

PharmDr. Jaroslav Peč, Ph.D.



Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum  
Oddělení genetických zdrojů zelenin, léčivých rostlin a speciálních plodin  
Výzkumný ústav rostlinné výroby, v.v.i.  
Šlechtitelů 29  
783 71 Olomouc



# Využití konopí pro léčebné účely

[www.cr-hana.eu](http://www.cr-hana.eu), [www.vurv.cz](http://www.vurv.cz)

22.10.2013 Brno

Grantová podpora: ED0007/01/01 Centrum regionu Haná  
pro biotechnologický a zemědělský výzkum

# Osnova



- ❑ Botanické zařazení
- ❑ Konopná droga
- ❑ Konopný olej
- ❑ Obsahové látky konopí
- ❑ Legislativní rámec a současná situace v ČR
- ❑ Endokanabinoidní systém
- ❑ Léčiva a vhodné lékové formy

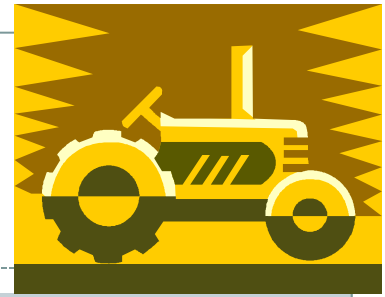
- ✓ Peč. J.: Konopí aneb THC, CBD, CB1, CB2 atp. Prakt. Lékáren. 2013; 9(3), s. 131-134.
- ✓ Peč J., Dušek J.: Konopí, konopná droga a související léčivé přípravky. Prakt. lékáren. 2009; 5(4), s. 189-193.
- ✓ Peč J., Dušek J.: Složení a využití konopného oleje se zaměřením na terapeutické účinky esenciálních mastných kyselin. Praktické lékárenství 2008; 4(2), s. 86-89.

# Historie a Botanické Zařazení



- ❑ Zmínky z nejstarších civilizací – Sumer, Čína, Indie, Egypt, Arábie
  - Vlastnosti – anestetické, antiparazitární, antifungální,
  - Využití u glaukomu, revmatismu ...
- ❑ V polovině 19. století v Evropě jako hypnotikum, antikonvulzant, analgetikum, anxiolytikum ...
- ❑ Jednotná úmluva o omamných látkách (1961)
- ❑ Úmluva o psychotropních látkách (1971)
- ❑ Úmluva OSN proti nedovolenému obchodu s OPL (1988)  
+ odpovídající vyhlášky ČSSR

# Historie a Botanické Zařazení



□ *Cannabis sativa* L., *Cannabaceae*

Konopí seté, konopovité

Taxonomická nejednotnost:

Druh

*Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lamk., *Cannabis ruderalis* Janiševskij.

Poddruh

*Cannabis sativa* L. subsp. *indica* (Lamk.) Small at Conq.

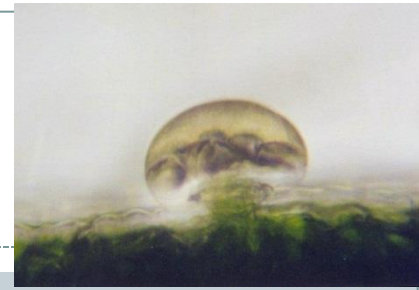
Varieta

*Cannabis sativa* L. subsp. *Sativa* var. *indica* (Lamk.) Pers.

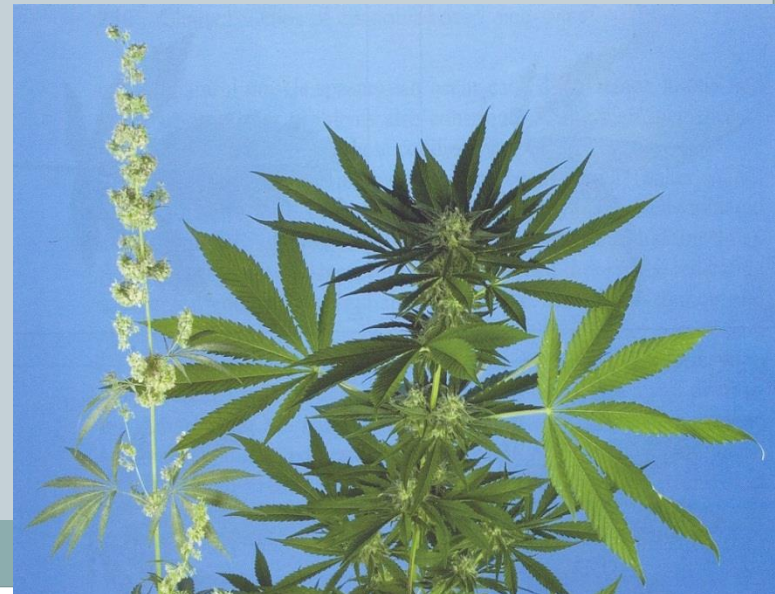
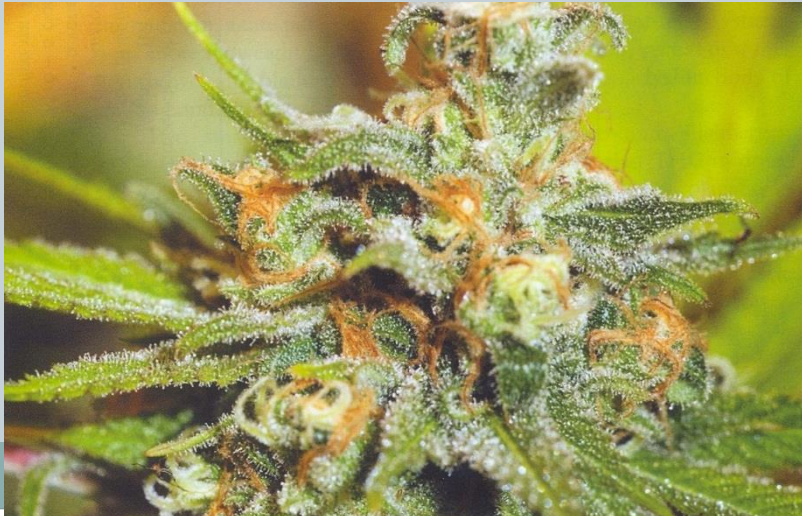
*Cannabis sativa* L. var. *indica* Lamk.

- ✓ Jahodář L.: Léčivé rostliny v současné medicíně; HBT, 2010.
- ✓ Jahodář L.: Farmakobotanika, semenné rostliny; Karolinum, 2006.

# Rozdělení konopí



- ❑ Rostliny pěstované pro vlákno a olejnatá semena
  - ✓ textílie, stavebnictví, průmysl, papír
  - ✓ potraviny, kosmetika
- ❑ Rostliny pěstované pro specifický obsah kanabinoidů
  - ✓ farmaceutický průmysl, výzkum
  - ✓ zneužívaná droga



*Cannabis sativa* L.

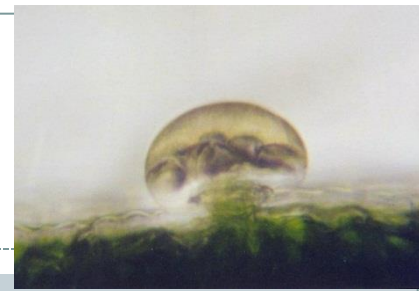
“Finola”



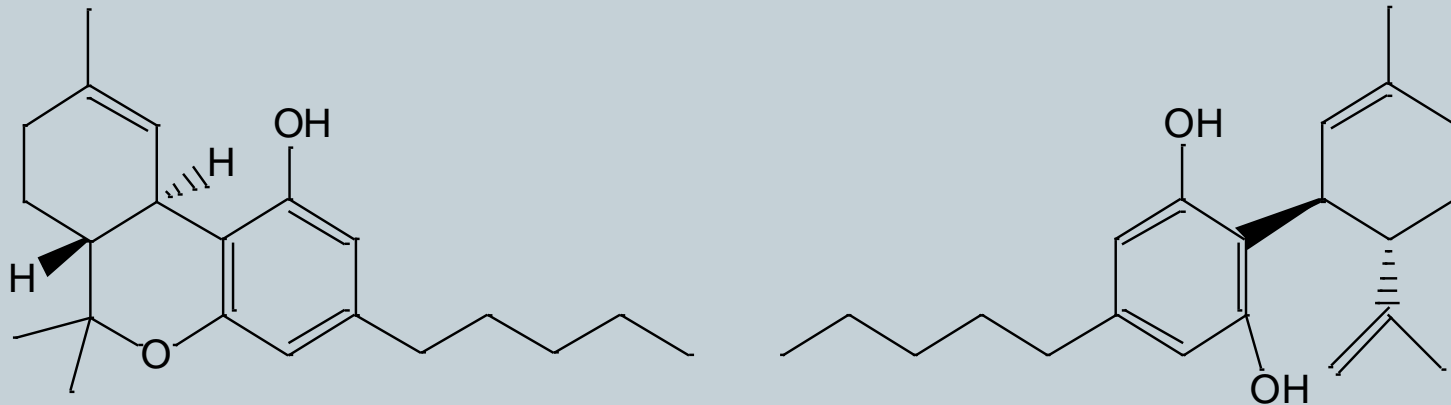
The image shows several dried plant specimens of *Finola* laid out on a dark blue surface. At the top, two long, thin, yellowish stems are visible. Below them are two large, dense clumps of dried plant material. The clump on the left consists of long, thin, yellowish-green leaves. The clump on the right is more complex, showing a dense mass of green leaves and small, light-colored flowers or seed heads. A small white label with a black dot and the word "Finola" is placed between the two clumps. The background includes a patch of green grass and a white fabric in the upper left corner.

• *Finola*

# Rozdělení konopí



- Chemovariety s převládajícím obsahem  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu (THC) nebo kanabidiolu (CBD)



Část rostliny	Obsah THC	Používané názvy
Listy	0,5 – 3 %	Bhang
Květní vrcholy	3 – 10 %	Ganja, marihuana
Pryskyřice	14 – 25 %	Charas, hašiš
Extrakt z pryskyřice	až 60 %	Hašišový olej





# Konopná droga

Herba seu summitates cannabis indicae



## □ Cannabis flos (lékopisná)

droga je tmavě zelené nebo zeleno hnědé barvy, skládající se z 1,5 až 3 cm velkých květenství. Prskyřice už není lepkavá, ale je tvrdá a křehká. Pach, který je velmi ceněný u čerstvé drogy, je slabý. Droga má lehce hořkou chuť.

Pro přípravu farmaceutické drogy Cannabis flos se využívají neoplozená květenství ze samičí rostliny, přičemž centrální stonek květenství a větší listy jsou odstraněny

prskyřice je sekretována přisedlými nebo stopkovitými žlaznatými trichomy

- Bhang, ganja a charas – indický původ.
- Hašiš – arabský původ.
- Kief a dagga - africký původ.
- Ganja jsou neoplozené samičí květní vrcholy bez semen.
- Marihuana byla původně názvem pro levný tabák, dnes ovšem označení odpovídá sušeným listům a květním vrcholům konopí. Původní název z Mexika.



Různé systémy distribuce léčebného konopí:

1) Holandský model

Národní agentura, certifikovaný pěstite, vysoce standardizovaný produkt, málo odrůd

2) Izraelský model (Kanada)

Pacient dostává konopí od certifikovaných pěstitelů přímo na předpis lékaře, výběr z mnoha odrůd závisí na pěstiteli a pacientovi

3) Některé státy USA



# Konopný olej



- ❑ Lisování nebo extrakce ze semen (technické odrůdy)
- ❑ 70 – 80 % polynenasycených mastných kyselin s optimálním zastoupením  $\omega$ -6 a  $\omega$ -3 kyselin
- ❑ Alternativní zdroj  $\gamma$ -linolenové a linolové kyseliny
- ❑ Terapeutický potenciál při zánětlivých a autoimunních chorobách (např. lupénka, atopický ekzém, revmatoidní artritida, nespecifické střevní záněty)
- ❑ Pozitivní vliv na kardiovaskulární systém
- ❑ Neurologické poruchy
- ❑ Nově přípravky s extraktem z konopí!

# Konopná tinktura



FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUC

## □ Tinctura cannabis comp.

Herba cannabis ..... 200

Folium salviae ..... 100

Flos chamomillae ..... 100

Tanninum ..... 100

Spiritus conc. .... 5000

Extrakční postupy:

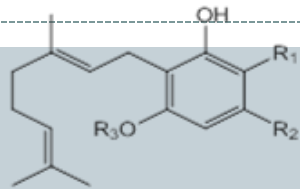
- 1) Lihový (lipofilní)
  - Kanabinoidy

- 1) Vodný (hydrofilní)
  - Flavonoidy, fenolické látkyFarmakologicky rozdílné účinky

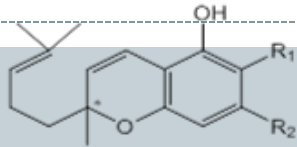
Potřeba využívat standardizované postupy:

- 1) Definované odrůdy za definovaných pěstebních podmínek
- 2) Dodržování způsobů extrakce či přípravy lékové formy
- 3) Potřeba pro správné dávkování

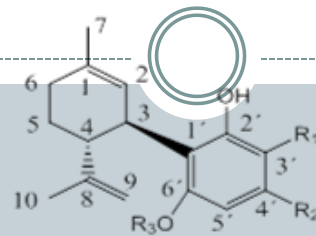
# Obsahové látky konopí



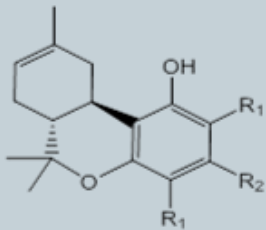
Kanabigerolový typ



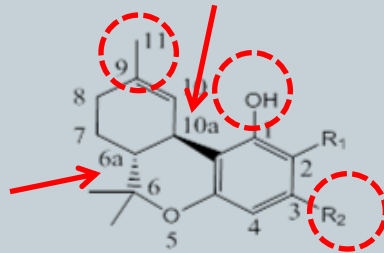
Kanabichromenový typ



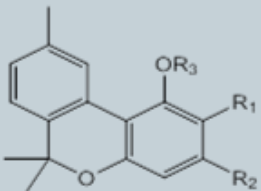
Kanabidiolový typ



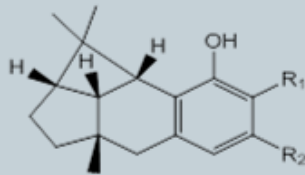
$\Delta^8$ -*trans*-Tetrahydrokanabinolový typ



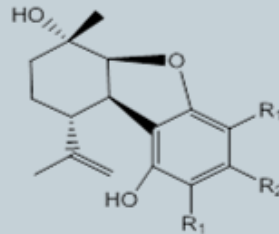
$\Delta^9$ -*trans*-Tetrahydrokanabinolový typ



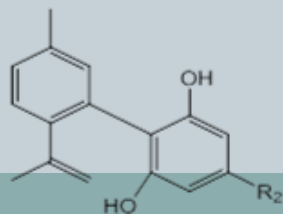
Kanabinolový typ



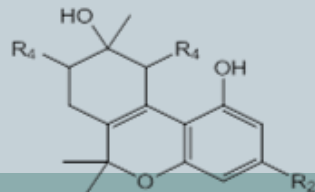
Kanabicyklolový typ



Kanabielsoinový typ



Kanabinodiolový typ

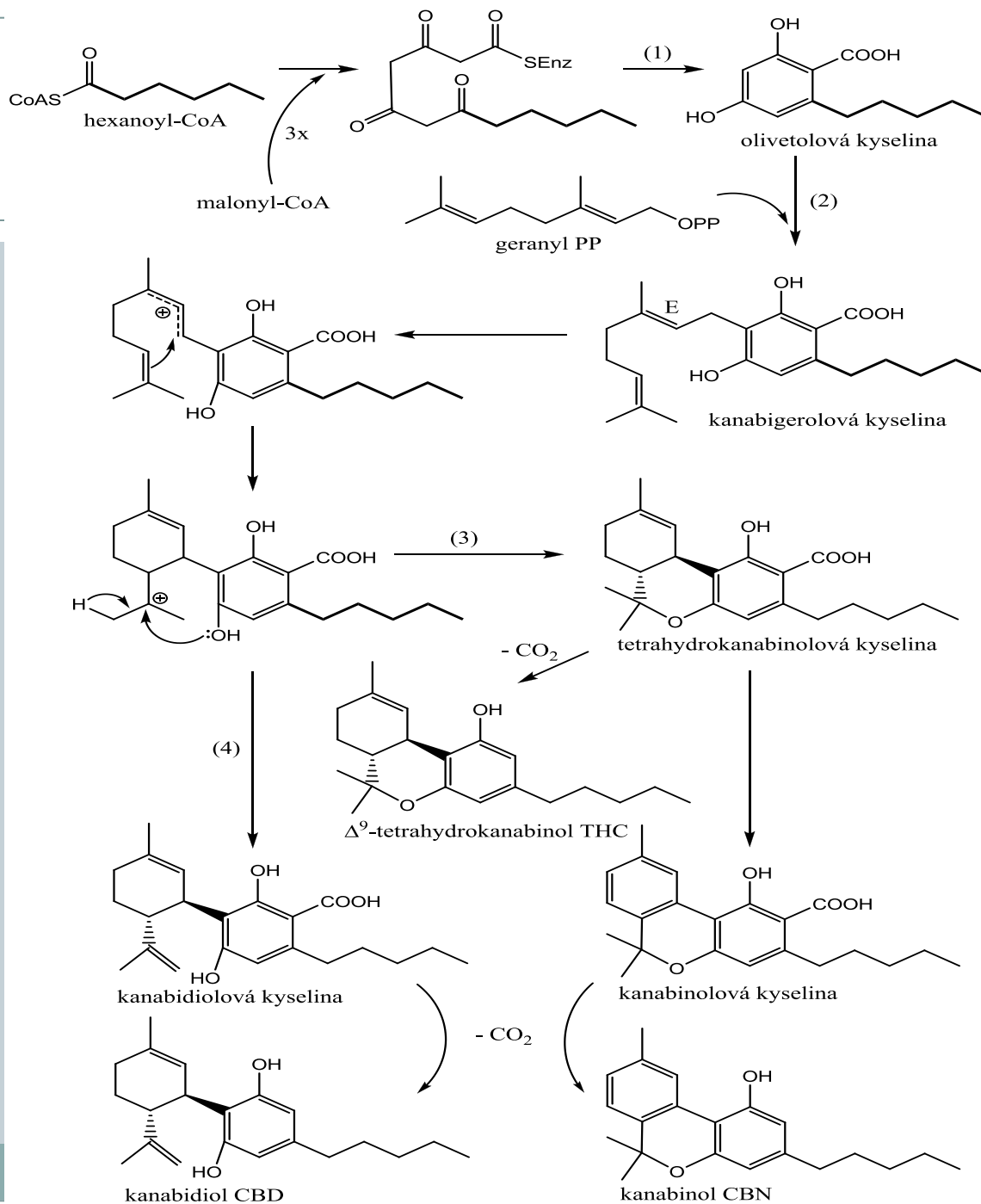


Kanabitriolový typ

R<sub>1</sub> ... H, COOH  
 R<sub>2</sub> ... C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub> řetězec  
 R<sub>3</sub> ... H, CH<sub>3</sub>  
 R<sub>4</sub> ... H, OH

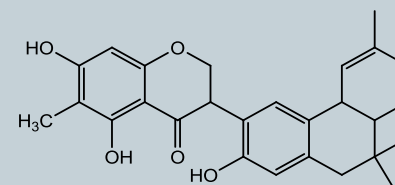
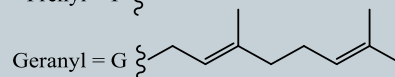
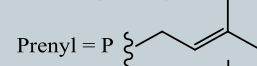
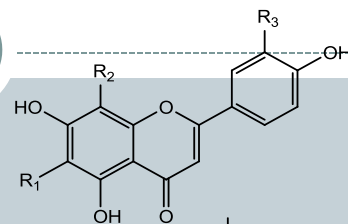
- ▣ Doposud bylo identifikováno více než 100 kanabinoidů rozdělených podle chemické struktury do 11 skupin
- ▣ Přítomné pouze v konopí
- ▣ R2 (C3) = -varin

# Obsahové látky konopí

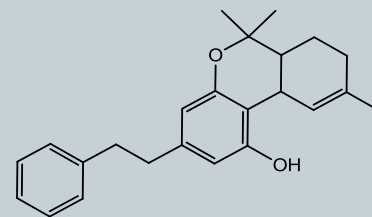


# Obsahové látky konopí

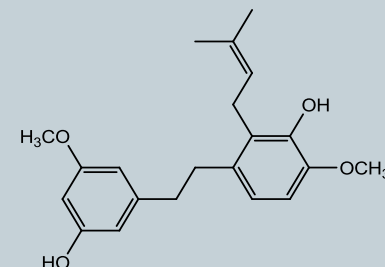
- Popsáno až 480 ostatních primárních a sekundárních metabolitů
- flavonoidy, lignany, dihydrstilbenoidy, dihydrofenantreny a spiroindany, terpeny a několik zástupců alkaloidů
- Mono a seskviterpeny jsou díky své těkavosti zodpovědné za výrazný pach rostliny a drogy, především pak limonen a  $\beta$ -myrcen
- antifungální a antibakteriální, antineoplastické, neuroprotektivní...



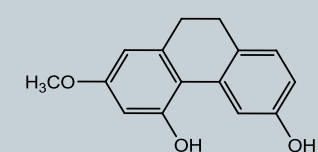
Desmodianon E (*Desmodium canum*)



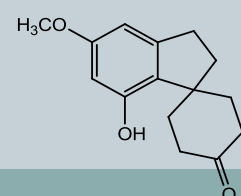
Perrottetin (*Radula perrottetii*)



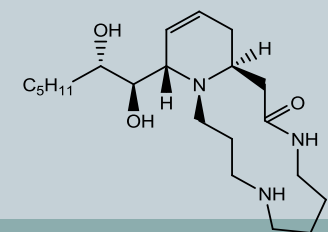
Kanipren



Kanithren 1



Kanabispiron



(+)-Kanabisativin



# Legislativní rámec



- ❑ Zákon o návykových látkách č. 167/1998 Sb.
- „kvetoucí nebo plodonosný vrcholík rostliny z rodu konopí (Cannabis) nebo nadzemní část rostliny z rodu konopí, jejíž součástí je vrcholík“
- Zakazuje se:
- „získávat konopnou pryskyřici a látky ze skupiny tetrahydrokanabinolů z rostliny konopí (rod Cannabis)“
- „pěstovat druhy a odrůdy rostliny konopí (rod Cannabis), které mohou obsahovat více než 0,3 % látek ze skupiny tetrahydrokanabinolů“



# Legislativní rámec



Zařazení konopných produktů podle zákona o návykových látkách č. 167/1998 Sb.

Konopí extrakt a tinktura.	Příloha č. 1 zákona. Omamné látky zařazené do seznamu I podle Jednotné Úmluvy o omamných látkách.	Recept a žádanka musí být označeny modrým pruhem.
Dronabinol.	Příloha č. 5 zákona. Psychotropní látky zařazené do seznamu II podle Úmluvy o psychotropních látkách.	
Konopí. Pryskyřice z konopí.	Příloha č. 3 zákona. Omamné látky zařazené do seznamu IV podle Jednotné Úmluvy o omamných látkách.	Mohou být použity pouze k vědeckým a velmi omezeným terapeutickým účelům.
Tetrahydrokanabinoly, všechny izomery.	Příloha č. 4 zákona. Psychotropní látky zařazené do seznamu I podle Úmluvy o psychotropních látkách.	

# Současná situace v ČR



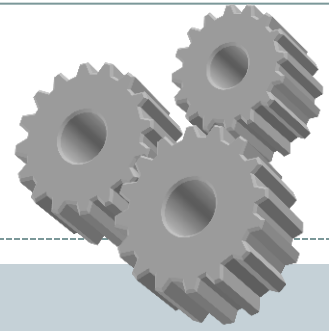
- ❑ **Pěstování a léčebné použití** – pozměňovací návrh zákona o léčivech, o návykových látkách, o správních poplatcích; V platnosti od 1.4.2013 (č. 50/2013 Sb.)
- ❑ Certifikování pěstitelé konopí
- ❑ Distribuce prostřednictvím SUKLu
- ❑ Výdej v lékárnách – IPLP s obsahem konopí pro léčebné účely
- ❑ Registr léčených osob (kontrola vydaného množství)
- Pěstování i pro vědecké účely – na základě povolení k zacházení s odkladem 1 rok

# Forenzní analýza a pacient

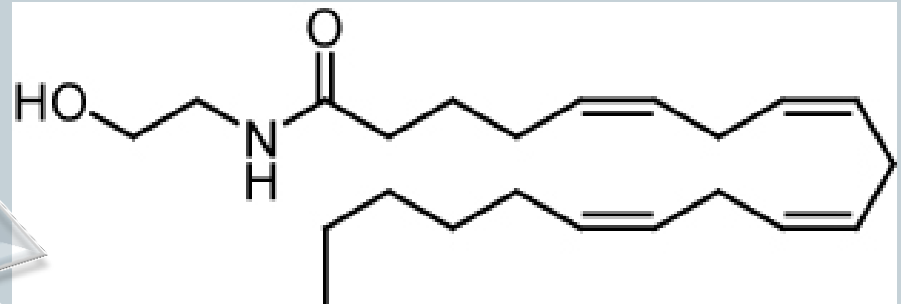
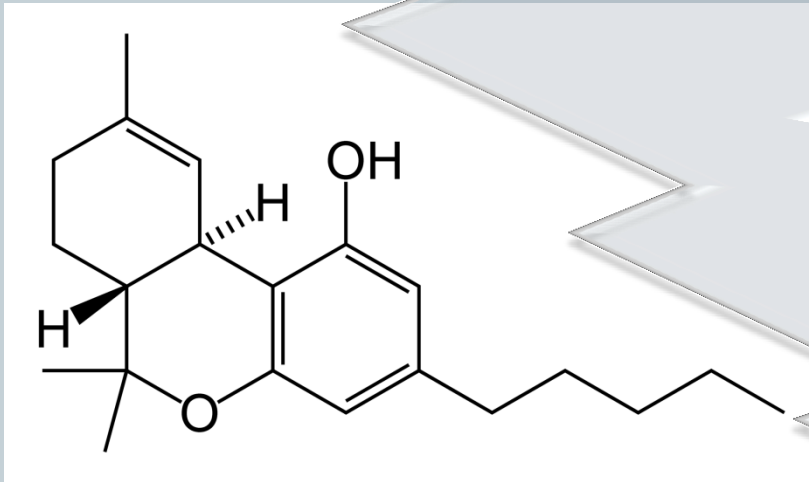


- ❑ Policejní kriminalistické laboratoře, odbor kriminalisticko technických expertíz (OKTE).
- ❑ K předběžnému screeningu jsou používány imunochemické metody (nejčastěji THC-9-COOH v moči, THC v potu a slinách), po kterých následuje chemická analýza.
- ❑ Množství větší než malé
- ❑ Problém pro pacienty léčené kanabinoidy – zejména řízení vozidel a obsluha strojů.

# Endokanabinoidní systém



THC a ostatní  
fytokanabinoidy

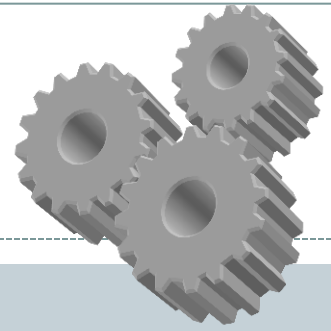


Anandamid a  
ostatní  
endokanabinoidy

Witkamp, R., F.: Current and Future Drug Targets  
in Weight Management. Pharm. Res, 28(8), 2011.



# Endokanabinoidní systém



- ❑ CB1 (1988) a CB2 (1993) receptory; CB3 ?
- ❑ Endogenní kanabinoidy (anandamid, 2-arachidonoylglycerol 2-AG ...) syntetizovány „on demand“
- ❑ Enzymový aparát:
  - ✓ Tvorba – fosfolipáza D, C; DAGL
  - ✓ Transport – endokanabinoidní membránový transportér
  - ✓ Degradace – FAAH, MAGL (COX 2, LOX)
- Adaptace na chronický stres, excitotoxicita, neuroinflamace, neuroprotektce, imunitní odpověď.
- Vnímání, motivace, emoce
- Motorické funkce, bolest

# Endokanabinoidní systém

Endokanabinoidy působí na presynapticky uložené kanabinoidní receptory retrográdně.

Postsynapticky CB1.

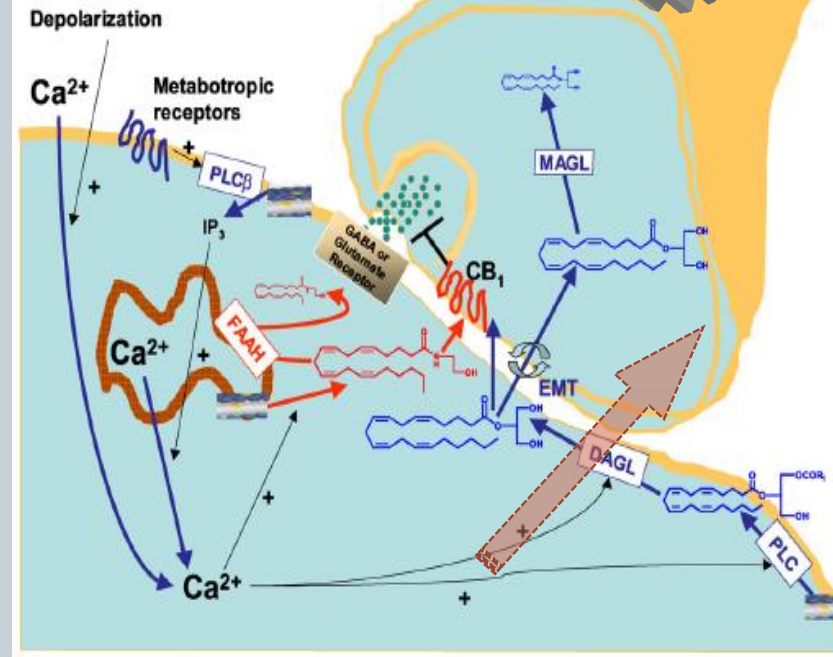
CB1 + CB2 receptory:

G-protein /  $G_{i/o}$

Inhibice cAMP a ovlivnění  $Ca^{2+}$  a  $K^+$  iontových kanálů.

Ostatní:

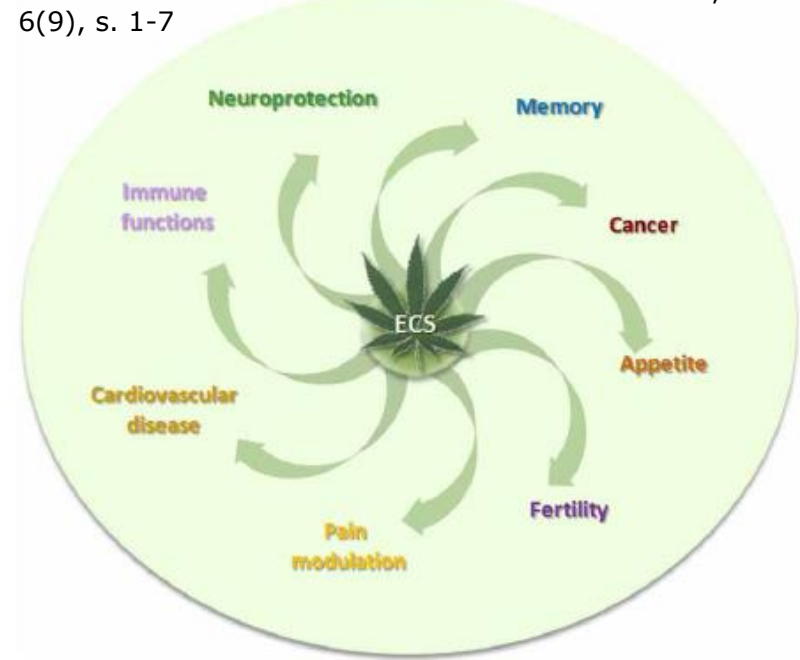
TRPV1, PPR $\gamma$  (glukózová homeostáza, adipogeneze, neuroprotektce, zánětlivé procesy), iontové kanály, GPCR.



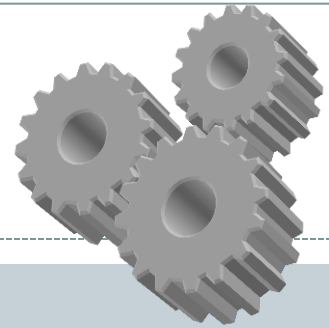
Bisogno, T., Di Marzo, V.: Pharmacol. Res., 2007; 56, s. 428-442

# Endokanabinoidní systém

- ❑ propojení kanabinoidní aktivity s excitačními a inhibičními neurotransmitery
- ❑ GABA / Glutamát– depolarizací indukované potlačení inhibice /excitace
- ❑ Synaptická plasticita
- ❑ Uvolňování neurotransmiterů je působením CB receptorů inhibováno
- Kolokalizace s dalšími neurotransmitterovými systémy: serotonin (prostřednictvím glutamátu), dopamin (heterodimery s dopaminergními nebo opioidními receptory), acetylcholin (M1 receptory), noradrenalin ( $\alpha$ ).



# Endokanabinoidní systém

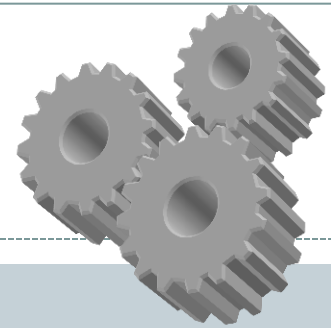


## CB 1

- ❑ nejvíce zastoupeny v CNS, **heterogenní rozmístění**
- ❑ vnímání, paměť, motorické funkce - mozková kůra, hippokampus, bazální ganglia, mozeček
- ❑ emoce, stres - amygdala, hippokampus, hypothalamus, prefrontální kůra
- ❑ příjem potravy - hypothalamus, nucleus accumbens, nervus vagus, ganglion nodosum
- ❑ neurony zajišťující vnímání bolesti a to v mozku (periaqueductální šed', rostroventrální část prodloužené míchy, thalamus, hypothalamus, mozková kůra, limbický systém, amygdala) i mimo něj (zadní míšní kořeny, aferentní nervová vlákna)
- ❑ dále v gastrointestinálních a reprodukčních orgánech, na imunitních buňkách, sympatických gangliích, srdci, cévním endotelu, plicích, močovém měchýři, nadledvinkách nebo hypofýze



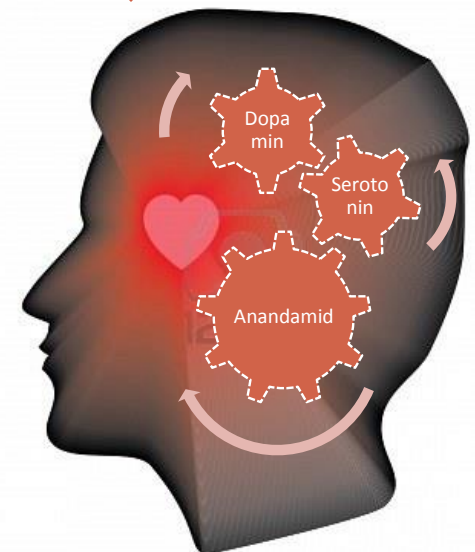
# Endokanabinoidní systém



## CB 2

- ❑ zejména v imunitním systému, především v B lymfocytech a NK buňkách, dále také v makrofázích a T lymfocytech. Slezina, thymus, pankreas a tonzily.
- ❑ i v CNS, zejména v mikrogliových podpůrných buňkách a astrocytech, kde pravděpodobně sehrávají důležité funkce v procesu zánětu

- ✓ CB1, 2 agonisté, parciální agonisté, antagonisté
- ✓ Alosterická moduace na CB receptorech
- ✓ Inhibitory degradace eCB (FAAH, MAGL - izoformy)
  - fytokanabinoidy – přímý účinek i inhibice FAAH či transportu eCB ...
- ✓ Farmakokinetické a dynamické ovlivnění různých fytokanabinoidů navzájem



# Toxicita



- ❑ Psychotropní účinky podobné alkoholové intoxikaci:
  - euforie přecházející do příjemných pocitů uklidnění a odpočinku; sedace, veselost, pocit hladu, zvýšenou citlivost ke vnímání barev a zvuků, letargie a pokřivené vnímání času a prostoru. Dochází k ovlivnění krátkodobé paměti projevující se zmatenou verbální komunikací (krátké věty, zpomalená řeč)
  - panické a anxiózní stavy, depersonalizace, halucinace
  - vyšší incidence depresí, náchylnost k rozvoji psychóz
- ❑ Na konopí vzniká závislost
- ❑ Nepodařilo se oddělit nežádoucí psychoaktivní složku od chtěných účinků léčiv (THC, CB 1)
- ❑ Synergický efekt obsahových látek



# Sativex

# Léčiva

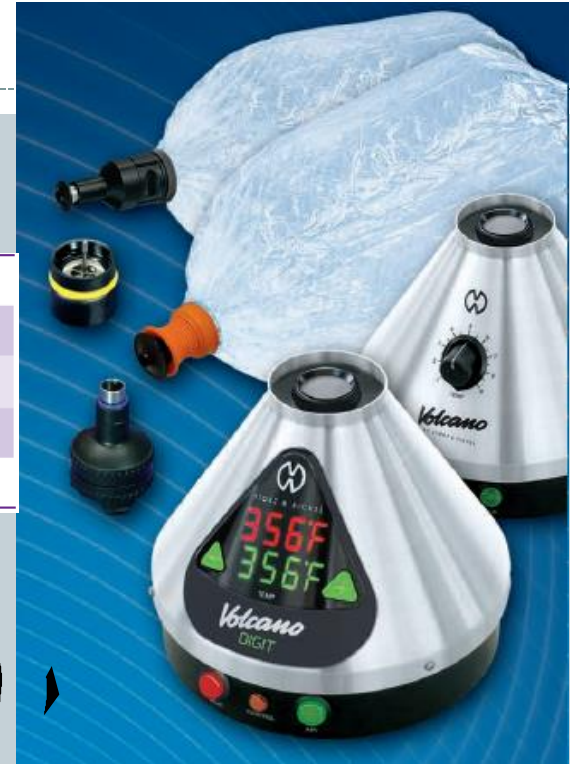
<http://www.gwpharm.com/sativex.aspx>



- ❑ Registrované: středně těžká až těžká spasticita způsobená RS, bolest u pokročilých stádiích rakoviny, neuropatická bolest
- ❑ předpokládá se fyziologická role ES při modulaci senzitivity bolesti (GABA, glutamát)
- ❑ dále je zlepšována kvalita spánku, třes, dysfunkce močového měchýře a mobilita pacientů
- ❑ Cannabinis sativae folii cum flore extractum spissum
- ❑ 100 µl = 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD + další obsahové látky
- ❑ KI: závažná psychiatrická onemocnění, přecitlivělost, kojení



[www.cannabisbureau.nl/en/](http://www.cannabisbureau.nl/en/)  
[www.medicalmarihuana.ca](http://www.medicalmarihuana.ca)

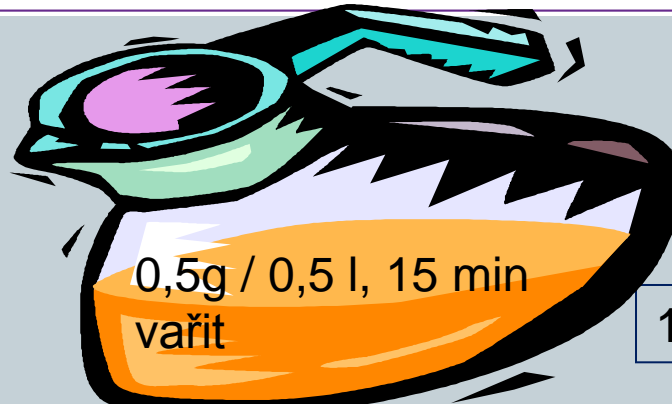


Variety	THC content	CBD content
Bedrocan	about 19%	< 1%
Bedrobinol	about 12%	< 1%
Bediol	about 6%	about 7,5%

Figure 1: Medicinal cannabis varieties

### Indikace:

- ✓ Spasticita a bolest
- ✓ Nauzea a zvracení
- ✓ Chronická bolest
- ✓ Gilles de la Tourettův syndrom
- ✓ Paliativní léčby rakoviny a AIDS.
- Aplikační lékové formy – odvar (večer případně i ráno) a inhalace s použitím vaporizéru (1 -2x denně)



100mg, 180 – 190 °C, až 3x

# Izrael



- ❑ Rok 2009 – 1800 licencovaných uživatelů konopí k léčbě
- ❑ 02/2012 – 9000
- ❑ Dr. Rachel Adatto, Dr. Jehuda Baruch
- ❑ Indikace:
  - ✓ Chronická bolest
  - ✓ Orphan disease
  - ✓ HIV pozitivní pacienti se ztrátou hmotnosti > 10%, nebo  $CD_4 < 400$
  - ✓ Roztroušená skleróza
  - ✓ Parkinsonova choroba
  - ✓ Maligní onemocnění v různých fázích onemocnění
  - ✓ Posttraumatická stresová porucha (vojáci, znásilnění ...)
- ✓ <http://www.lecebnekonopi.cz/catalogue/detail/3/54/Lecebne-konopi-zkusenost-z-lzraele> (11.11.2012)



- ❑ Vyhláška č. 85/2008 Sb. Seznam rostlinných drog využitelných pro přípravu léčiv
- ❑ Vyhláška č. 221/2013 Sb. Podmínky pro předepisování, přípravu, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné účely.
- ❑ Indikace:
  - ✓ Chronická neutišitelná bolest
  - ✓ Spasticita a s ní související bolest u RS
  - ✓ Nauzea, zvracení, stimulace apetitu (onkologie, HIV)
  - ✓ Gilles de la Tourette syndrom



- Vyhláška č. 221/2013 Sb. Podmínky pro předepisování, přípravu, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné účely.
- Požadavky na obsah hlavních kanabinoidů:
  - Cannabis sativa L.: obsah THC 12 % a CBD < 1 %
  - Cannabis sativa L.: obsah THC 19 % a CBD < 1 %
  - Cannabis sativa L.: obsah THC 6 % a CBD 7,5 %
  - Cannabis indica Lam: obsah THC 14 % a CBD < 1 %
- Hodnocení obsahu pomocí HPLC - lékopisně

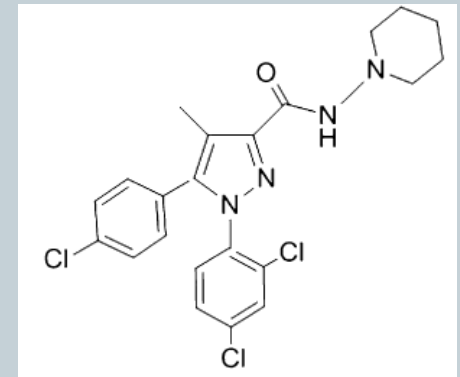


**MARINOL**<sup>®</sup>  
delta-9-tetrahydrocannabinol

Léčiva



- ❑ **Marinol**<sup>®</sup>: (2,5 a 5 mg) synteticky připravený THC (dronabinol) – Abbott
- ❑ **Cesamet**<sup>™</sup>: (1 mg) syntetický kanabinoid nabilon – Meda; [www.cesamet.com](http://www.cesamet.com)
- ❑ indikace - tlumení nauzey a zvracení v souvislosti s chemoterapií u onkologicky nemocných
  
- ❑ **Acomplia**<sup>®</sup> (Rimonabant)
  - ❑ Doplnková léčba obezity, metabolický syndrom, odvykání kouření (pocity odměny – limbický systém).
  - ❑ endokanabinoidní systém je významný fyziologický regulátor energetického metabolismu, který má vliv na příjem potravy a kalorické vyváženosti.





# Vhodné lékové formy



- ❑ Tradičních aplikace - zahřátí vzorku (kouření, vaporizaci, pečení)
- Je dosaženo dekarboxylace kyselé formy kanabinoidu (především THCA) na neutrální analog (THC)
- 👍 okamžitý nástup účinku s maximem plazmatické hladiny asi po 9 minutách
- 👍 Biologická dostupnost v rozmezí 30 – 40 %
- 👎 Variabilita biologické dostupnosti
- 👎 Pro moderní medicínu nevhodná léková forma – NÚ, karcinogeny, společenské normy

Výhodnější využití vaporizéru

# Vhodné lékové formy



- ❑ Perorální lékové formy jsou považovány spíše za méně vhodné:
  - 👉 pomalá absorpce, degradace v žaludku. Biologická dostupnost v rozmezí 4 – 20 % s max. za 4 až 6 hodin (Marinol nástup do 1 hod, max 2-4 hod, chuť k jídlu přetrvává více než 24 hod, Cesamet 2 hod).
  - 👍 Orální sprej Sativex<sup>®</sup> aplikovaný na sliznici úst s nástupem účinku v průběhu 15 – 40 min
- ❑ THC ve formě rektálních čípků – 2-násobná dostupnost proti p.o.
- ❑ Náplasti s postupným uvolňováním – až 15 hod působení
- ❑ Intranasální podání – 10 min; 34 – 46 % (CBD)

# Závěr



## Další související problematika

- Drogová závislost !
- Legislativní rámec
- Individualizovaná příprava konopných odrůd a jejich zajištění pro pacienty

## Multidisciplinární problematika

- Pěstování
- Analýza / standardizace
- Klinické využití v terapii chorob

## Odlišení rekreačního užívání marihuany od léčebného využití