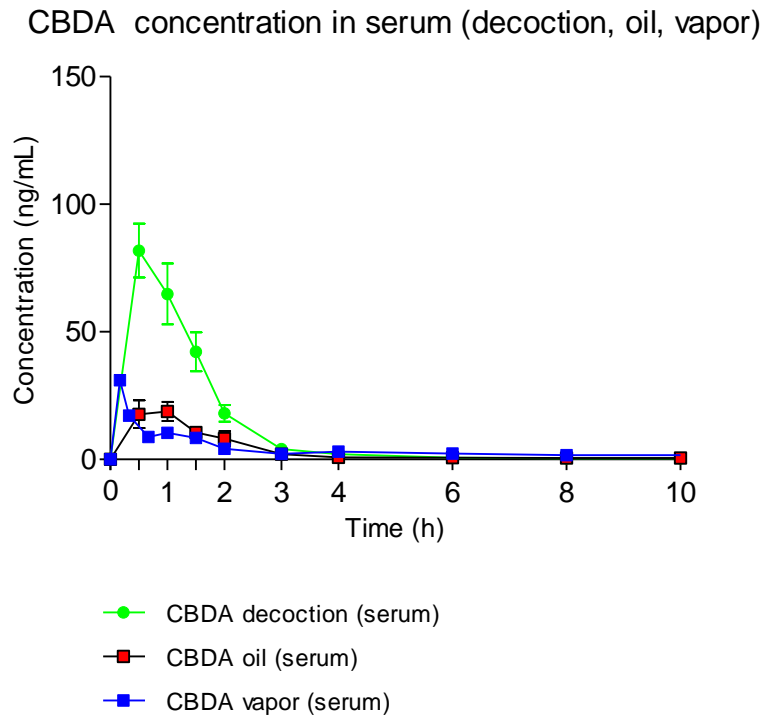


Figura 8. Concentraciones de CBDA/CBDA-A en suero tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

THC concentration in oral fluid (decoction, oil, vapor)

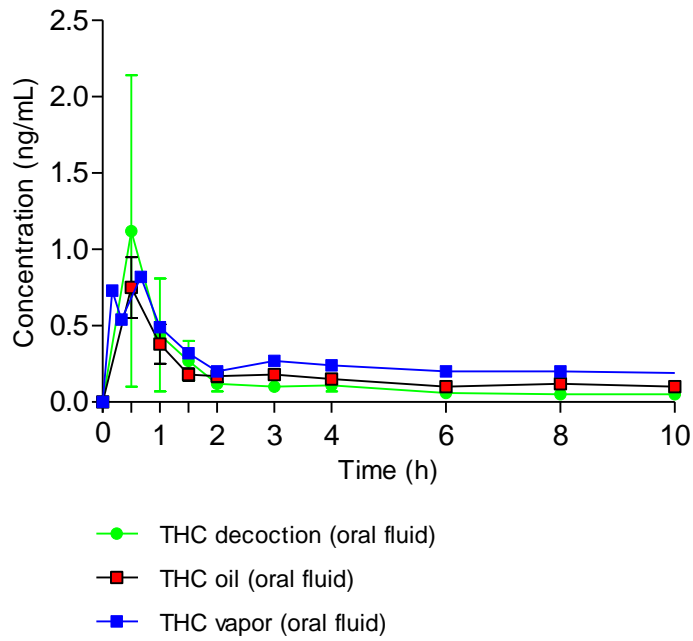


Figura 9. Concentraciones de THC en fluido oral (saliva) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

THCA concentration in oral fluid (decoction, oil, vapor)

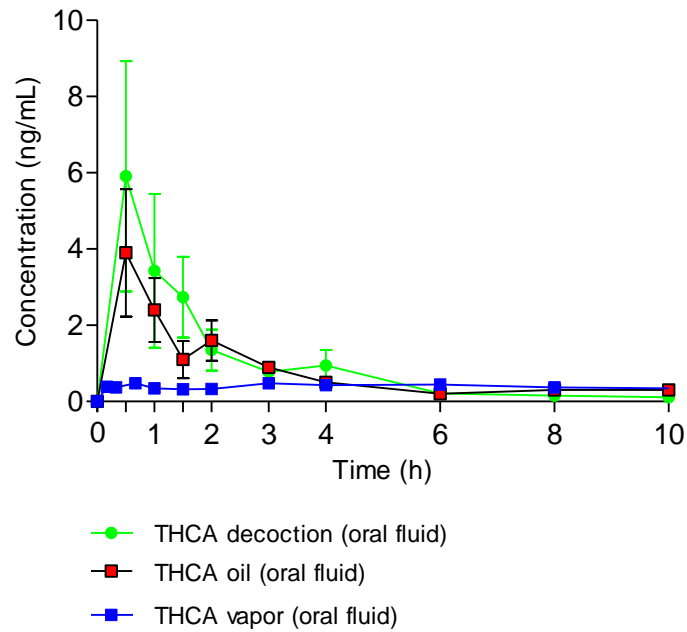


Figura 10. Concentraciones de THCA/THCA-A en fluido oral (saliva) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

CBD concentration in oral fluid (decoction, oil, vapor)

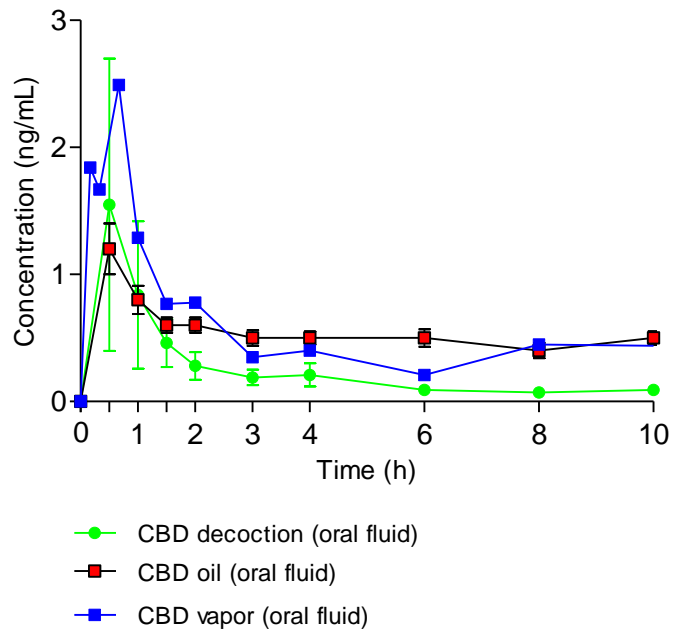


Figura 11. Concentraciones de CBD en fluido oral (saliva) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

CBDA concentration in oral fluid (decoction, oil, vapor)

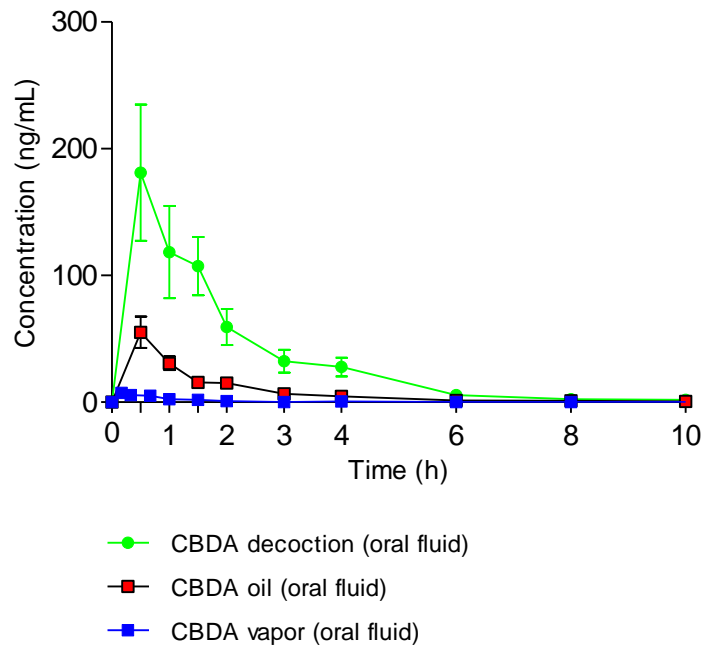


Figura 12. Concentraciones de CBDA/CBDA-A en fluido oral (saliva) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

Decoction. Concentrations of THC, THCA, CBD, CBDA in serum

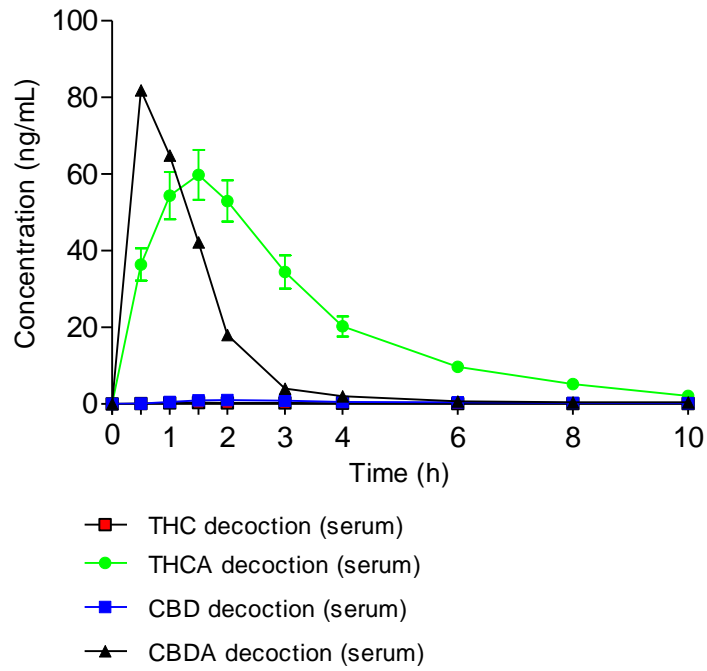


Figura 13. Concentraciones de THC, THCA, CBD y CBDA en suero tras la administración de decocción (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

Oil. Concentrations of THC, THCA, CBD, CBDA in serum

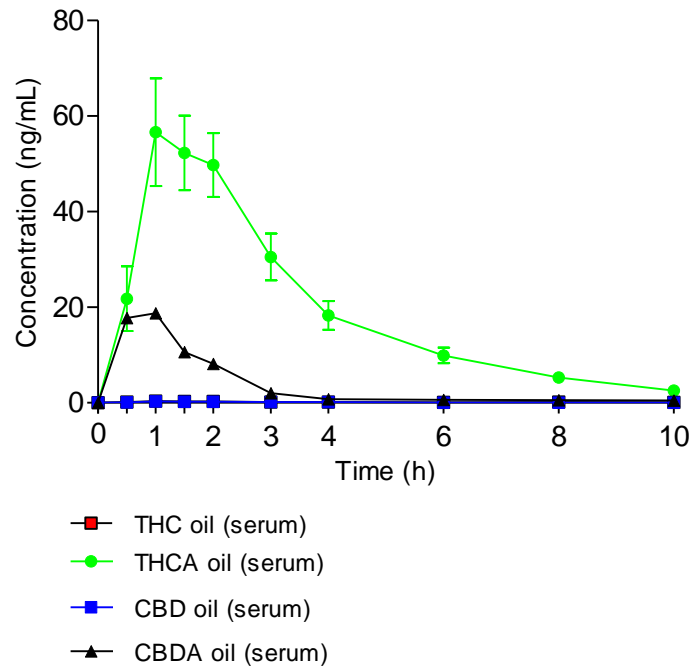


Figura 14. Concentraciones de THC, THCA, CBD y CBDA en suero tras la administración de aceite (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).



Vaporization. Concentrations of THC, THCA, CBD, CBDA in serum

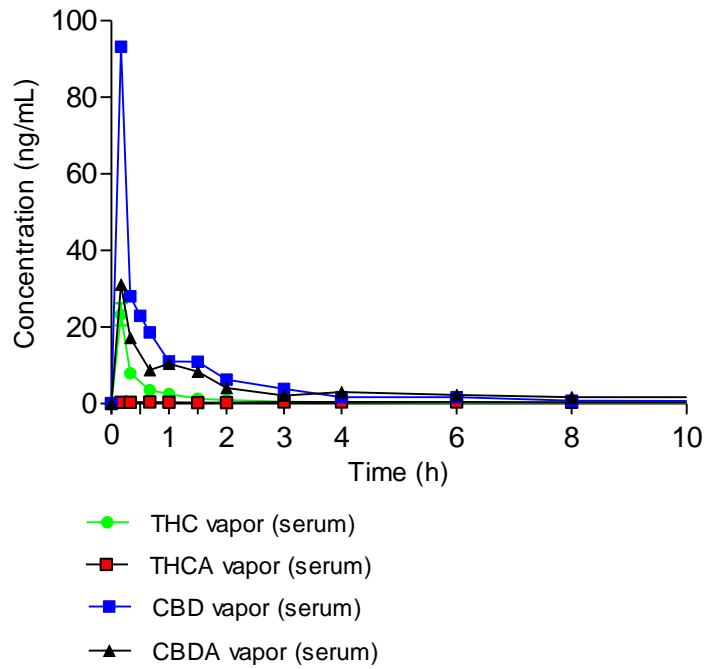


Figura 15. Concentraciones de THC, THCA, CBD y CBDA en suero tras la administración de vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

Decoction. Concentrations of THC, THCA, CBD, CBDA in oral fluid

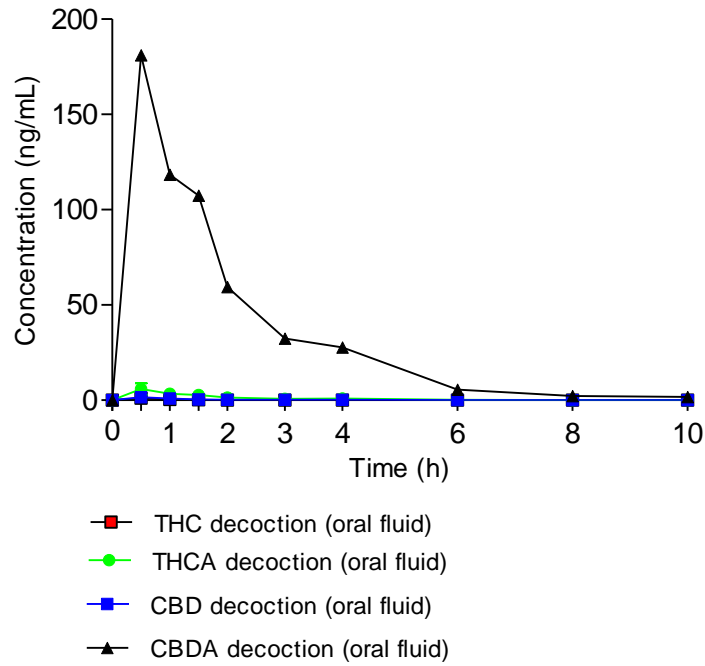


Figura 16. Concentraciones de THC, THCA, CBD y CBDA en fluido oral (saliva) tras la administración de decocción (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

Oil. Concentrations of THC, THCA, CBD, CBDA in oral fluid

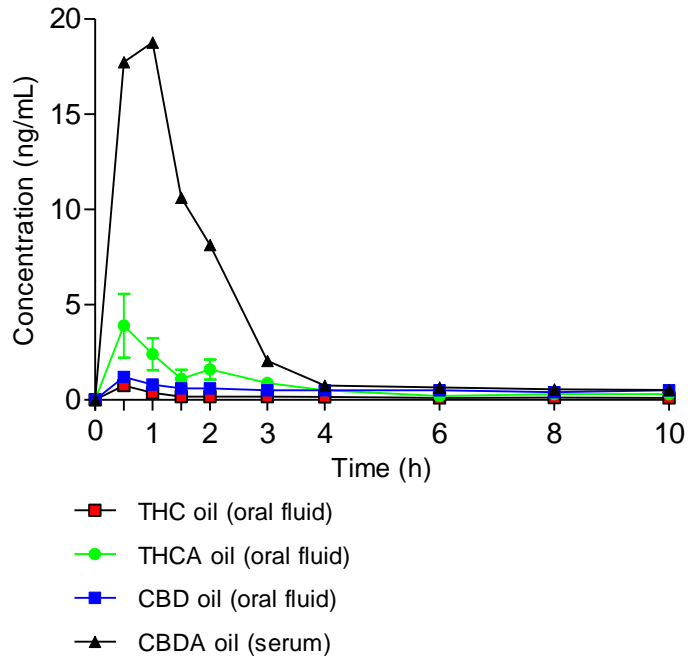


Figura 17. Concentraciones de THC, THCA, CBD y CBDA en fluido oral (saliva) tras la administración de aceite (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

Vaporization. Concentrations of THC, THCA, CBD, CBDA in oral fluid

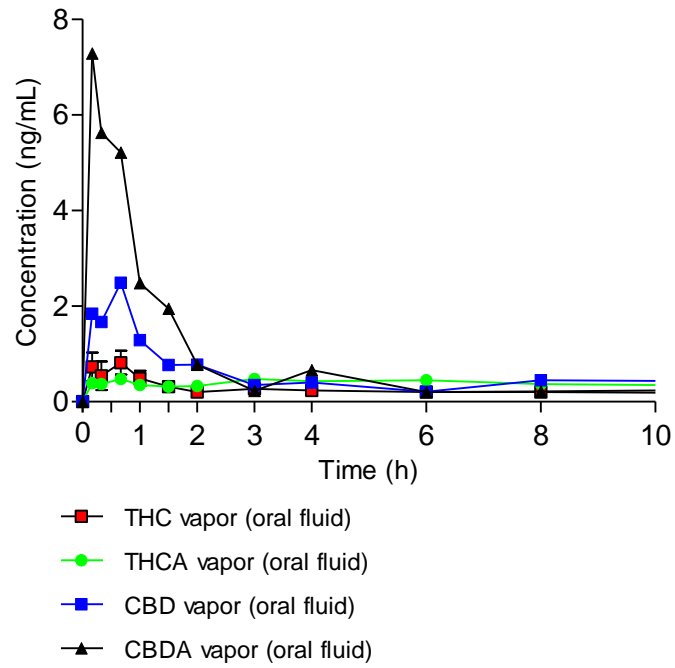


Figura 18. Concentraciones de THC, THCA, CBD y CBDA en fluido oral (saliva) tras la administración de vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

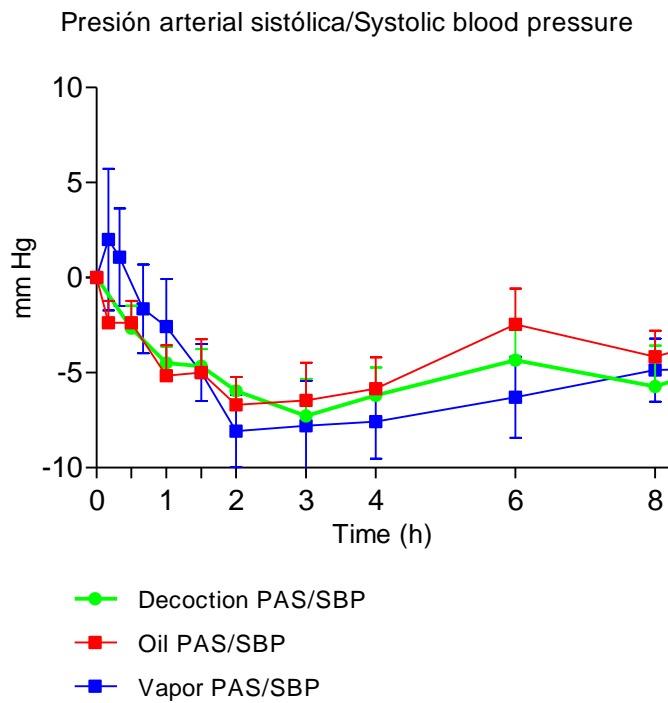


Figura 19. Efectos sobre la presión arterial sistólica (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

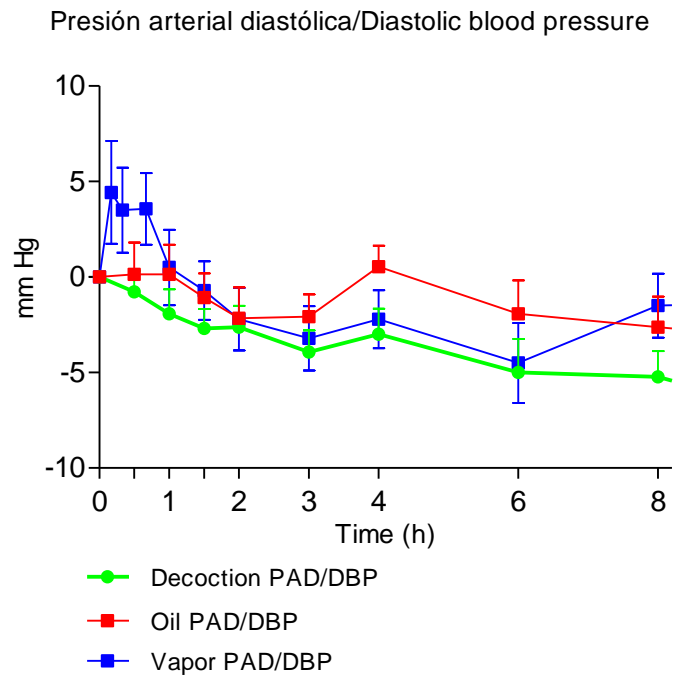


Figura 20. Efectos sobre la presión arterial diastólica (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

### Frecuencia cardíaca/Heart rate

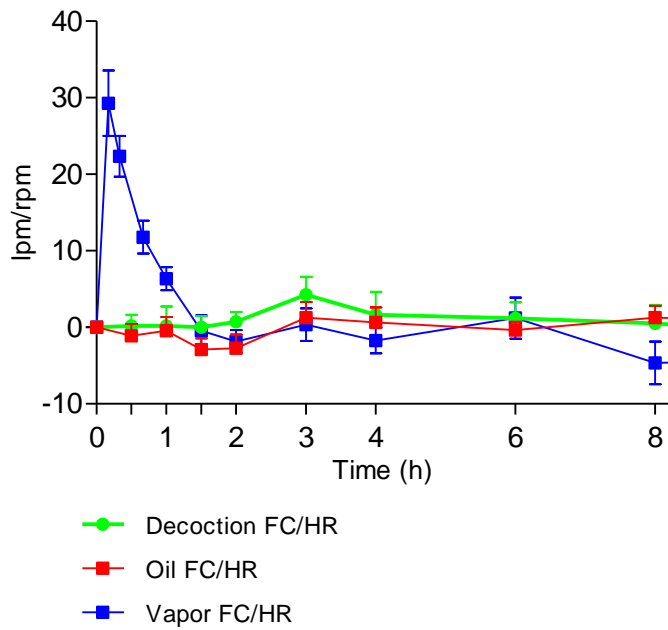


Figura 21. Efectos sobre la frecuencia cardíaca (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

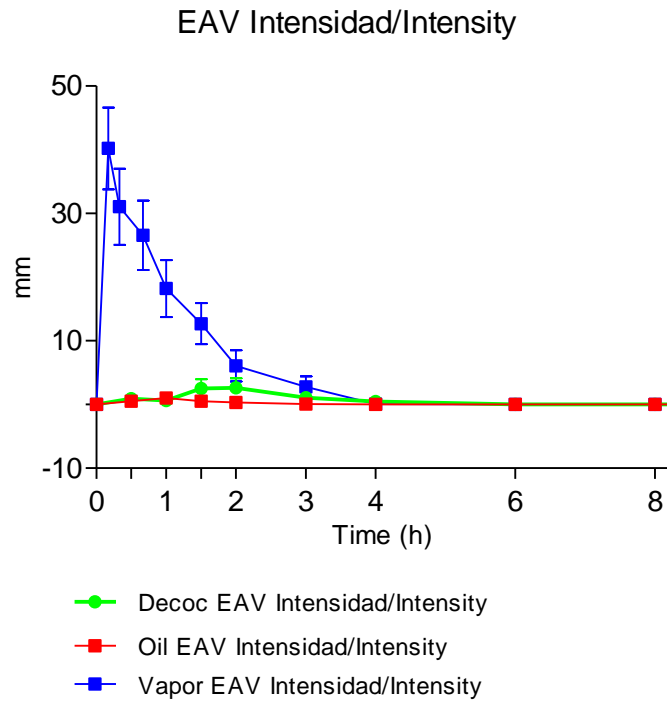


Figura 22. Efectos sobre EAV/EVA Intensidad (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).



### EAV Colocado/High

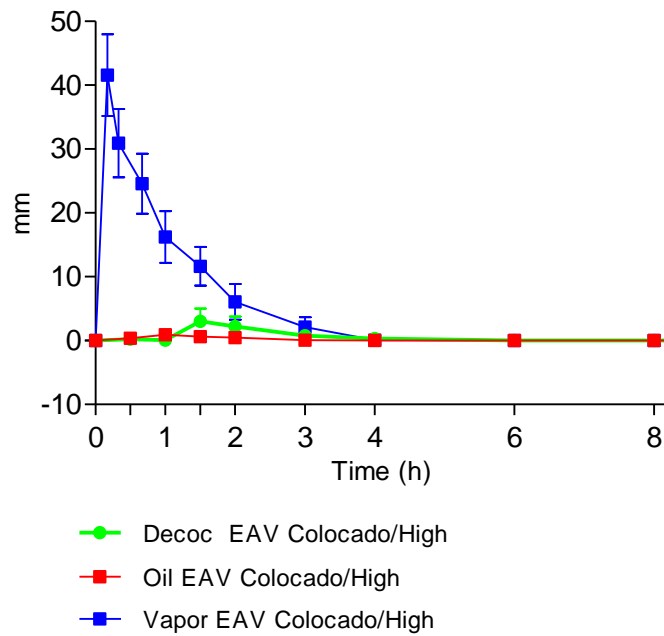


Figura 23. Efectos sobre EAV/EVA colocado (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

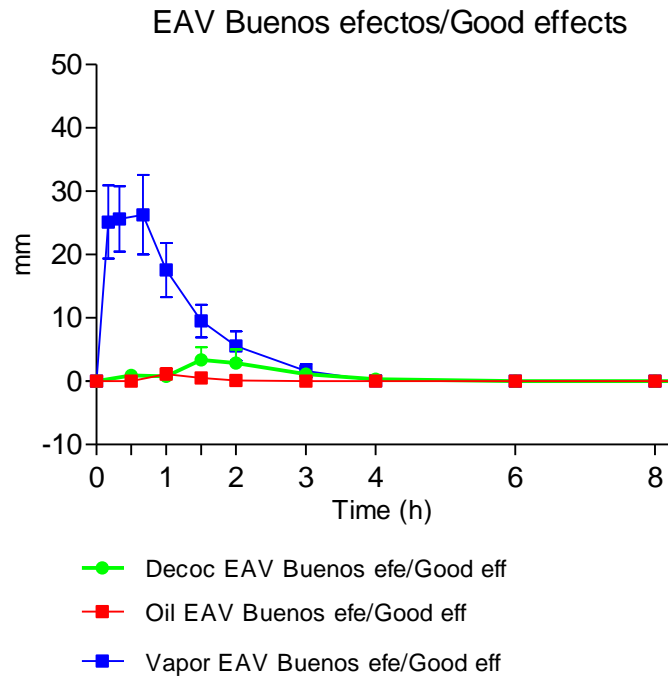


Figura 24. Efectos sobre EAV/EVA buenos efectos (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

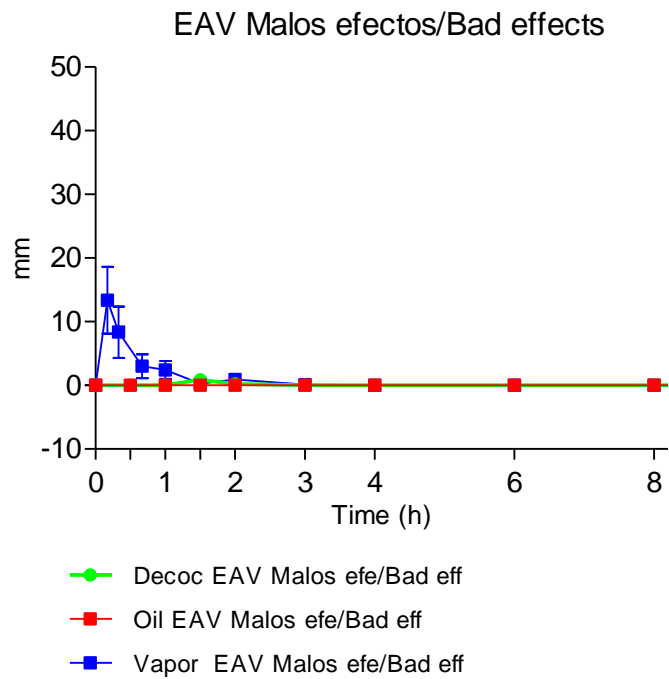


Figura 25. Efectos sobre EAV/EVA malos efectos (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

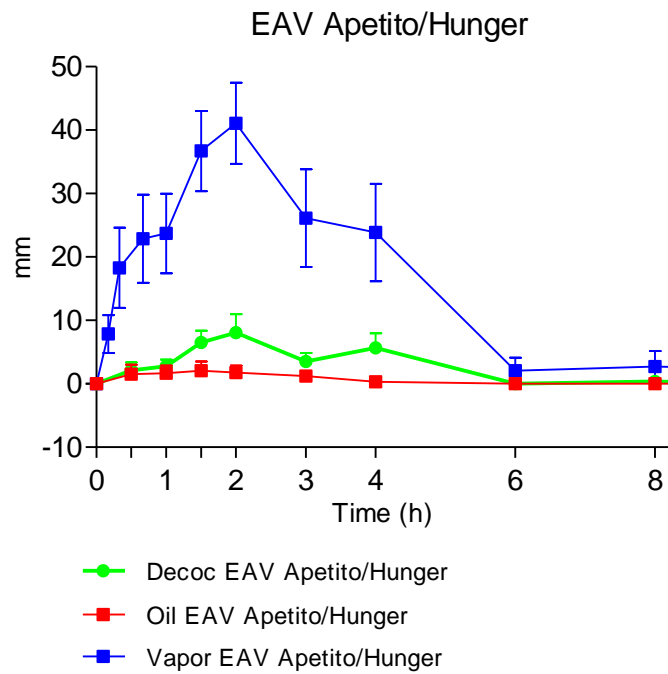


Figura 26. Efectos sobre EAV/EVA apetito (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

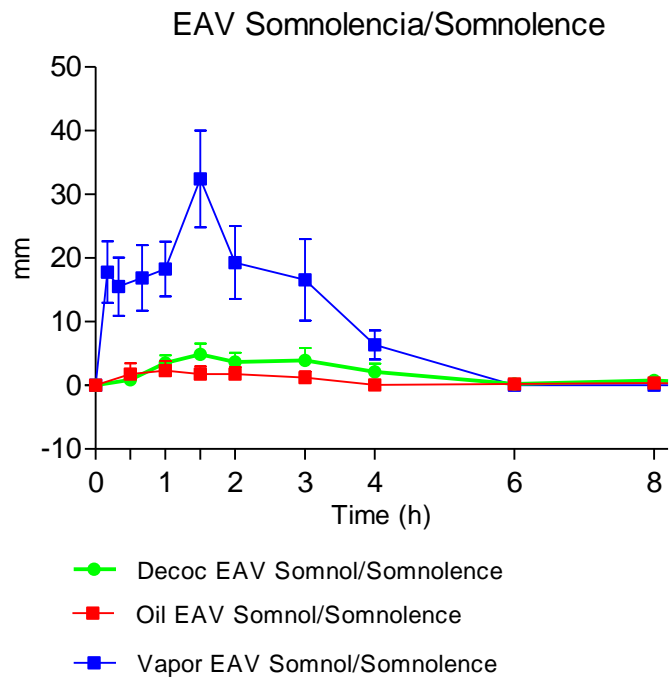


Figura 27. Efectos sobre EAV/EVA somnolencia (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

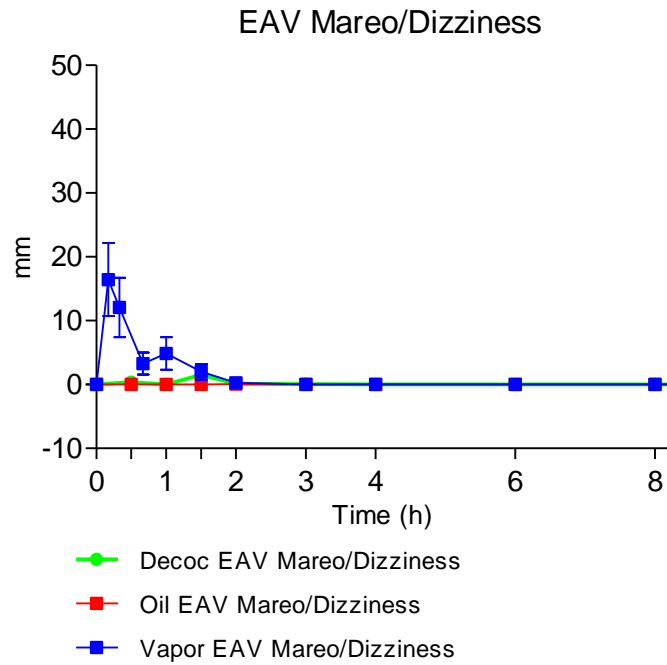


Figura 28. Efectos sobre EAV/EVA mareo (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

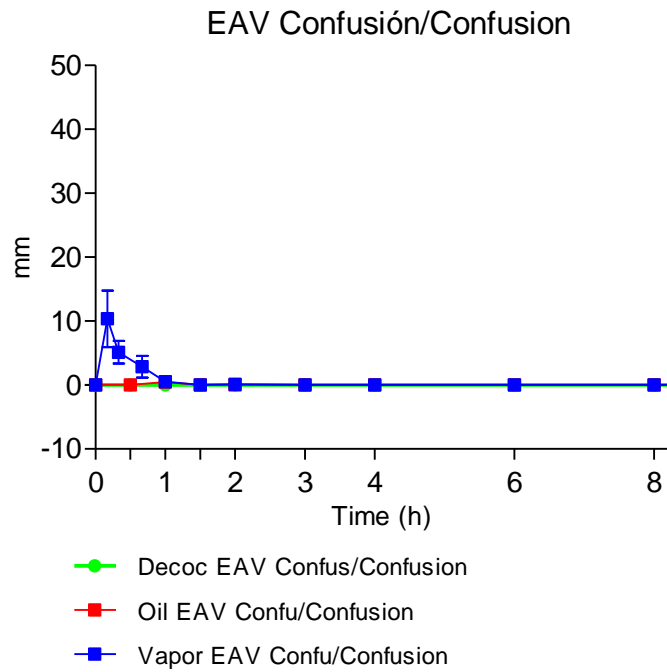


Figura 29. Efectos sobre EAV/EVA confusión (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).

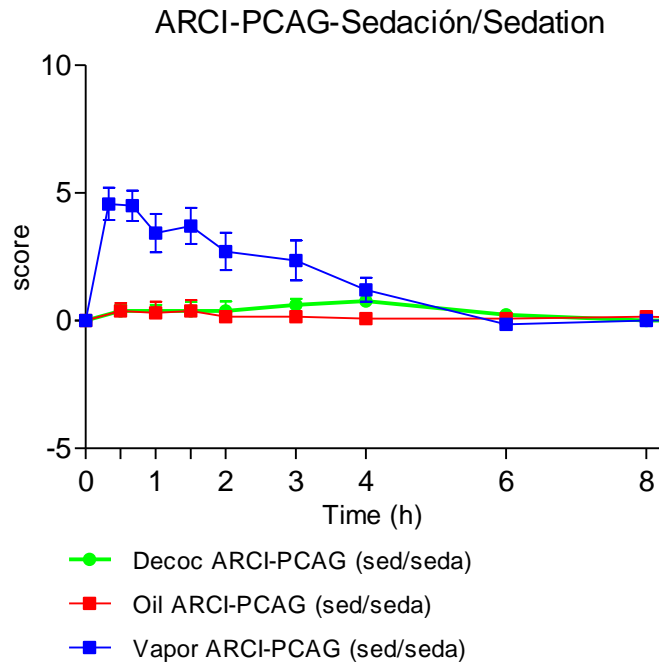


Figura 30. Efectos sobre cuestionario ARCI-subescala PCAG/sedación (diferencias respecto a la basal) tras la administración de decocción, aceite y vaporización (modificadas de Pérez-Acevedo, 2021 y Busardò, 2021).





## 6.2. Discusión. Formulaciones orales (decocción y aceite)

En este estudio se administraron dosis relativamente bajas de cannabis para evitar efectos indeseables en voluntarios sanos tras su uso oral. Las dosis fueron de 100 mL de decocción oral (1,8 mg de THC y 3,7 mg de CBD) y 0,45 mL de aceite oral (1,8 mg de THC y 3,8 mg de CBD). Estas dosis teóricas de la planta se modificaron al realizar la preparación de las dos formulaciones. En el caso de la decocción la dosis real de cannabinoides administrada en los 100 mL fue de  $0,3 \pm 0,12$  mg de THC,  $1,2 \pm 0,4$  mg de THCA,  $0,7 \pm 0,4$  mg de CBD y  $4,4 \pm 0,6$  mg de CBDA. Mientras que en el caso de los 0,45 mL de aceite las dosis reales de cannabinoides fueron de  $1,0 \pm 0,2$  mg de THC,  $1,4 \pm 0,3$  mg de THCA,  $0,9 \pm 0,2$  mg de CBD y  $2,8 \pm 0,4$  mg de CBDA. Así la dosis total de THC fue más baja para la decocción y mayor en el aceite, mientras que la dosis total de CBD fue mayor en la decocción y menor en el aceite.

La recuperación de THC, CBD y sus precursores ácidos fue baja en nuestro estudio, resultando en concentraciones plasmáticas bajas, especialmente para THC y CBD. Las concentraciones plasmáticas de THC y CBD fueron inferiores o iguales a 1 ng/ml, que se consideran las concentraciones mínimas eficaces en estudios previos en pacientes usando el preparado FM2 (Pellesi, 2018). En consecuencia, en nuestros resultados, no se observaron efectos subjetivos o fisiológicos relevantes y clínicamente significativos en los individuos sanos que participaron en el estudio (ver más adelante).

No obstante, cabe destacar que las concentraciones séricas de los precursores ácidos THCA y CBDA fueron entre 70 y 170 veces superiores a las de sus compuestos descarboxilados. Se sabe que estos precursores concurren a los efectos farmacológicos del cannabis medicinal y no puede excluirse que incluso los bajos volúmenes de preparados herbales administrados en el estudio actual puedan ser eficaces en los pacientes tratados.

Tras la administración oral (decocción, aceite) se observa que la absorción de THC y THCA en suero, fue similar en ambas formulaciones, a pesar de que el aceite contenía probablemente, por una mayor extracción, más cantidad de THC y que la cantidad de THCA era similar en ambas preparaciones (Figuras 5 y 6).

Así pues, aunque la decocción, contenía un tercio de THC respecto al aceite, la cinética sérica de THC y THCA fue similar en ambas preparaciones y la de sus metabolitos 11-OH-THC, THC-COOH y THC-COOH-Gluc fueron ligeramente mayores en la decocción, lo que sugiere una mayor biodisponibilidad de THC en la decocción.

Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que las concentraciones urinarias de los tres metabolitos THC-COOH, THC-Gluc y THC-COOH-Gluc se encontraron en cantidades significativamente mayores tras la administración de la decocción.

El 11-OH-THC no se detectó en las muestras de orina, ya que su excreción principal es a través de las heces.

El aceite contenía una ligera mayor cantidad de CBD y menor de CBDA que la decocción y en cambio las concentraciones de CBD y CBDA en suero (AUC y Cmax) fueron significativamente mayores, casi el triple, tras la administración de la decocción en comparación con el aceite (Figuras 7 y 8).

En saliva-fluido oral tras la administración de ambas formulaciones sólo se encontraban presentes el THC, CBD, THCA y CBDA (Figuras 9, 10, 11 y 12). No se encontraron otros metabolitos. Esto podría deberse a que el fluido oral es más ácido que el suero y es poco probable que se extraigan los metabolitos hidroxilo y ácido o los glucuronados y de hecho no pudieron detectarse.

Mientras que el THC y su precursor ácido se excretaron de manera similar en la saliva tras la administración de ambas preparaciones orales (decocción y

aceite), el CBD se excretó significativamente más en el aceite (AUC) donde tenía mayores concentraciones inicialmente y el CBDA más concentrado en la decocción también se excretó significativamente más en la saliva tras la ingesta de la decocción (Figuras 9, 10, 11 y 12).

El curso temporal medio de las concentraciones de THC, CBD y sus precursores ácidos en suero y fluido oral tras la administración de la decocción y aceite en las primeras 10 horas tras la administración, alcanzaron su punto máximo primero en el fluido oral y luego en la sangre (Figuras 13, 14, 15, 16, 17 y 18).

En cuanto a los resultados en sudor hay que destacar que el THC y el CBD sólo se detectaron en los parches de sudor de 10-24 h con concentraciones que oscilaban entre 0,3 y 0,7 y 0,7 y 1 ng/parche, respectivamente. En los parches recogidos antes de las 10 horas en diferentes intervalos de 2 horas tras la administración, no se pudieron detectar cannabinoides ni metabolitos.

En relación con los efectos fisiológicos y subjetivos. la administración de ambas formulaciones orales (decocción y aceite) indujeron efectos prototípicos asociados con dosis bajas de cannabis o THC en humanos, con cambios leves en la presión arterial diastólica, sensación de somnolencia y hambre. La decocción causó estos efectos más tarde que el aceite. La reducción de la presión arterial fue estadísticamente significativa a las 4 horas de su administración. (Figuras 19, 20 y 21).

Cuando se comparan los efectos subjetivos de ambas formulaciones, los valores de Emax y AUC para el hambre y la somnolencia fueron significativamente superiores en el caso de la decocción que en el del aceite. Se encontraron diferencias significativas 1,5, 2, 3 y 4 horas después de la administración para el hambre, y después de 1,5 y 3 horas para la somnolencia (Figuras 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, y 30).

No se observaron efectos psicóticos. No se notificaron efectos graves y ambas formulaciones fueron bien toleradas.

Como se ha comentado previamente, los resultados de la cinética del preparado FM2 oral en forma de decocción/ aceite se publicaron cuando el presente estudio se había iniciado por Pellesi (2018).

La farmacocinética de los cannabinoides, sus precursores, sus decocciones y aceites mostró una alta variabilidad interindividual, especialmente debido a la difícil estandarización de los preparados herbales, de acuerdo con lo informado previamente al estudiar la estabilidad de los preparados de FM2 in vitro (Pacifci, 2017; Barco 2018). La variabilidad para las preparaciones de FM2 se confirma en el estudio clínico de Pellesi (2018), en pacientes adultos con cefalea por sobreuso de medicación y en el de Gherzi (2020), en pacientes jóvenes con epilepsia resistente a fármacos.

De hecho, mientras la preparación de infusión se recomienda tanto por las autoridades sanitarias italianas como holandesas, el consumo de aceite por su complejidad de preparación se recomienda que sea fabricado en farmacias o productores certificados y que puedan analizar los preparados que expenden a los pacientes. No se recomienda la preparación de aceite de cannabis o concentrados de cannabis en casa o el uso de aceites o concentrados de cannabis no controlados (Office of Medicinal Cannabis, 2021a; 2021b; Dei Cas, 2020). Como consecuencia de esta complejidad, en Italia se ha puesto en marcha un programa de control de calidad de los aceites medicinales para intentar normalizar sus contenidos (programa OILVEQ). Los primeros resultados de del programa OILVEQ realizados en 16 laboratorios, con muestras estándar analizadas a ciegas presentaron un elevado coeficiente de variación del 36%, con resultados peores si la metodología era de cromatografía de gases/espectrometría de masa en comparación con cromatografía líquida/espectrometría de masas (Rotolo, 2024). Aunque menos variables, las concentraciones de cannabinoides en forma de decocción-infusión-té también muestran cierta variabilidad, que se reduce si se añade crema de leche (Sønderskov, 2024).

En la búsqueda bibliográfica sólo se encontraron tres estudios en los que el aceite provenía de la planta cannabis como en nuestro caso ingerido directamente (Goodwin, 2006; Pellesi, 2018; Pichini, 2020). Entre estos tres estudios, sólo los dos últimos informaron de administraciones de dosis única. Para la decocción, también se encontraron tres estudios, uno en que se utilizó leche (Ménétreay, 2005) para la preparación y los otros dos con agua, estos dos coinciden con los comentados para el aceite (Pellesi, 2018; Pichini, 2020). Mientras que ningún otro estudio previo investigó la presencia de cannabinoides en el fluido oral, la orina y el sudor tras administrar decocción o aceite.

Pellesi y colaboradores (2018) investigaron la farmacocinética sanguínea de preparados orales de cannabis en pacientes adultos con cefalea por sobreuso de medicación.

Las principales diferencias de nuestros resultados en comparación con los previos se resumen a continuación. En el estudio de Pellesi (2018) la dosis administrada fue el doble que la de este estudio, así administraron una dosis única de 200 mL de decocción y 1 mL de aceite a pacientes con cefalea por uso excesivo de medicación (CMA).

En nuestro caso, el estudio ya estaba en marcha cuando se publicaron los resultados de Pellesi (2018) y decidimos continuar con esta dosis más baja al tratarse de voluntarios sanos y no pacientes que tomaban cannabinoides para tratar la cefalea. Además, ellos incluyeron un total de nueve personas, cinco mujeres y cuatro hombres que padecían HMO con una edad media de  $51,1 \pm 9,0$  años, no fumadores y medicados con triptanes y AINE mientras que en nuestro estudio se reclutaron 11 varones y dos mujeres sanas, todos fumadores y con una edad media de  $24,0 \pm 3,3$  años.

Los pacientes con cefalea fueron tratados con aproximadamente el doble de la cantidad de cannabinoides (200 mL de decocción que contenía 1,85 mg de THC, 2,2 mg de THCA, 1,93 de CBD y 8,8 mg de CBDA, y con 1 mL de aceite que contenía 2,2 mg de THC, 2,3 mg de THCA, 2,4 mg de CBD y 4,4 mg de

CBDA). Las proporciones entre el precursor ácido y los compuestos descarboxilados fueron diferentes de las medidas en nuestros preparados herbales.

Los resultados principales de Pellesi (2018) y los del presente trabajo (Pérez-Acevedo, 2021; Busardò, 2021) se muestran en la Tabla 8 (suero) y Tabla 9 (fluido oral-saliva).

Aunque la C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-24h</sub> para THC en decocción/aceite fueron mayores en los pacientes que en los voluntarios sanos, el AUC<sub>0-24h</sub> de CBD fue mayor en los voluntarios sanos. Las concentraciones de los precursores ácidos fueron similares o algo mayores en voluntarios sanos en comparación con pacientes, excepto para el CBDA.

El segundo estudio (Pichini, 2020) incluyó datos sobre un individuo sano tratado con FM2 en forma de decocción y aceite (estudio piloto de esta tesis). El sujeto recibió 0,45 ml de aceite que contenía 0,95 mg de THC, 1,5 mg de THCA, 0,86 mg de CBD y 2,8 mg de ácido cannabidiólico (CBDA). La C<sub>max</sub> de THC y THCA en suero después de la administración de aceite fueron de 0,5 y 40,3 ng/ml, respectivamente, con un T<sub>max</sub> de 2,0 h para ambos cannabinoides. Los resultados fueron similares a los del presente trabajo.

Para el caso de la decocción con leche (Ménétreay, 2005), se seleccionaron dos dosis: una dosis baja de THC de 16,5 mg y una dosis alta de 45,7 mg, diluidas en 200 ml de leche entera caliente durante 20 minutos. Las concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) de THC fueron de 3,8 y 8,4 ng/mL, respectivamente, y los valores de T<sub>max</sub> de 1 h en plasma para ambas dosis. Las concentraciones son algo más elevadas que en los otros dos estudios y se corresponderían a dosis mayores y posiblemente por el hecho de usar directamente THC y no la planta.

Los dos estudios (Pellesi, 2018; Pérez-Acevedo, 2021) muestran algunas similitudes, así el THCA y el CBDA alcanzaron concentraciones séricas más altas y se absorbieron más que el THC y el CBD; la concentración de THCA

disminuyó más lentamente que la de CBDA, que se absorbió más en la decocción; el THC alcanzó concentraciones bajas que rara vez superaron 1 ng/ml; Las concentraciones de THC-COOH y THC-COOH-Gluc eran superiores a las de su compuesto original y detectables durante más tiempo. Los preparados de cannabis no afectaron a la farmacocinética de ninguno de los metabolitos del THC ni a la del THCA.

Una diferencia importante es la biodisponibilidad de THC entre las dos formulaciones: en los pacientes con cefalea, el THC se absorbió mejor y de forma significativa tras la administración en aceite, mientras que no se observaron diferencias entre las dos formulaciones en nuestros sujetos sanos. Sin embargo, en el estudio de Pellesi (2018), la decocción y el aceite contenían una cantidad similar de THC (1,85 frente a 2,2 mg), mientras que en nuestro estudio la cantidad en la decocción era un tercio de la del aceite, lo que nos permite especular sobre una mayor absorción en la decocción.

En ambos estudios, se observó que las decocciones preparadas mostraban una gran variabilidad en el contenido de cannabinoides. En nuestro estudio, los voluntarios siempre consumieron 1 mg o menos de THC, alcanzando concentraciones séricas muy bajas. Este fue también el caso del CBD, cuyas concentraciones fueron ligeramente superiores a las del THC. También se observó una variabilidad no despreciable en el caso de las preparaciones de aceite y concluimos de forma concordante que actualmente no se dispone de una metodología de elección para la estandarización de ambas preparaciones.

En cuanto a los efectos farmacológicos agudos, Pellesi (2018) encontraron un aumento significativo de la somnolencia 2 y 4 horas después de la administración de aceite, pero no para la decocción. Debe mencionarse que había una mayor concentración de THC y THCA en el aceite en comparación con la decocción. Por el contrario, nuestros resultados aumentaron la somnolencia y el hambre tras la administración de la decocción y aceite. A este respecto, hay que decir que tanto el THC como el CBD pueden causar somnolencia y sopor, aunque el THC es más sedante. El aumento del apetito



es más común tras la administración de THC y no es frecuente cuando se administra CBD puro. Como se administraron dosis relativamente bajas de preparados con contenidos similares de THC/CBD es difícil en ese momento atribuir los efectos a uno de los compuestos o mecanismos. Por último, los efectos más intensos observados en el presente estudio pueden explicarse por el hecho de que los participantes en el estudio anterior padecían cefalea por sobreuso de medicación y podrían haber tolerado mejor los efectos secundarios de los cannabinoides debido a su uso crónico (Pellesi, 2018).

En estudios anteriores, los extractos de aceite mostraron una mayor eficiencia de extracción de cannabinoides que el agua (Poyatos, 2020). Además de una mayor biodisponibilidad, las formulaciones de aceite se consideran disolventes adecuados para componer una preparación terapéutica de THC. En esta sección, sólo consideramos la administración de medicamentos a base de aceite de la planta (no de cápsulas conteniendo THC en aceite).

Como se ha comentado en el párrafo anterior nuestros resultados coinciden con publicaciones previas de otros preparados orales en forma de decocción o de aceite, y también en los que el cannabis y el THC se administraron en forma de cápsulas o bizcocho/pastel (Poyatos, 2020). En un trabajo previo en que se administró el preparado Bediol® en forma de aceite en paciente con espasticidad y dolor crónico (dosis medias matutinas de 2,35 mg de THC y 2,15 mg de CBD) (Mohamed, 2022). Las concentraciones mínimas de THC y de CBD (previas a la administración) fueron muy bajas y en la mayoría de los pacientes por debajo del límite de cuantificación, mientras que las concentraciones a las 2,5h fueron similares a las de nuestro estudio (considerando la suma de THC/THCA y CBD/CBDA). Destacar los resultados de un estudio con un preparado herbal conteniendo aproximadamente un 11% de THC, un 0,1% de CBD y un 0,8% de CBN. El preparado se administró en forma de bizcocho (brownie) con dosis calculadas de 0, 10, 25 o 50 mg de THC (Spindle, 2020) a un grupo de 11 voluntarios de ambos sexos. Las concentraciones plasmáticas máximas de THC fueron de 0,8, 3,4 y 5,9 ng/mL, que se alcanzaron entre 1,6-1,9 horas. Las concentraciones de THC a la dosis de 10 mg fueron casi el doble que las de nuestra administración de decocción-

aceite. Las concentraciones en saliva del estudio fueron mucho mayores que las del suero como ocurrió en nuestro estudio con Cmax de 125,1, 234,6 y 506,4 ng/mL para las dosis de menor a mayor. La Tmax se observó a las 0,2-0,3 horas tras la administración. Los resultados fueron similares en otros estudios en que se administró THC en forma de bizcocho (brownie) (Newmeyer, 2017).

El mismo grupo en un estudio previo con 6 participantes en que se administraron el mismo preparado herbal (ajustando a dosis de 0, 10, 25 o 50 mg THC mezcladas en el bizcocho (brownie) (Vandrey, 2017). Las concentraciones máximas en sangre de THC fueron de 1, 3,5 y 3,3 ng/mL para las dosis de 10, 25 and 50 mg de THC, respectivamente. La Tmax se alcanzó entre 0,9 y 2,7 horas. Las concentraciones de THC en fluido oral fueron de 191,5, de 477,5 y de 597.5 ng/mL, para las dosis de menor a mayor. La Tmax en fluido oral se observó poco después de la administración, a las 0,2 horas. De nuevo las concentraciones de THC fueron algo mayores que en nuestros preparados orales. Resultados similares se observaron tras la administración de cápsulas con 5-10-20 mg de THC o en dosis repetidas crecientes (Schwilke, 2009; Karschner, 2011).

En cuanto a los efectos farmacológicos, en un tercer estudio del grupo (Schlitz, 2020) con el mismo preparado y dosis administrado como bizcocho (brownie) se publicaron los resultados de los efectos farmacológicos en 17 voluntarios de ambos sexos. En comparación con el placebo, la dosis de 10 mg de THC produjo efectos subjetivos discriminantes de la sustancia, con una frecuencia cardíaca elevada, pero no alteró el rendimiento cognitivo/psicomotor. Las dosis de 25 y 50 mg de THC provocaron efectos subjetivos pronunciados y un funcionamiento cognitivo y psicomotor notablemente deteriorado en comparación con el placebo. En cuanto a los efectos farmacológicos, en nuestro estudio oral los efectos fueron mínimos.

En el estudio de Vandrey (2017) con bizcochos, se observaron efectos farmacológicos claros con puntuaciones máximas de la escala de efectos globales ("*drug effect*") entre 40 y 70 mm sobre 100 mm, que podrían coincidir

con concentraciones más elevadas de THC especialmente a las dosis más altas. También observaron una disminución significativa del rendimiento psicomotor. Nuestros resultados mostraron efectos mínimos en comparación. En otro trabajo con THC, los efectos farmacológicos agudos tras la administración de THC en cápsulas fueron mucho mayores que en nuestras dos formulaciones orales (Martin-Santos, 2012).

El trabajo de esta memoria presenta algunas limitaciones: la inclusión de sujetos sanos en lugar de pacientes tratados, la dosis relativamente baja administrada en comparación con las recomendadas para la administración de cannabis medicinal, la interpretación de los efectos subjetivos es difícil, ya que no se administró una condición placebo, y los voluntarios eran casi exclusivamente varones, lo que impide la evaluación de posibles diferencias entre géneros.

En conclusión, a pesar de las limitaciones del estudio, los resultados obtenidos son relevantes y concuerdan con los ya presentados sobre el tema de los preparados orales de cannabis.

A pesar de estas significativas observaciones preliminares se requieren ensayos clínicos más amplios con voluntarios sanos y pacientes que sufren patologías, así como un mayor número de mujeres para el estudio de los efectos clínicos y efectos indeseables de la administración de cannabis medicinal.

### 6.3. Discusión. Formulación vaporizada

Como se ha comentado, en nuestro estudio se utilizó el preparado de cannabis FM2 vaporizado que contenía una cantidad de THC y CBD en porcentajes similares. Se administró una dosis de 100 mg de cannabis FM2 a través del vaporizador Volcano© (que contenía teóricamente alrededor de 6 mg de THC y algo más 8 mg de CBD). Calculando una biodisponibilidad por inhalación de aproximadamente el 10-30%, según las publicaciones previas y

las instrucciones del fabricante del vaporizador, la dosis de exposición sería de 0,6 a 2 mg de THC y de 0,8 a 3 mg de CBD. En este caso no se pudo conocer la dosis exacta administrada en el vapor.

Con la administración de la formulación vaporizada se logran unas concentraciones máximas en suero, mucho mayores de THC y CBD, con concentraciones máximas alcanzadas de forma mucho más precoz en comparación con las formulaciones orales, pero menores de THCA y de CBDA. El proceso de descarboxilación del precursor ácido durante el proceso de vaporización podría ser el responsable en los dos casos (Figuras 5, 6, 7 y 8).

En la formulación vaporizada se observó una biodisponibilidad 60 veces mayor para la C<sub>max</sub> y un pico de concentración de THC significativamente más rápido en el caso de la inhalación frente a las formulaciones orales, lo que corresponde a una disponibilidad de THCA más de 60 veces menor.

También se observó una biodisponibilidad más de 90 veces superior y un pico de concentración de CBD significativamente más rápido en el caso de la inhalación frente a las fórmulas orales, lo que corresponde a una disponibilidad de CBDA más de 3 veces inferior en comparación con la de la decocción de cannabis. Por el contrario, la biodisponibilidad del CBDA en el aceite de cannabis es similar a la del cannabis vaporizado.

Si comparamos los resultados farmacocinéticos obtenidos en fluido oral (saliva) versus resultados en sangre, podemos apreciar que THC, CBD y CBDA alcanzaron sus valores máximos primero en suero y luego en fluido oral (Figuras 9, 10, 11, 12).

El THC alcanzó su máximo primero en el suero y luego en el fluido oral, con concentraciones 20 veces superiores en la primera matriz biológica y los consiguientes AUC más altos.

Respecto al THCA, alcanzó su máximo primero en suero y luego en fluido oral, aunque las concentraciones máximas alcanzadas fueron similares en ambas matrices. Curiosamente, las concentraciones de THCA no disminuyeron en el fluido oral hasta 6 h después de la administración, por lo que los AUC en saliva fueron 4 veces superiores a los del suero.

La disposición del CBD en suero y fluido oral fue superponible a la del THC, con concentraciones superiores a las de éste, debido a su porcentaje superior en el cannabis medicinal administrado. El perfil cinético del CBDA en suero y fluido oral fue similar al del CBD, con concentraciones en suero un tercio de las del CBD y en fluido oral tres veces las del CBD. Destacar que las concentraciones máximas de CBDA se alcanzaron al mismo tiempo en suero y saliva, con un T<sub>max</sub> de 0,17 hora en ambos, a los 10 minutos.

En cuanto a los perfiles de concentración-tiempo y farmacocinética en suero de metabolitos de THC y CBD tras la administración de cannabis vaporizado, todos los metabolitos del THC y del CBD mostraron un inicio de concentraciones más tardío con respecto al compuesto original en la fase de absorción y un descenso más lento hasta la línea de base (Figuras 13, 14 y 15). Esto fue evidente, especialmente en el caso del THC-COOH-Gluc, que mostró las concentraciones séricas más altas entre los metabolitos detectados y una fase de eliminación prolongada durante las 24 h de recogida. El THC-COOH fue el segundo metabolito de THC más abundante, aunque con AUC casi 10 veces inferiores a los del THC-COOH-Gluc. Por el contrario, el 11-OH-THC y el THC-Gluc presentaron las concentraciones séricas más bajas y una eliminación más rápida. El metabolito carboxi-7-COOH-CBD, mostró las concentraciones séricas más elevadas entre los metabolitos detectados y una fase de eliminación prolongada durante las 24 h de recogida. El 7-OH-CBD fue el segundo metabolito más abundante del CBD, con AUC más de 20 veces inferiores a los del 7-COOH-CBD. Por último, 6- $\alpha$ -OH-CBD y 6- $\beta$ -OH-CBD presentaron las concentraciones séricas más bajas.

Así pues, podemos concluir que todos los metabolitos del THC y el CBD mostraron un aumento de concentraciones más tardío con respecto a los

compuestos padres en la fase de absorción y una disminución más lenta hasta la línea de base. De acuerdo con la cinética sérica, THC-COOH-Gluc y 7-COOH-CBD fueron los metabolitos de THC y CBD significativamente más excretados.

En referencia a la excreción urinaria de metabolitos de THC y CBD tras la administración de cannabis vaporizado, tras la administración de FM2 vaporizado, sólo se pudo detectar THC-COOH-Gluc, THC-Gluc y THC-COOH en la orina, mientras que el 11-OH-THC no se detectó en las muestras de orina, ya que se excreta principalmente en las heces y sólo está presente en concentraciones bajas en la orina como conjugado glucurónico. El THC-COOH-Gluc fue el metabolito de THC más excretado, de acuerdo con su mayor disponibilidad en suero. El 7-COOH-CBD fue el metabolito del CBD más eliminado en orina, seguido del 7-OH-CBD y de cantidades mínimas de 6- $\alpha$ -OH-CBD y 6- $\beta$ -OH-CBD.

En saliva tras la administración de cannabis vaporizado, al igual que ocurría con las formulaciones orales, sólo estaban presentes THC, CBD, THCA y CBDA, debido a que el fluido oral es más ácido que el suero y es poco probable que se extraigan los metabolitos hidroxilo y ácido o glucuronado (Figuras 16, 17 y 18).

En referencia a los efectos fisiológicos y subjetivos tras la administración de cannabis vaporizado, destacar que cannabis FM2 vaporizado se absorbió antes en el organismo, los cannabinoides alcanzaron concentraciones sistémicas más altas respecto a las formulaciones orales. En consecuencia, los efectos fisiológicos y subjetivos se produjeron antes y fueron de mayor intensidad. Hay que destacar que mientras que las dosis orales pueden considerarse bajas, las dosis vaporizadas se encuentran entre las que pueden producir efectos farmacológicos de mediana intensidad cuando se administra en forma de vaporizador o como cigarrillo.

La administración vaporizada indujo los efectos prototípicos asociados con la administración de cannabis o THC en humanos.

Se observaron cambios muy leves en la presión arterial y un aumento significativo de la frecuencia cardiaca, con un efecto máximo de +25 latidos por minuto a los 10 min y que persistieron a los 20 y 40 min tras la administración (Figuras 19, 20 y 21). Las puntuaciones de algunas escalas analógicas visuales (EVA) de sensaciones de intensidad de los efectos, colocón o buenos efectos, aumentaron con efectos máximos a los 10 min post-inhalación, durante casi 1-2 h. Se detectaron aumentos similares en la escala de ARCI-MBG-euforia y efectos ARCI-A-efecto anfetamínico 2 h post-administración (Figuras 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30)

La somnolencia aumentó significativamente durante 3 h con un efecto máximo de 43 mm en la escala somnolencia-VAS y en la escala ARCI-PCAG-sedación (Figura 27 y 30). Estos efectos se tuvieron su máximo aproximadamente a las 1,5-2 horas. La sensación de hambre aumentó desde los 20 min hasta las 4 h (Figura 26).

Mientras que las evoluciones temporales de la frecuencia cardiaca, la sensación de intensidad y el colocón coincidieron con las del THC y el CBD, las variaciones de la sensación de hambre, la somnolencia, la euforia y los efectos anfetamínicos presentaron un inicio más lento y una disminución más lenta hasta el valor basal similar a la de los metabolitos del THC y el CBD.

No se observaron efectos psicóticos ni otros efectos adversos, aunque las dosis administradas siempre habían sido medias-bajas.

Poniendo en contexto este trabajo con los publicados previamente cabe destacar que no se han encontrado publicaciones sobre la disponibilidad del preparado FM2 vaporizados ni sobre sus efectos agudos en voluntarios sanos / pacientes.

En relación con otros estudios publicados, que mientras que en nuestro estudio se administra cannabis FM2 vaporizado que contiene una cantidad de THC y CBD en porcentajes similares, en varios estudios previos publicados,

en que se investigó la disposición de los cannabinoides en la sangre, el fluido oral y la excreción urinaria de metabolitos, tras la administración de cannabis vaporizado, la variedad de cannabis seleccionada para los ensayos considerados fue la recreativa, que contiene principalmente THC en porcentajes que oscilan entre el 2,9% y el 6,7% y cantidades insignificantes de CBD (Hartman, 2015; Hartman, 2016; Wylsey, 2016; Swortwood, 2017; Spindle, 2020; Spindle, 2021).

Los efectos farmacológicos agudos fueron siempre muy superiores tras la administración vaporizada frente a la oral (brownie), como en nuestros resultados (Spindle, 2021; Busardò, 2021). Resaltar que las concentraciones y efectos fueron mayores cuando el mismo preparado de cannabis se administró vaporizado en comparación con fumado (Spindle, 2019).

Nuestros resultados sobre la formulación vaporizada FM2, son bastante comparables a los observados en un estudio anterior en se estudiaron varios preparados vaporizados a doble ciego en mujeres con dolor crónico por fibromialgia (van de Donk, 2019). Se utilizaron 4 variedades diferentes de cannabis comercializados por la empresa Bedrocan de los Países Bajos. Los tratamientos fueron: (1) Bedrocan® con un 22% de THC y menos de un 1% de CBD, administraron 100 mg que contenían 22,4 mg de THC y menos de 1 mg de CBD; (2) Bediol® variedad de cannabis con un 6,3% de THC y 8% de CBD, se administraban 200 mg que contenían 13,4 mg de THC y 17,8 mg de CBD; (3) Bedrolite® variedad con 9% de CBD y menos de un 1% de THC con dosis de 200 mg que contenían 18,4 mg de CBD y menos de 1 mg de THC y (4) Placebo® (se obtuvo de la variedad de cannabis Bedrocan tras la eliminación selectiva de los cannabinoides mediante extracción con disolventes y se restableció el perfil terpénico específico responsable del olor y el sabor posteriormente). Las cuatro variedades de cannabis se vaporizaron utilizando el vaporizador Volcano. Para este trabajo el grupo de comparación fue el de Bediol® (que contiene un 6,3% de THC y un 8% de CBD), que como se ha comentado se administró a una dosis de 200 mg, el doble que, en esta tesis, representado una dosis total de 13,4 mg de THC y 17,8-mg de CBD. Los resultados farmacocinéticos en sangre mostraron una concentración máxima



de THC y CBD Cmax de 76 y 80 ng/mL, respectivamente, en comparación con los 24,92 y 93,17 ng/mL obtenidos en nuestro estudio, en el que la dosis de cannabis medicinal fue la mitad. Con respecto a los efectos farmacológicos, en la escala de colocado se observó un Emax de 45 mm a los 30 minutos, comparables a las puntuaciones de este trabajo de 44 mm a los 20 minutos.

Nuestros resultados de efectos farmacológicos agudos, con la administración vaporizada, están en sintonía con los obtenidos en nuestro grupo al administrar THC fumado (THC 10-20 mg) (Maida, 2021).

Hay que decir que nuestro estudio presenta algunas limitaciones, similares a las descritas en el apartado de las formulaciones orales. La inclusión de sujetos sanos en lugar de pacientes tratados, la dosis relativamente baja administrada en comparación con las recomendadas para la administración de cannabis medicinal, la difícil interpretación de los efectos subjetivos al no haberse administrado una condición placebo, y el hecho de que los voluntarios fueran casi exclusivamente varones, lo que impide evaluar posibles diferencias entre géneros.

Si comparamos los resultados farmacocinéticos en sangre de las formulaciones orales y vaporizada, podemos concluir que tras la administración oral (decocción, aceite) se observa que la absorción de THC y THCA fue similar en ambas, a pesar de que el aceite contenía más cantidad de THC. Con la administración de la formulación vaporizada se logran unas concentraciones máximas mucho mayores de THC, con concentraciones máximas alcanzadas de forma más precoz en comparación con las formulaciones orales, pero menores de THCA.

A pesar de que el aceite contenía significativamente más CBD y menos CBDA, la absorción fue significativamente mayor en el caso de la decocción. Con la administración de la formulación vaporizada se logran unas concentraciones máximas mucho mayores de CBD y menores de CBDA, con concentraciones máximas alcanzadas de forma más precoz en comparación con las

formulaciones orales. El proceso de descarboxilación del precursor ácido durante el proceso de vaporización podría ser el responsable en los dos casos.

La proporción entre los metabolitos del THC fue similar en las tres formulaciones oral (té y aceite de cannabis) y vaporizada siendo THC-COOH-Gluc siempre el metabolito más formado seguido por THC-CCOH. En las tres formulaciones (decocción, aceite y vaporizada) 7-COOH-CBD y 7-OH-CBD mostraron las concentraciones séricas más altas y 6- $\alpha$ -OH-CBD y 6- $\beta$ -OH-CBD las más bajas.

En relación con los efectos fisiológicos y subjetivos de la administración de las formulaciones oral y vaporizada, podemos concluir que ambas formulaciones orales produjeron algunos de los efectos prototípicos de bajas dosis de cannabis o THC en humanos. En el caso de la formulación oral (decocción y aceite) se producen cambios leves en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, intensidad, “*high*” o colocón, somnolencia, hambre y sedación. Aun así, la decocción indujo una mayor sensación de hambre y somnolencia que la preparación de aceite. La administración de cannabis medicinal vaporizado produjo cambios leves en la presión arterial y un aumento significativo en la frecuencia cardíaca, con un efecto máximo de + 25 latidos por minuto a los 10 minutos. En cuanto a sensaciones intensidad o bienestar como el colocón, se presentaron efectos máximos también a los 10 minutos y fueron de mayor magnitud en comparación con las formulaciones orales. Los cursos temporales eran superponibles a los del THC y CBD. En la formulación vaporizada, la sensación de hambre y somnolencia apareció antes y fue más intensa que en la formulación oral. Los cursos temporales presentaron un inicio y disminución más lento.

En ninguna de las tres formulaciones se observaron efectos psicóticos. No se informaron efectos graves. Todas las formulaciones presentaron buena tolerabilidad.



## 7.CONCLUSIONES



## 7.CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo respecto a las hipótesis y objetivos planteados son las siguientes:

1. La farmacocinética de los cannabinoides, sus precursores y sus metabolitos en fluidos biológicos de individuos tratados con cannabis medicinal oral (decocción y aceite) y cannabis medicinal vaporizado mostró una alta variabilidad interindividual, probablemente debida a la difícil estandarización de las hierbas.
2. Se observaron diferencias en la disponibilidad, especialmente una menor absorción en las formulaciones orales, aunque los resultados sugieren que la decocción se absorbe mejor que el aceite. También se observaron diferentes tasas de absorción en la formulación vaporizada.
3. Tras la administración del preparado FM2 por vía oral en forma de decocción y aceite:
  - Las concentraciones en **suero** de THCA y CBDA fueron mayores que las de THC y CBD. Las concentraciones máximas se observaron entre las 1–3 horas tras la administración. Los metabolitos predominantes en suero fueron el THC-COOH-Gluc, THC-COOH y 11-OH-THC.
  - Las concentraciones en **saliva** de CBDA fueron mucho mayores que las de THC, THCA y CBD. Las concentraciones máximas se observaron antes en la saliva que en el suero, entre las 1–2 horas.
  - En **sudor** sólo se detectaron THC y CBD en concentraciones muy bajas y sólo en los parches de 10–24h.
  - En **orina** sólo se pudo detectar THC-COOH, THC-Gluc y THC-COOH-Gluc, con concentraciones mayores en la decocción que en el aceite.
4. Tras la administración del preparado FM2 por vía inhalada mediante un vaporizador:
  - Las concentraciones **en suero** de CBD, CBDA y THC fueron mucho mayores que las de THCA. Las concentraciones máximas se

alcanzaron en torno a los 10 minutos, de forma más precoz en comparación con las formulaciones orales. Los metabolitos del THC y el CBD mostraron un aumento de concentraciones más tardío con respecto a los compuestos originales en la fase de absorción y una disminución más lenta. El THC-COOH-Gluc seguido del THC-COOH fueron los metabolitos de THC más abundantes, mientras que en el caso del CBD los metabolitos más excretados fueron 7-COOH-CBD seguido de El 7-OH-CBD.

- En **saliva** las concentraciones de CBDA y CBD fueron mayores que las de THC y mucho mayores que las de THCA. Las concentraciones máximas se observaron antes en el suero que en saliva en el caso de THC, CBD y THCA, mientras que en el caso de CBDA aparecieron casi al mismo tiempo en suero y saliva entorno a los 10 minutos de la administración.
- En **orina** sólo se pudo detectar THC-COOH-Gluc, THC-Gluc y THC-COOH en orden de concentraciones, mientras que el 7-COOH-CBD fue el metabolito del CBD más excretado, seguido del 7-OH-CBD.

5. Perfil de efectos farmacológicos agudos del preparado FM2 tras su administración oral e inhalada:

- Ambas formulaciones (oral y vaporizada) produjeron algunos de los efectos prototípicos de bajas dosis de cannabis o THC en humanos.
- En el caso de la formulación oral (decocción y aceite) se produjeron cambios leves en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, intensidad, colocón, somnolencia, hambre y sedación (aunque la decocción indujo una mayor sensación de hambre y somnolencia que el aceite).
- La administración de cannabis medicinal vaporizado provocó cambios leves en la presión arterial y un aumento significativo en la frecuencia cardíaca, con un efecto máximo de + 25 latidos por minuto a los 10 minutos. En cuanto a sensaciones de bienestar tipo intensidad o colocón se presentaron efectos máximos también a los 10 minutos y fueron de mayor magnitud en comparación con las

formulaciones orales, con ciclos temporales superponibles a los del THC y CBD. En la formulación vaporizada, la sensación de hambre y somnolencia apareció antes y fue más intensa que en la formulación oral, con ciclos temporales con un inicio y disminución más lentos.

6. La seguridad y tolerabilidad del preparado FM2 tras su administración oral e inhalada fue buena, sin observarse efectos psicóticos, ni acontecimientos adversos graves en ninguna de las tres formulaciones.





## 8.BIBLIOGRAFÍA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Kader MS, Radwan MM, Metwaly AM, Eissa IH, Hazekamp A, ElSohly MA. Chemistry and Pharmacology of Delta-8-Tetrahydrocannabinol. *Molecules*. 2024 Mar 11;29(6):1249.

Alías-Ferri M, Pellegrini M, Marchei E, Pacifici R, Rotolo MC, Pichini S, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Muga R, Fonseca F, Farré M, Torrens M. Synthetic cannabinoids use in a sample of opioid-use disorder patients. *Front Psychiatry*. 2022 Aug 3;13:956120.

Arkell TR, Vinckenbosch F, Kevin RC, Theunissen EL, McGregor IS, Ramaekers JG. Effect of Cannabidiol and  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 1;324(21):2177-2186.

Araos P, Calado M, Vergara-Moragues E, Pedraz M, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F. Adicción a cannabis: bases neurobiológicas y consecuencias médicas *Revista Española de Drogodependencias* 2014; 39: 9-29.

Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM-5-TR, 5ª edición Texto Revisado. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2023.

Ayesta FJ, Rodríguez M, Santamaria J. Trastornos adictivos/Farmacodependencias. En: Flórez J, director. Armijo JA, Mediavilla A, directores asociados. *Farmacología Humana*. (6ª ed.). Barcelona: Elsevier-Masson; 2014. P. 547-567.

Barco S, Fucile C, Manfredini L, De Grandis E, Gherzi M, Martelli A, Tripodi G, Mattioli F, Cangemi G. A UHPLC-MS/MS method for the quantification of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in decoctions and in plasma samples for

therapeutic monitoring of medical cannabis. *Bioanalysis*. 2018; Dec;10(24):2003-2014.

Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, Torrens M, Pujol J, Farré M, Martin-Santos R. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*. 2013;8(2):e55821.

Battistella G, Fornari E, Thomas A, Mall JF, Chtioui H, Appenzeller M, Annoni JM, Favrat B, Maeder P, Giroud C. Weed or wheel! FMRI, behavioural, and toxicological investigations of how cannabis smoking affects skills necessary for driving. *PLoS One*. 2013;8(1):e52545.

Blebea NM, Pricopie AI, Vlad RA, Hancu G. Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 10;25(8):4204.

Boland RJ, Verduin M, editors, Ruiz P, consulting editor. En: Substance Use and Addictive Disorders. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022.

Busardò FP, Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Poyatos L, Pichini S, Farré M. Disposition of Phytocannabinoids, Their Acidic Precursors and Their Metabolites in Biological Matrices of Healthy Individuals Treated with Vaporized Medical Cannabis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jan 13;14(1):59.

Callado LF, Palma-Alvarez RF, Meana JJ, Grau-Lopez L. Cannabis. En: Bobes J, Casas M, Gutiérrez, M. editores. *Manual de Trastornos Adictivos*. (3<sup>a</sup> ed.). Madrid: Adamed Laboratorios; 2020. P. 559-567.

Camí J, Guerra D, Ugena B, Segura J, de la Torre R. Effect of subject Expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish

cigarettes. Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991 Sep;40(1):115-9.

Cantor N, Silverman M, Gaudreault A, Hutton B, Brown C, Elton-Marshall T, Imtiaz S, Sikora L, Tanuseputro P, Myran DT. The association between physical availability of cannabis retail outlets and frequent cannabis use and related health harms: a systematic review. *Lancet Reg Health Am.* 2024 Mar 7;32:100708.

Castro-Navarro I, McGuire MA, Williams JE, Holdsworth EA, Meehan CL, McGuire MK. Maternal Cannabis Use during Lactation and Potential Effects on Human Milk Composition and Production: A Narrative Review. *Adv Nutr.* 2024 Apr;15(4):100196..

Colado ML, Alguacil LF, Farré M. Drogas de abuso. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A, editores. *Velázquez Farmacología Básica y Clínica.* (19ª ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2019. Páginas 325-344.

Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (Comité de redacción: Moya C, Alvarez-Vara C, Sánchez A, Bobes J, Brime B, Farré M, Sendino R, Torrens M, Sanchis M, Flores J, Luna A, Díez E, Comisión clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas). *Informe sobre Cannabis II.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Centro de Publicaciones; 2009.

Dawson D, Stjepanović D, Lorenzetti V, Cheung C, Hall W, Leung J. The prevalence of cannabis use disorders in people who use medicinal cannabis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2024 Apr 1;257:111263.

D'Souza DC, DiForti M, Ganesh S, George TP, Hall W, Hjorthøj C, Howes O, Keshavan M, Murray RM, Nguyen TB, Pearlson GD, Ranganathan M, Selloni A, Solowij N, Spinazzola E. Consensus paper of the WFSBP task force on cannabis, cannabinoids and psychosis. *World J Biol Psychiatry*. 2022 Dec;23(10):719-742.

Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system . *Dialogues Clin Neurosci*. 2020 Sep;22(3):223-228.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Low-THC cannabis products in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2020.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Web Survey on Drugs 2021: top level findings, 21 EU countries and Switzerland. Disponible en: [https://www.euda.europa.eu/publications/data-fact-sheets/european-web-survey-drugs-2021-top-level-findings-eu-21-switzerland\\_es#section7](https://www.euda.europa.eu/publications/data-fact-sheets/european-web-survey-drugs-2021-top-level-findings-eu-21-switzerland_es#section7). Consultado el 8 de septiembre de 2024.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol. EU Drug Market: Cannabis — In-depth analysis. 2022. Disponible en: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/eu-drug-markets/cannabis\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/eu-drug-markets/cannabis_en). Consultado el 08 de septiembre de 2024.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Hexahydrocannabinol (HHC) and related substances. Technical Report. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2023. Disponible en: [https://www.euda.europa.eu/publications/technical-reports/hhc-and-related-substances\\_en](https://www.euda.europa.eu/publications/technical-reports/hhc-and-related-substances_en). Consultado el 08 de septiembre de 2024.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2024: Trends and Developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2024. Disponible en:

[https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024_en).

Consultado el 08 de septiembre de 2024.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (January 2024), European Drug Emergencies Network (Euro-DEN Plus): data and analysis. 2024. Disponible en: [https://www.euda.europa.eu/publications/data-factsheet/european-drug-emergencies-network-euro-den-plus-data-and-analysis\\_en](https://www.euda.europa.eu/publications/data-factsheet/european-drug-emergencies-network-euro-den-plus-data-and-analysis_en). Consultado el 8 de septiembre de 2024.

Farré M, Abanades S. Aspectos cognitivos del consumo de cannabis. En: Ramos JA, editor. Aspectos psiquiátricos del consumo de cannabis. Madrid: Sociedad Española de Investigación en Cannabinoides; 2007. p. 93-107.

Flórez J, director. Armijo JA, Mediavilla A, directores asociados. Farmacología Humana. (6ª ed.). Barcelona: Elsevier-Masson; 2014.

Fernández J, Ramos JA. Bioquímica, farmacología y usos terapéuticos del cannabis. En: Colado MI, Farré M, Leza JC, Lizasoán I, editores. Drogodependencias. 4ª edición. Madrid: Panamericana; 2023. P. 165-181.

Fonseca MF, Farré M, Torrens M. Trastornos relacionados con el consumo de cannabis. En: Colado MI, Farré M, Leza JC, Lizasoán I. Drogodependencias. 4ª edición. Madrid: Panamericana; 2023. P. 183-188.

Galindo L, Farré M, Torrens M. Aspectos neurobiológicos asociados al consumo de cannabis y en pacientes con psicosis. En: Ezcurra J, ed. Innovación y Psiquiatría. XXII Curso de Actualización en Psiquiatría. Psiquiatria.com; Palma de Mallorca; 2014. p. 129-151.

Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. J. Am. Chem. Soc. 1964;86:1646–1647.



García E, Espada JP. Una revisión histórica sobre los usos del Cannabis y su regulación. *Salud y drogas*. 2006;6(1): 47-70.

Gherzi M, Milano G, Fucile C, Calevo MG, Mancardi MM, Nobili L, Astuni P, Marini V, Barco S, Cangemi G, Manfredini L, Mattioli F, De Grandis E. Safety and pharmacokinetics of medical cannabis preparation in a monocentric series of young patients with drug resistant epilepsy. *Complement Ther Med*. 2020 Jun;51:102402.

González-Pinto A, Leza JC. Complicaciones orgánicas y psiquiátricas del consumo de cannabis. En: Colado MI, Farré M, Leza JC, Lizasoain I, editores. *Drogodependencias*. 4ª edición. Madrid: Panamericana; 2023. P. 189-195.

Goodwin RS, Gustafson RA, Barnes A, Nebro W, Moolchan ET, Huestis MA. Delta(9)-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol in human plasma after controlled oral administration of cannabinoids. *Ther Drug Monit*. 2006 Aug;28(4):545-51.

Graziano S, Vari MR, Pichini S, Busardò FP, Cassano T, Di Trana A. Hexahydrocannabinol Pharmacology, Toxicology, and Analysis: The First Evidence for a Recent New Psychoactive Substance. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(12):2424-2430.

Gorelick DA. Cannabis-Related Disorders and Toxic Effects. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2267-2275.

Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology and Therapeutic potential. Binghamton: Haworth Press; 2002

Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60.

Hartman RL and Huestis MA. Cannabis Effects on Driving Skills. *Clinical Chemistry*. 2013; 59(3); 478–492.

Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, Spurgin A, Gorelick DA, Gaffney G, Huestis MA. Controlled Cannabis Vaporizer Administration: Blood and Plasma Cannabinoids with and without Alcohol. *Clin Chem*. 2015 Jun;61(6):850-69.

Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, Spurgin A, Gorelick DA, Gaffney G, Huestis MA. Controlled vaporized cannabis, with and without alcohol: subjective effects and oral fluid-blood cannabinoid relationships. *Drug Test Anal*. 2016 Jul;8(7):690-701.

Hasin D, Walsh C. Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Comorbid Psychiatric Illness: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2020 Dec 23;10(1):15.

Hill MN, Mackie D. Cannabinoids. En: Brunton LL and Knollman BC, editores. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (14<sup>a</sup> ed.). Nueva York: McGraw-Hill Professional; 2023. P. 505-518.

Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007 Aug;4(8):1770-804.

Hutten NRPW, Arkell TR, Vinckenbosch F, Schepers J, Kevin RC, Theunissen EL, Kuypers KPC, McGregor IS, Ramaekers JG. Cannabis containing equivalent concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) induces less state anxiety than THC-dominant cannabis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 Nov;239(11):3731-3741.

Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta-9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem*. 2011 Jan;57(1):66-75.

Konradi C, Hurd YL, Drug Use Disorders and Addiction. En: Brunton LL and Knollman BC, editores. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. (14<sup>a</sup> ed.). Nueva York: McGraw-Hill Professional; 2023. P. 531-553.

Leal-Galicia P, Betancourt D, González-González A, Romo-Parra H. Breve historia sobre la marihuana en Occidente. *Rev Neurol*. 2018;67:133-140.

Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Nov;84(11):2477-2482.

Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36:277-96.

Maccarrone M, Di Marzo V, Gertsch J, Grether U, Howlett AC, Hua T, Makriyannis A, Piomelli D, Ueda N, van der Stelt M. Goods and Bads of the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target: Lessons Learned after 30 Years. *Pharmacol Rev*. 2023 Sep;75(5):885-958. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2023 Dec 15;76(1):194.

Martínez L, La Maida N, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Poyatos L, Pellegrini M, Pichini S, Ventura M, Galindo L, Busardò FP, Farré M. Acute Pharmacological Effects and Oral Fluid Concentrations of the Synthetic Cannabinoids JWH-122 and JWH-210 in Humans After Self-Administration: An Observational Study. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 19;12:705643.

Maida N, Papaseit E, Martínez L, Pérez-Mañá C, Poyatos L, Pellegrini M, Pichini S, Pacifici R, Ventura M, Galindo L, Busardò FP, Farré M. Acute Pharmacological Effects and Oral Fluid Biomarkers of the Synthetic

Cannabinoid UR-144 and THC in Recreational Users. *Biology (Basel)*. 2021 Mar 24;10(4):257.

Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farré M, Zuardi AW, McGuire PK. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):4966-79.

Mechoulam R, Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963 Dec;19(12):2073-8.

Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:757-64.

Ménétreay A, Augsburger M, Favrat B, Pin MA, Rothuizen LE, Appenzeller M, Buclin T, Mangin P, Giroud C. Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with 20 or 60 mg Delta9-THC. *J Anal Toxicol*. 2005 Jul-Aug;29(5):327-38.

Moazen-Zadeh E, Chisholm A, Bachi K, Hurd YL. Pharmacokinetics of Cannabidiol: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2024 Aug;9(4):939-966.

Mohamed S, Lopane G, Sabattini L, Scandellari C, Zardi D, Donadio V, Rizzo G, Perrone A, Lugaresi A, Contin M. Cannabis-Based Products in a Neurological Setting: A Clinical and Pharmacokinetic Survey. *Front Neurol*. 2022 Mar 24;13:784748.

Monfort A, Ferreira E, Leclair G, Lodygensky GA. Pharmacokinetics of Cannabis and Its Derivatives in Animals and Humans During Pregnancy and Breastfeeding. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 12;13:919630.

Montoya ID, Weiss RSB, editors. Cannabis use disorder. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019.

Müller-Vahl KR. Cannabinoids in the Treatment of Selected Mental Illnesses: Practical Approach and Overview of the Literature. *Pharmacopsychiatry*. 2024 May;57(3):104-114.

Mustata C, Torrens M, Pardo R, Pérez C; Psychonaut Web Mapping Group; Farré M. Spice drugs: los cannabinoides como nuevas drogas de diseño [Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs]. *Adicciones*. 2009;21(3):181-6. Spanish.

Newmeyer MN, Swortwood MJ, Andersson M, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Cannabis Edibles: Blood and Oral Fluid Cannabinoid Pharmacokinetics and Evaluation of Oral Fluid Screening Devices for Predicting  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol in Blood and Oral Fluid following Cannabis Brownie Administration. *Clin Chem*. 2017 Mar;63(3):647-662.

Nogué S, editor. Toxicología clínica. Barcelona: Elsevier; 2019.

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Monografía Cannabis 2022. Consumo y consecuencias. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2022.

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2023. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2023. 270 p.

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2024. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2024. 294 p.

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2019.

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías y Centro canadiense sobre el consumo de sustancias y adicciones. Cannabis al volante: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2018.

Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1980 Sep;28(3):409-16.

Organización Panamericana de la Salud. Efectos sociales y para la salud del consumo de cannabis sin fines médicos. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2018.

Pacifici R, Marchei E, Salvatore F, Guandalini L, Busardò FP, Pichini S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Aug 28;55(10):1555-1563.

Pain S. A potted history. *Nature.* 2015;525, S10–S11.

Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R, Torrens M, Farré M. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci.* 2018 Aug 6;15(12):1286-1295.

Papaseit E, Pérez-Mañá C, Farré M. Nuevas sustancias psicoactivas. En: Colado MI, Farré M, Leza JC, Lizasoain I, editores. Drogodependencias. 4ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2023. P. 285-290.

Pelgrim TAD, Ramaekers JG, Wall MB, Freeman TP, Bossong MG. Acute effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) on resting state connectivity networks and impact of COMT genotype: A multi-site pharmacological fMRI study. *Drug Alcohol Depend.* 2023 Oct 1;251:110925.

Pellesi L, Licata M, Verri P, Vandelli D, Palazzoli F, Marchesi F, Cainazzo MM, Pini LA, Guerzoni S. Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)-a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Nov;74(11):1427-1436.

Pérez-Acevedo AP, Pacifici R, Mannocchi G, Gottardi M, Poyatos L, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Busardò FP, Pichini S, Farré M. Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis. *Phytother Res.* 2021 Mar;35(3):1646-1657.

Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006 Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):S163-71.

Pertwee RG. The 90th Birthday of Professor Raphael Mechoulam, a Top Cannabinoid Scientist and Pioneer. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 16;21(20):7653.

Pichini S, Mannocchi G, Gottardi M, Pérez-Acevedo AP, Poyatos L, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Farré M, Pacifici R, Busardò FP. Fast and sensitive UHPLC-MS/MS analysis of cannabinoids and their acid precursors in pharmaceutical preparations of medical cannabis and their metabolites in conventional and non-conventional biological matrices of treated individual. *Talanta.* 2020 Mar 1;209:120537.

Pichini S, Mannocchi G, Gottardi M, Pérez-Acevedo AP, Poyatos L, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Farré M, Pacifici R, Busardò FP. Fast and sensitive UHPLC-MS/MS analysis of cannabinoids and their acid precursors in pharmaceutical preparations of medical cannabis and their metabolites in conventional and non-conventional biological matrices of treated individual. *Talanta*. 2020 Mar 1;209:120537.

Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Hladun O, Siles A, Torrens M, Busardò FP, Farré M. Oral Administration of Cannabis and  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jun 23;56(6):309.

Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Oct;31(10):2296-303.

Ramaekers JG, van Wel JH, Spronk DB, Toennes SW, Kuypers KP, Theunissen EL, Verkes RJ. Cannabis and tolerance: acute drug impairment as a function of cannabis use history. *Sci Rep*. 2016 May 26;6:26843.

Ritte JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Robinson E, Fullerton J, editores. *Cannabinoids*. Rang and Dale's. Pharmacology, 10th ed. London: Elsevier, 2023. P. 260-266.

Rotolo MC, Graziano S, Minutillo A, Vari MR, Pichini S, Marchei E. OILVEQ: an Italian external quality control scheme for cannabinoids analysis in galenic preparations of cannabis oil. *Clin Chem Lab Med*. 2024 May 13 (Epub ahead of print doi: 10.1515/cclm-2024-0311).

Schep LJ, Slaughter RJ, Glue P, Gee P. The clinical toxicology of cannabis. *N Z Med J*. 2020 Oct 9;133(1523):96-103.



Schlienz NJ, Spindle TR, Cone EJ, Herrmann ES, Bigelow GE, Mitchell JM, Flegel R, LoDico C, Vandrey R. Pharmacodynamic dose effects of oral cannabis ingestion in healthy adults who infrequently use cannabis. *Drug Alcohol Depend.* 2020 Mar 21;211:107969.

Smith SA, Le GH, Teopiz KM, Kwan ATH, Rhee TG, Ho RC, Wu J, Cao B, Ceban F, McIntyre RS. Effects of cannabidiol and  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on cytochrome P450 enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2024 Feb-May;56(2):164-174.

Socidrogalcohol. Cannabis. Guía clínica de Socidrogalcohol. Colección Guías clínicas Socidrogalcohol basadas en la evidencia científica. Madrid: Socidrogalcohol; 2020.

Sønderskov MB, Hasselstrøm JB, Bahij R, Andersen CU. Medicinal cannabis tea contains variable doses of cannabinoids and no terpenes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024 Sep;135(3):334-344.

Spindle TR, Cone EJ, Schlienz NJ, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, Hayes E, Vandrey R. Acute Effects of Smoked and Vaporized Cannabis in Healthy Adults Who Infrequently Use Cannabis: A Crossover Trial. *JAMA Netw Open.* 2018 Nov 2;1(7):e184841.

Spindle TR, Cone EJ, Schlienz NJ, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, Hayes E, Vandrey R. Acute Pharmacokinetic Profile of Smoked and Vaporized Cannabis in Human Blood and Oral Fluid. *J Anal Toxicol.* 2019 May 1;43(4):233-258.

Spindle TR, Cone EJ, Herrmann ES, Mitchell JM, Flegel R, LoDico C, Bigelow GE, Vandrey R. Pharmacokinetics of Cannabis Brownies: A Controlled Examination of  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol and Metabolites in Blood and Oral Fluid of Healthy Adult Males and Females. *J Anal Toxicol.* 2020 Oct 12;44(7):661-671.

Spindle TR, Martin EL, Grabenauer M, Woodward T, Milburn MA, Vandrey R. Assessment of cognitive and psychomotor impairment, subjective effects, and blood THC concentrations following acute administration of oral and vaporized cannabis. *J Psychopharmacol.* 2021 Jul;35(7):786-803.

Stasiłowicz-Krzemień A, Nogalska W, Maszewska Z, Maleszka M, Dobroń M, Szary A, Kępa A, Żarowski M, Hojan K, Lukowicz M, Cielecka-Piontek J. The Use of Compounds Derived from Cannabis sativa in the Treatment of Epilepsy, Painful Conditions, and Neuropsychiatric and Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2024 May 5;25(11):5749.

Swortwood MJ, Newmeyer MN, Andersson M, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Cannabinoid disposition in oral fluid after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration. *Drug Test Anal.* 2017 Jun;9(6):905-915.

Theunissen EL, Hutten NRPW, Mason NL, Toennes SW, Kuypers KPC, de Sousa Fernandes Perna EB, Ramaekers JG. Neurocognition and subjective experience following acute doses of the synthetic cannabinoid JWH-018: a phase 1, placebo-controlled, pilot study. *Br J Pharmacol.* 2018 Jan;175(1):18-28.

Theunissen EL, Kuypers KPC, Mason NL, Ramaekers JG. A Comparison of Acute Neurocognitive and Psychotomimetic Effects of a Synthetic Cannabinoid and Natural Cannabis at Psychotropic Dose Equivalence. *Front Psychiatry.* 2022 May 19;13:891811.

Tirado-Muñoz J, Lopez-Rodriguez AB, Fonseca F, Farré M, Torrens M, Viveros MP. Effects of cannabis exposure in the prenatal and adolescent periods: Preclinical and clinical studies in both sexes. *Front Neuroendocrinol.* 2020 Apr;57:100841.

Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct 5;1(6):e183485.

United Nations Office on Drugs and Crime. UNODC, World Drug Report 2024. Viena: United Nations publication; 2024. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2024.html>. Consultado 08 de setiembre de 2024.

Wachtel SR, ElSohly MA, Ross SA, Ambre J, de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta-(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Jun;161(4):331-9.

Vandrey R, Herrmann ES, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, LoDico C, Cone EJ. Pharmacokinetic Profile of Oral Cannabis in Humans: Blood and Oral Fluid Disposition and Relation to Pharmacodynamic Outcomes. *J Anal Toxicol*. 2017 Mar 1;41(2):83-99.

Wilsey BL, Deutsch R, Samara E, Marcotte TD, Barnes AJ, Huestis MA, Le D. A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis. *J Pain Res*. 2016 Aug 31;9:587-98.

Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2219-27.



