

# **KANNABIDIOL (CBD)**

[kliknij, żeby przeczytać więcej](#)

## **Raport Wstępnego Przeglądu**

### **Punkt 5.2 Porządku Obrad**

**Komitet Ekspertów ds. Uzależnień od Środków Odurzających**

**39. zebranie**

**Genewa, 6-10 listopada 2017 r.**



**Światowa Organizacja Zdrowia**

## Spis Treści

### Podziękowania

### Streszczenie

#### 1. *Identyfikacja substancji*

- A. Międzynarodowa niezarejestrowana nazwa (INN)
- B. Numer rejestracyjny Serwisu Skrótów Chemicznych (CAS)
- C. Inne nazwy chemiczne
- D. Nazwy handlowe
- E. Nazwy odbiorcze
- F. Wygląd fizyczny
- G. Przegląd historii Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

#### 2. *Chemia*

- A. Nazwa chemiczna
- B. Struktura chemiczna
- C. Stereoizomery
- D. Metody i ułatwienie nielegalnej produkcji
- E. Właściwości chemiczne
- F. Identyfikacja i analiza

#### 3. *Łatwość konwersji w substancje regulowane*

#### 4. *Farmakologia ogólna*

- A. Drogi podawania i dozowania
- B. Farmakokinetyka
- C. Farmakodynamika

#### 5. *Toksykologia*

#### 6. *Niekorzystne reakcje u ludzi*

#### 7. *Potencjał uzależnień*

- A. Badania na zwierzętach
- B. Badania na ludziach

#### 8. *Potencjał nadużyć*

- A. Badania na zwierzętach
- B. Badania na ludziach

#### 9. *Zastosowania terapeutyczne i zakres zastosowania terapeutycznego oraz epidemiologia zastosowania medycznego*

#### 10. *Wykaz we wzorze wykazu leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)*

#### 11. *Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jako produkt leczniczy)*

#### 12. *Zastosowanie przemysłowe*

#### 13. *Użycie nielecznicze, nadużycie i zależność*

- 14. Charakter i skala problemów dotyczących zdrowia publicznego związanych z niewłaściwym użyciem, nadużyciem i uzależnieniem*
- 15. Licencjonowana produkcja, konsumpcja i handel międzynarodowy*
- 16. Nielegalna produkcja i obrót oraz powiązane informacje*
- 17. Obecne kontrole międzynarodowe i ich wpływ*
- 18. Obecne i przeszłe kontrole krajowe*
- 19. Inne sprawy medyczne i naukowe, które są istotne dla zaleceń w sprawie wykazu substancji*

**Piśmiennictwo**

**Załącznik 1: Sprawozdanie na temat kwestionariusza Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącego przeglądu substancji psychoaktywnych dla 39. zebrania Komitetu Ekspertów ds. Uzależnień od Środków Odurzających: Ocena Kannabidiol**

## **Podziękowania**

---

Za sporządzenie niniejszego sprawozdania odpowiada Sekretariat Światowej Organizacji Zdrowia, Departament Leków Podstawowych i Produktów Medycznych, zespoły ds. innowacji, dostępu i stosowania oraz polityki, zarządzania i wiedzy. Sekretariat Światowej Organizacji Zdrowia chciałby podziękować następującym osobom za ich wkład w przygotowanie niniejszego raportu z przeglądu: Profesorowi Jason White, Adelaide, Australia (za wyszukiwanie literatury, przegląd i opracowanie), Pani Dilkushi Poovendran, Genewa, Szwajcaria (za analizę kwestionariusza i opracowanie raportu) oraz dr Stephanie Kershaw, Adelaide, Australia (za redagowanie raportu z przeglądu, analizę kwestionariusza i opracowanie raportu).

## Streszczenie

---

Kannabidiol (CBD) jest jednym z naturalnie występujących kannabinoidów spotykanych w roślinach konopi indyjskich. Jest to 21-węglowy związek terpenofenolowy, który powstaje po dekarboksylacji z prekursora kwasu kannabidiolowego, chociaż może być również produkowany syntetycznie.

CBD może zostać poddany konwersji w tetrahydrokanabinol (THC) w warunkach doświadczalnych, jednak nie wydaje się, aby miało to istotny wpływ na pacjentów leczonych CBD.

W eksperymentalnych modelach odpowiedzialności za nadużycia, CBD wydaje się mieć niewielki wpływ na uwarunkowane preferencje dotyczące miejsca lub wewnątrzczaszkową samostymulację. W modelu dyskryminacji w odniesieniu do leków dla zwierząt CBD nie zastąpiło THC. U ludzi, CBD nie wykazuje żadnych skutków wskazujących na jakiegokolwiek nadużycia lub potencjał uzależnienia.

CBD zostało wykazane jako skuteczne leczenie padaczki w kilku badaniach klinicznych, przy użyciu jednego czystego produktu CBD (Epidiolex®) obecnie w badaniach fazy III. Istnieją również wstępne dowody na to, że CBD może być użytecznym sposobem leczenia wielu innych schorzeń.

Istnieje nielegalne medyczne zastosowanie produktów na bazie CBD z olejami, suplementami, gumami i wyciągami o wysokim stężeniu, dostępnych online w leczeniu wielu dolegliwości.

CBD jest generalnie dobrze tolerowane i ma dobry profil bezpieczeństwa. Zgłoszone działania niepożądane mogą być wynikiem interakcji leków między CBD a istniejącymi lekami pacjentów.

Kilka państw zmodyfikowało swoje krajowe kontrole w celu uwzględnienia CBD jako produktu leczniczego.

Do tej pory nie ma dowodów na rekreacyjne stosowanie CBD ani żadnych problemów związanych ze zdrowiem publicznym związanych ze stosowaniem czystej CBD.

## **1. Identyfikacja substancji**

### ***A. Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN)***

Kannabidiol

### ***B. Numer rejestracyjny Serwisu Skrótów Chemicznych (CAS)***

13956-29-1 [1]

### ***C. Inne nazwy chemiczne***

CBD;

2-[1R-3-metylo-6R-(1-metyloletenylo)-2-cykloheksen-1-ylo]-5-pentylo-1,3-benzenodiol; [2]

### ***D. Nazwy handlowe***

Epidiolex® (w trakcie opracowywania)

Arvisol® (w trakcie opracowywania)

### ***E. Nazwy odbiorcze***

Brak dostępnych danych

### ***F. Wygląd fizyczny***

Krystaliczne ciało stałe [2].

### ***G. Przegląd historii Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)***

Kannabidiol nie został wcześniej poddany przeglądowi lub krytycznej ocenie przez Komitet Ekspertów ds. Uzależnień od Środków Odurzających (ECDD) Światowej Organizacji Zdrowia. Obecny przegląd opiera się na zaleceniu 38-ego zebrania ECDD, zgodnie z którym dokumentacja z przeglądu wstępnego dotycząca substancji związanych z konopiom indyjską,

w tym kannabidiolu, powinna zostać przygotowana i poddana ocenie na kolejnym posiedzeniu komitetu. [3]

## 2. Chemia

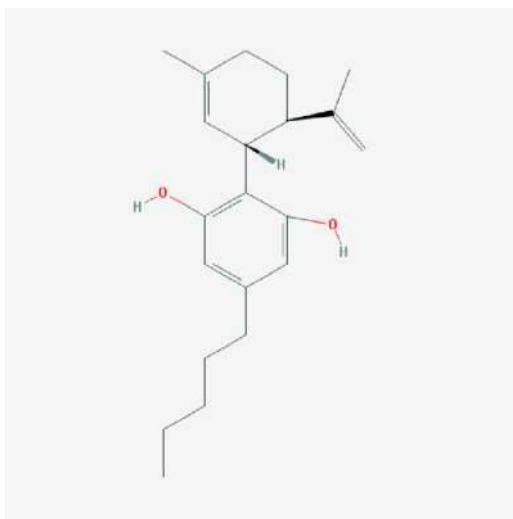
### A. Nazwa chemiczna

Nazwa

IUPAC:

2-[(6R)-3-metylo-6-prop-1-en-2-ylcykloheks-2-en-1-yl]-5-pentylbenzeno-1,3-diol

### B. Struktura chemiczna



**Formuła molekularna:**  $C_{21}H_{30}O_2$

**Waga cząsteczkowa:** 314,469 g/mol.

### C. Stereoizomery

Kannabidiol (CBD) jest zazwyczaj uważany za naturalnie występujący (-)- enancjomer. (+) CBD zostało zsyntetyzowane [4], ale nie poświęcono mu wiele uwagi.

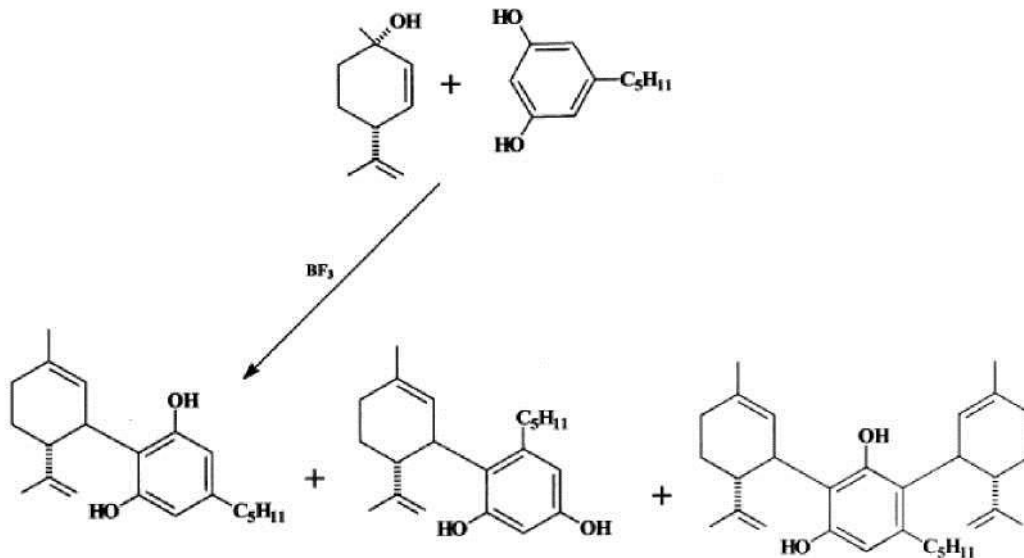
Wykazano, że (+) CBD wykazuje niewielkie powinowactwo w receptorach  $CB_1$  i  $CB_2$ , w przeciwieństwie do (-) CBD ((+)-CBD  $K_i = 0,84 \mu M$  w  $CB_1$ ), natomiast oba związki hamowały hydrolizę anandamidu i były agonistami w receptorze waniloidowym typu 1 (VR1), w którym działa kapsaicyna. [5] Izomer (+)-CBD był bardziej aktywny niż izomer (-)-CBD jako środek przeciwdrgawkowy w modelu napadów u myszy. [6] Jednakże do tej pory nie uzyskano żadnych istotnych dowodów na to, czy (+)-CBD może powodować skutki psychoaktywne podobne do THC.

### D. Metody i ułatwienie nielegalnej produkcji

Synteza CBD in vitro:

Do produkcji CBD dostępne są szlaki syntetyczne, ale niektóre z opublikowanych metod zapewniają jedynie niewielkie ilości CBD. Dwie najbardziej efektywne szlaki to:

- 1) Kondensacja (+)-mentha-dien-1-ol z oliwiolem w obecności słabych kwasów (kwas szczawiowy, pikrynowy lub maleinowy). Izomer otrzymany w tej reakcji może zostać poddany konwersji w CBD z eteratem  $\text{BF}_3$  poprzez reakcję retro-Friedel-Crafts, a następnie rekombinację. Jednakże, z tym odczynnikiem reakcja przebiega dalej powodując dalszą cyklizację CBD do delta-1-THC i izo-THC [7].
- 2) Jednoetapowa reakcja syntezy CBD wykorzystuje trifluorek boru ( $\text{BF}_3$ )-eteran na tlenku glinu jako odczynnik kondensacyjny w reakcji (+)- $\alpha$ -mentha-dien-1-ol z oliwiolem w skali 0,8 mmol (zob. rys. 1). Wynikiem tego jest CBD jako główny produkt, z wydajnością 55% jako chromatograficznie czysty olej lub 41% jako materiał krystaliczny. W skali 100 mmol uzyskano 46% w postaci oleju i 37% w postaci materiału krystalicznego. [8]



**CBD (produkt główny)**

**Rysunek 1: Synteza CBD z trifluorkiem boru ( $\text{BF}_3$ )-eteranem otrzymanym od Mechoulam i in. 2002 [9].**

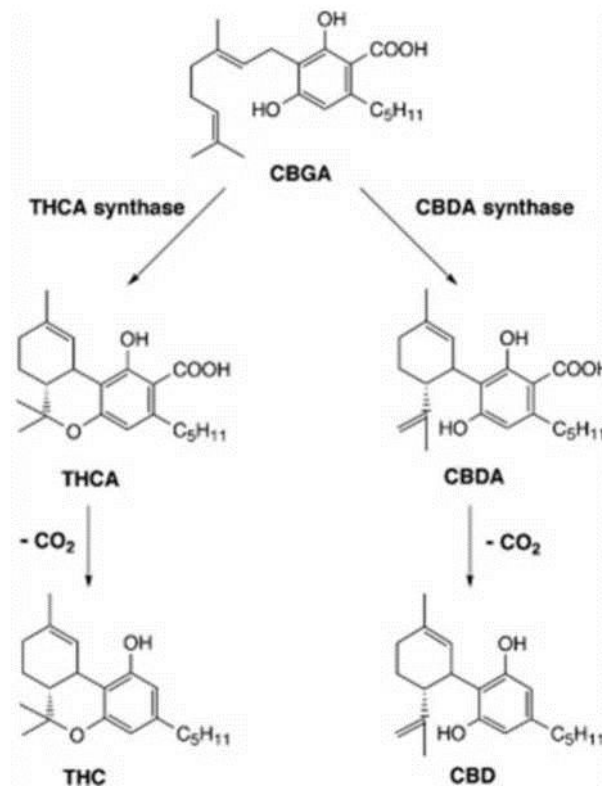
Synteza CBD w roślinach:

Odmiany konopi indyjskich obejmują zarówno odmiany uprawiane w celach rekreacyjnych, jak i te produkowane w celu wykorzystania włókna konopnego pochodzącego z łodyg rośliny. U odmian wykorzystywanych do celów rekreacyjnych ilość THC przewyższa ilość CBD w suszonych kwiatostanach żeńskich używanych do palenia i podawania doustnego. Odmiany konopi produkują znacznie mniej THC i wyższe poziomy CBD. [10] Nielegalna produkcja



odmian konopi indyjskich o wysokim poziomie CBD ma miejsce raczej w celach leczniczych niż rekreacyjnych (zob. sekcja 13).

W roślinach THC i CBD otrzymywane są z ich kwaśnych prekursorów  $\Delta^9$ -kwasu tetrahydrokanabinolowego (THCA) i kwasu kannabidiolowego (CBDA) (zob. rysunek 2). THCA i CBDA pochodzą z kwasu kannabigerolowego (CBGA). Końcowy etap różni się od CBGA syntezą THCA i CBDA produkującą odpowiednio THCA lub CBDA. Późniejsza dekarboksylacja THCA i CBDA poprzez wystawienie na działanie światła, ogrzewanie lub starzenie się powoduje powstanie THC lub CBD. [10-12]



**Rysunek 2: Biogeneza THC i CBD zaadaptowana na podstawie danych Taura i in. (2007)**

Syntaza THCA i syntaza CBDA katalizują utleniającą cyklizację monoterpenu cząsteczki CBGA, tworząc odpowiednio THCA i CBDA. THC i CBD są generowane z THCA i CBDA przez nieenzymatyczną dekarboksylację. [11]

Oprócz cech genetycznych, na rośliny uprawne mają wpływ warunki środowiskowe i technologia produkcji w trakcie ich cyklu życia. Badania oceniające wpływ temperatury i wilgotności otoczenia, temperatury gleby i opadów atmosferycznych na zawartość THC i CBD w konopiach przemysłowych wykazały, że te warunki rolno-klimatyczne mają różny wpływ na THC i CBD. Na przykład na zawartość CBD pozytywny wpływ ma temperatura gleby i temperatura otoczenia, ale negatywny wpływ opadów atmosferycznych [13].

### ***E. Właściwości chemiczne***

Temperatura topnienia: 62-63°C

Rozpuszczalność: ok. 23,6 mg/ml w DSMO i etanolu [14].

### ***F. Identyfikacja i analiza***

Istnieje szereg opublikowanych metod analitycznego wykrywania CBD w różnych próbkach biologicznych. Na przykład:

- oznaczanie spektrofotometryczne [15];
- chromatografią cieczową i tandemową spektrometrią masową (LC-MS/MS) wykrywanie CBD w próbkach krwi pełnej [16, 17];
- wysokowydajne (HP) metody LC-MS/MS do wykrywania CBD w próbkach włosów [18], moczu [19] i osocza [20];
- chromatografią gazową spektrometrią masową (GC-MS) wykrywanie CBD w próbkach włosów [21, 22], doustnych [23] i osoczowych [24];
- 2-wymiarowe metody GC-MS do wykrywania w płynie ustnym [25], osoczu [26] i próbkach krwi pobranych po śmierci [27].

## **3. Łatwość konwersji w substancje regulowane**

Istnieją dowody na to, że CBD można przekształcić w tetrahydrokanabinol (THC), substancję wymienioną w wykazie 1 na mocy Konwencji Narodów Zjednoczonych o substancjach psychotropowych z 1971 roku. Zgłoszono dwie główne metody i przeprowadzono badania w celu ustalenia, czy zjawisko to występuje spontanicznie *in vivo*.

### **Konwersja laboratoryjna**

W warunkach doświadczalnych wykazano, że ogrzewanie CBD w roztworach niektórych kwasów katalizuje cyklizację w obrębie cząsteczki CBD, czego efektem jest delta-9-THC [28]. Gaoni i Mechoulam opublikowali kilka artykułów dotyczących metod konwersji CBD w inne kannabinoidy, w tym THC, jednak wydajność jest różna, a czystość jest niejednoznaczna. [9]

Wersja tej metody została przedstawiona na łamach forum narkomanów. Sugeruje rozpuszczenie CBD w kwasie siarkowym/kwasie octowym i pozostawienie go w dowolnym miejscu od 3 godzin do 3 dni w celu uzyskania delta-9-THC i delta-8-THC. Po 3 godzinach autor stwierdza, że CBD zostało przekształcone w 52% delta-9-THC i 2% delta-8-THC. [31]

Patent (US 2004/0143126 A1) na konwersję CBD w delta-9-THC określa metodę polegającą na dodaniu  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  (50  $\mu\text{l}$ ), w atmosferze azotu, do lodowatego roztworu CBD (300 mg) w suchym chlorku metylenu (15 ml). Roztwór jest mieszany w temperaturze 0°C przez 1 godzinę, a następnie dodaje się nasycony roztwór wodny  $\text{NaHCO}_3$  (2 ml), aż do zaniku czerwonego koloru. Warstwa organiczna jest usuwana, opłukiwana wodą, suszona nad

MgSO<sub>4</sub> i odparowywana. Skład otrzymanego oleju (określonego przez HPLC) wynosi: trans-delta8-isoTHC 27%, delta-9-THC 66,7%. Następnie olej jest poddawany badaniu chromatograficznemu w kolumnie z żelem krzemionkowym (20 g) i eluowany eterem naftowym, po czym następuje stopniowanie mieszanin, do 2:98 eteru naftowego. Pierwszą frakcją eluowaną był delta8-isoTHC (30 mg, 9,5%), a następnie mieszanina delta8-iso THC i delta-9-THC (100 mg). Ostatnim związkiem, który został eluowany był delta-9-THC (172 mg, 57%). Czystość delta-9-THC (określona przez HPLC) wynosi 98,7%. [29]

### Spontaniczna konwersja

Zasugerowano, że konwersja CBD w delta-9-THC w obecności kwasu może nastąpić w jelicie ludzkim. Taka konwersja mogłoby mieć znaczenie, gdyby CBD było podawane doustnie. W dwóch badaniach in vitro wykorzystano symulację płynu żołądkowego w celu wykazania potencjału tej konwersji. Pierwsze doniesienia dotyczyły tworzenia się potwierdzonych analitycznie delta-9-THC i delta-8-THC, gdy CBD było wystawione na działanie symulowanego płynu żołądkowego bez enzymów w temp. 37°C. Autorzy doszli do wniosku, że środowisko kwaśne podczas normalnego pasażu żołądkowo-jelitowego może narazić pacjentów leczonych doustnie CBD na działanie THC i innych psychoaktywnych kannabinoidów, które mogą przekroczyć próg reakcji fizjologicznej. [30] Drugie badanie in vitro wykazało również powstawanie delta-9-THC wraz z innymi produktami kannabinoidowymi w sztucznym soku żołądkowym bez pepsyny. Przelicznik CBD na THC wyniósł tylko 2,9%. [31]

Wartość predykcjna tych badań in vitro u ludzi przyjmujących kannabidiol doustnie została zakwestionowana, ponieważ symulowany płyn żołądkowy nie do końca odwzorowuje stany fizjologiczne w żołądku. Ponadto nie wykazano spontanicznej konwersji CBD w delta-9-THC u ludzi leczonych CBD. Na przykład w sześciotygodniowym badaniu klinicznym u pacjentów z chorobą Huntingtona, którym podano CBD 700 mg/dobę, średnie stężenie CBD w osoczu wynosiło 5,9-11,2 ng/ml i nie wykryto delta-9-THC. [33]

U ludzi skutki THC charakteryzują się upośledzeniem sprawności psychoruchowej i poznawczej oraz szeregiem efektów fizycznych, w tym zwiększoną częstością akcji serca i suchością w ustach. Ogólnie rzecz biorąc, badania kliniczne wykazały, że nawet wysokie dawki doustnego CBD nie wywołują tych efektów, które są charakterystyczne dla THC i dla konopi bogatych w THC. [34] Na przykład w badaniu zdrowych ochotników, którym podano 200 mg doustnego CBD, CBD nie spowodowało żadnych upośledzeń sprawności ruchowej lub psychomotorycznej. [35] Szereg innych badań dotyczących wysokich dawek CBD zostało ostatnio podsumowanych przez Grotenhermen i in. [34]; stwierdzono, że wysokie dawki doustnego CBD konsekwentnie nie wykazują znaczących efektów lub wykazują skutki odwrotne do skutków THC.

Chociaż zasugerowano, że dalsze badania na dużą skalę na ludziach są potrzebne, aby zbadać konwersję pokarmową i potencjalne efekty uboczne podobne do THC po podaniu doustnym

CBD [36], jest bardzo mało prawdopodobne, aby wykazano, że doustny kannabidiol spowoduje stężenie THC wystarczające do wywołania jakichkolwiek znaczących efektów.

#### **4. Farmakologia ogólna**

##### ***A. Drogi podawania i dozowania***

Obecnie nie ma zatwierdzonych na rynku czystych produktów leczniczych CBD, chociaż dwa z nich są w trakcie opracowywania (zob. sekcja 11).

W próbach klinicznych i badaniach naukowych, CBD jest zazwyczaj podawane doustnie jako kapsułka lub rozpuszczone w roztworze oliwy (np. oliwa z oliwek lub olej sezamowy). Można go również podawać drogą podjęzykową lub donosową. W literaturze opisano szeroki zakres dawek doustnych, przy czym większość z nich wynosi od 100 do 800 mg/kg/dobę. [37]

##### ***B. Farmakokinetyka***

U ludzi oceniono doustną podaż preparatów na bazie oleju w kapsułkach z CBD. Prawdopodobnie z powodu słabej rozpuszczalności w wodzie, wchłanianie CBD z przewodu pokarmowego jest nierównomierne, a wynikający z tego profil farmakokinetyczny jest zmienny. Dostępność biologiczną z jamy ustnej oszacowano na 6% ze względu na istotny metabolizm pierwszego przejścia. [38] U zdrowych ochotników średnie stężenie CBD we krwi pełnej  $\pm$ SD w 1, 2 i 3 godzinach po podaniu 600 mg CBD doustnie wynosiło odpowiednio 0,36 (0,64) ng/mL, 1,62 (2,98) ng/mL i 3,4 (6,42) ng/mL. W przypadku aerolizowanego CBD stwierdzono, że w ciągu 5-10 minut można uzyskać szybkie, szczytowe stężenie w osoczu i większą biodostępność niż w przypadku podawania doustnego.

CBD jest szybko rozprowadzany do tkanek z dużą objętością dystrybucji  $\sim$ 32L/kg. Podobnie jak THC, CBD może preferencyjnie gromadzić się w tkankach tłuszczowych ze względu na wysoką lipofilowość. [37, 40]

CBD jest intensywnie metabolizowane w wątrobie. Pierwotną drogą jest hydroksylacja do 7-OH-CBD, która jest następnie dalej metabolizowana, co prowadzi do powstania szeregu metabolitów, które są wydalane z kałem i moczem. [38] Badanie przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątroby (HLM) wykazało, że CBD było metabolizowane przez połączone HLM do ośmiu monohydroksylowanych metabolitów (6 $\alpha$ -OH-, 6 $\beta$ -OH-, 7-OH-, 1''-OH-, 2''-OH-, 3''-OH-, 4''-OH- i 5''-OH-CBDs). Wśród tych metabolitów głównymi były 6 $\alpha$ -OH-, 6 $\beta$ -OH-, 7-OH- i 4''-OH-CBD. Siedem rekombinowanych ludzkich enzymów CYP zostało zidentyfikowanych jako zdolne do metabolizowania CBD: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 i CYP3A5. Dwie główne zaangażowane izoformy to CYP3A4 i CYP2C19. [41]

W wielu badaniach wykazano, że CBD hamuje izozymy CYP in vitro, ale nie jest jasne, czy występuje to w stężeniach osiągniętych przy dawkach stosowanych klinicznie.

### *C. Farmakodynamika*

Istnieją dwa główne receptory kannabinoidowe (CB<sub>1</sub>), CB<sub>1</sub>, które znajdują się głównie w centralnym układzie nerwowym z pewną ekspresją w tkankach obwodowych oraz receptory CB<sub>2</sub>, które można znaleźć na obrzeżach komórek z funkcją immunologiczną oraz w przewodzie pokarmowym i przy niskich gęstościach w centralnym układzie nerwowym.

Wydaje się, że CBD nie działa bezpośrednio na receptory CB<sub>1</sub>, a szereg badań wskazuje, że nie ma mierzalnej reakcji w wiązających testach. W badaniach nad potencjalnymi efektami agonistycznymi w receptorach CB<sub>1</sub>, większość z nich nie wykazuje żadnego efektu, z jednym doniesieniem o słabym agoniście i jednym o słabym efekcie antagonistycznym, każdy w wysokich stężeniach (> 10uM). CBD wykazuje również niskie powinowactwo w receptorach CB<sub>2</sub>. [42]

Na podstawie wielu środków stosowanych u ludzi i zwierząt wykazano, że CBD wykazuje zupełnie inne skutki niż THC. U myszy CBD nie wytworzyła cech behawioralnych (np. tłumienie aktywności lokomotorycznej, hipotermia, antynocycjepcja) związanych z aktywacją CB<sub>1</sub>, podczas gdy THC wytwarzało wszystkie skutki występujące w momencie aktywacji CB<sub>1</sub>. [43, 44] Badania obrazowania neurologicznego u ludzi i zwierząt wykazały, że CBD ma skutki, które są generalnie odwrotne do skutków THC.[45] W przeciwieństwie do THC, CBD nie ma wpływu na częstość akcji serca lub ciśnienie krwi w normalnych warunkach, ale w zwierzęcych modelach stresu zmniejsza częstość akcji serca i ciśnienie krwi.[46] Inne różnice pomiędzy THC i CBD zostały omówione poniżej.

Niektóre badania wykazały, że CBD może zmniejszać lub antagonizować niektóre skutki THC. Mechanizm jest niejasny, a niektórzy sugerują, że może to być słaby antagonist CB<sub>1</sub>. Najnowsze dowody sugerują, że może to być negatywny modulator alosteryczny receptora CB<sub>1</sub>, działając tym samym jako niekonkurencyjny antagonist działań THC i innych agonistów CB<sub>1</sub>. [42, 47].

CBD może również oddziaływać z układem endokannabinoidowym poprzez mechanizmy pośrednie, takie jak wzmocnione działanie endogennego ligandu kannabinoidowego i anandamidu. Wynika to z blokady wychwytu zwrotnego anandamidu i zahamowania jego enzymatycznej degradacji. [5, 9, 41]

Wykazano, że CBD moduluje kilka nie-endokannabinoidowych systemów sygnalizacyjnych. Nie jest jasne, które z tych mechanizmów, jeśli w ogóle, są odpowiedzialne za jakiegokolwiek potencjalne skutki kliniczne lub inne skutki CBD. Niektóre z tych mechanizmów obejmują [48]:

- Zahamowanie wchłaniania adenozyiny, co może prowadzić do pośredniej aktywności agonistycznej w receptorach adenozyiny.
- Zwiększoną aktywność receptora 5-HT<sub>1a</sub>.
- Zwiększoną aktywność w podtypach receptorów glicynowych

- Blokowanie sierocego receptora sprzężonego z białkiem GPR55

## 5. Toksykologia

Potencjalne skutki toksyczne CBD zostały szczegółowo przeanalizowane [49] wraz z najnowszą aktualizacją literatury. Ogólnie rzecz biorąc, CBD ma stosunkowo niską toksyczność, chociaż nie wszystkie potencjalne skutki zostały zbadane. Poniżej przedstawiono niektóre z dotychczasowych istotnych ustaleń z badań *in vitro* i badań na zwierzętach:

- CBD wpływa na wzrost nowotworowych linii komórkowych, ale nie ma wpływu na większość komórek nienowotworowych. Jednakże u limfocytów zaobserwowano efekt proapoptotyczny.
- Nie wpływa na rozwój embrionalny (ograniczone badania).
- Dowody dotyczące potencjalnych zmian hormonalnych są zróżnicowane, przy czym niektóre dowody dotyczące możliwych skutków i inne badania sugerujące brak skutków, w zależności od zastosowanej metody i konkretnego hormonu.
- Nie wpływa na szeroki zakres parametrów fizjologicznych i biochemicznych ani na zachowanie zwierząt, chyba że podawane są bardzo wysokie dawki (np. przekraczające 150 mg/kg *iv* jako dawka silna lub przekraczające 30 mg/kg doustnie przez 90 dni u mały).
- Wpływ na układ odpornościowy jest niejasny; istnieją dowody na tłumienie odporności przy wyższych stężeniach, ale stymulacja immunologiczna może wystąpić przy niższych stężeniach.
- Istnieje możliwość skojarzenia CBD z interakcjami leku poprzez zahamowanie niektórych enzymów cytochromu P450, ale nie jest jeszcze jasne, czy skutki te występują w stężeniach fizjologicznych.

## 6. Niekorzystne reakcje u ludzi

Jak zauważono powyżej, CBD nie wywołuje skutków, które są zwykle widoczne w przypadku kannabinoidów, takich jak THC. W wielu kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych CBD dotyczących potencjalnych skutków terapeutycznych, CBD jest generalnie dobrze tolerowany, o dobrym profilu bezpieczeństwa. [37, 50] Badania kliniczne z wykorzystaniem CBD w leczeniu padaczki zostaną omówione w części 9: Zastosowania terapeutyczne.

## 7. Potencjał uzależnień

### A. Badania na zwierzętach

Myszom płci męskiej wstrzykiwano i.p. raz dziennie przez 14 dni z użyciem CBD (0,1, 1 lub 3 mg/kg) lub delta-9-THC (1, 3 lub 10 mg/kg). Zaobserwowano tolerancję na działanie THC, jednak nie stwierdzono tolerancji na CBD w żadnej z dawek. Nie zidentyfikowano badań potencjału zależności fizycznej CBD u zwierząt.

### ***B. Badania na ludziach***

Kontrolowane badania na ludziach dotyczące potencjalnych fizycznych skutków uzależnienia (np. wycofanie i tolerancja) od kannabidiolu nie zostały odnotowane.

## **8. Potencjał nadużyć**

### ***A. Badania na zwierzętach***

U samców szczurów Sprague-Dawley podanie małej dawki (5 mg/kg) CBD nie zmieniło częstotliwości progowej wymaganej do samostymulacji wewnątrzczaszkowej (ICSS). Jednak duża dawka (10 mg/kg i 20 mg/kg) CBD spowodowała podwyższenie progu sugerujące zmniejszenie aktywności nagrody. Efekt ten jest odwrotny niż w przypadku nadużywania narkotyków, takich jak kokaina, metamfetamina i opioidy, które obniżają próg. [52]

Zwiększone uwalnianie dopaminy w komórkach mezolimbicznego odcinka brzuszego – szlaku jądra półleżącego jest powszechnym efektem charakterystycznym dla nadużywania prawie wszystkich leków. Podczas gdy wykazano, że THC zwiększa szybkość wypalania tych komórek, kannabidiol nie wykazuje żadnego wpływu. [53]

Wydaje się, że samo CBD ma niewielki wpływ na warunkową preferencję miejsca (CPP). Na przykład szczury Long-Evans leczone 10 mg/kg CBD nie wykazywały ani CPP, ani CPA. Jednakże szczury leczone coraz większymi dawkami CBD i THC (1, 3 i 10 mg/kg) wykazywały tendencję w kierunku CPP nie zaobserwowaną u szczurów otrzymujących wyłącznie THC. Autorzy przypisują to raczej interakcji farmakokinetycznej prowadzącej do wyższych stężeń THC niż do zmiany działania receptora.

Wydaje się, że CBD nie wykazuje dyskryminujących efektów stymulacyjnych, podobnych do THC. Na przykład u szczurów przeszkolonych w zakresie odróżniania THC od pojazdu, CBD nie zastąpiło THC w żadnej badanej dawce. [54] CBD nie udało się również zastąpić THC u gołębi przeszkolonych w celu odróżnienia THC od pojazdu. [56]

### ***B. Badania na ludziach***

Chociaż liczba badań jest ograniczona, dowody z dobrze kontrolowanych badań eksperymentalnych na ludziach wskazują, że CBD nie wiąże się z potencjałem nadużycia.

Jednorazowe podawanie kannabidiolu zostało ocenione u zdrowych ochotników przy użyciu różnych testów potencjału nadużycia, jak również efektów fizjologicznych w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo. [39] Dawka doustnie podana w wysokości 600 mg CBD nie różniła się od placebo w skali Centrum Badań nad Uzależnieniem, 16 pozycji Wizualnej Skali Analogowej Nastrojów, subiektywnego

poziomu zatrucia lub objawów psychotycznych. Natomiast podawanie THC (10 mg doustnie) wiązało się z subiektywnym zatruciem i euforią oraz zmianami w skali ARCI odzwierciedlającymi sedację i aktywność halucynogenną. THC również zwiększyło objawy psychotyczne i niepokój. Podczas gdy THC zwiększała częstość akcji serca, CBD nie miało żadnych efektów fizjologicznych.

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, wewnątrzprzedmiotowe badanie laboratoryjne w celu oceny wpływu wstępnego leczenia CBD (0, 200, 400, 800 mg, p.o.) na wpływ nieaktywnego (0,01% THC) i aktywnego (5,30-5,80% THC) palenia konopi indyjskich. Zdrowi palacze konopi indyjskich (n=31) ukończyli osiem sesji ambulatoryjnych z CBD podawanym 90 min przed podaniem konopi indyjskich. W warunkach placebo CBD, aktywne konopie indyjskie były samodzielnie przyjmowane przez znacznie większą liczbę uczestników i doprowadziły do znacznego, zależnego od czasu wzrostu subiektywnych wskaźników i częstości akcji serca w porównaniu z nieaktywnymi konopiami indyjskimi. Sama CBD nie wywołała istotnych skutków psychoaktywnych, sercowo-naczyniowych ani innych. W samodzielnym przyjmowaniu konopi indyjskich, efekty subiektywne i wskaźniki dotyczące konopi indyjskich nie różniły się w zależności od dawki CBD w stosunku do kapsulek z placebo. Wyniki te sugerują, że doustna CBD nie zmniejsza wzmacniających, fizjologicznych lub pozytywnych subiektywnych skutków palenia konopi indyjskich. [57]

Autorzy badania przeprowadzili następnie drugą analizę tych danych w celu zbadania profilu odpowiedzialności za nadużycia związane z doustnym przyjmowaniem kannabidiolu w porównaniu z doustnym placebo i aktywnym paleniem konopi. Wyniki tej analizy wykazały, że CBD jest podobna do placebo we wszystkich pomiarach (w tym w wizualnych skalach analogowych, wydajności psychoruchowej, takiej jak zastępowanie symbolu cyfrowego, częstość akcji serca i ciśnienie krwi) w porównaniu z aktywnymi konopiami indyjskimi, co powoduje subiektywne skutki związane z nadużyciami, jak również szereg innych skutków. [58]

## **9. Zastosowania terapeutyczne i zakres zastosowania terapeutycznego oraz epidemiologia zastosowania medycznego**

### Epilepsja

Kliniczne zastosowanie CBD jest najbardziej zaawansowane w leczeniu padaczki. W badaniach klinicznych wykazano, że CBD jest skutecznym sposobem leczenia przynajmniej niektórych form padaczki, przy użyciu jednego czystego produktu CBD (Epidiolex®), który jest obecnie badany w fazie III.

Wykorzystanie CBD w tym celu opiera się na szeregu badań na zwierzętach pochodzących z lat siedemdziesiątych. Badania te wykazały działanie przeciwdepresyjne kannabidiolu w wielu modelach zwierzęcych. Na podstawie tych badań, kannabidiol został przetestowany u pacjentów z padaczką.



W bardzo wczesnym, przeprowadzonym na niewielką skalę, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolnym placebo, pacjenci otrzymywali albo 200 mg CBD dziennie (4 pacjentów) albo placebo (5 pacjentów) przez okres 3 miesięcy, oprócz standardowych leków. W grupie CBD u dwóch chorych nie stwierdzono napadów przez cały okres 3 miesięcy, u jednego nastąpiła częściowa poprawa, a u czwartego nie nastąpiła poprawa. Nie zaobserwowano żadnej poprawy w grupie placebo i nie zgłoszono żadnych skutków toksycznych dla żadnej z tych grup. Badanie to ma szereg ograniczeń, w tym małą wielkość próby, niejasny projekt w zakresie ślepej próby oraz brak definicji częściowej poprawy. [60]

W innym badaniu, 15 pacjentów z „wtórnie uogólnioną padaczką z ogniskiem skroniowym” zostało losowo podzielonych na dwie grupy. W procedurze podwójnie ślepej próby, każdy pacjent otrzymywał 200-300 mg CBD lub placebo dziennie przez okres do czterech i pół miesiąca w połączeniu z istniejącymi przepisany mu lekami przeciwpadaczkowymi (które nie były już skuteczne w kontroli objawów). CBD było tolerowane u wszystkich pacjentów, bez objawów toksyczności i poważnych skutków ubocznych. Spośród ośmiu uczestników w grupie leczniczej CBD, czterech z nich zgłosiło prawie całkowity brak napadów podczas całego badania, podczas gdy trzech innych wykazało częściową poprawę kliniczną. CBD było nieskuteczne u jednego pacjenta. Dla porównania, stan kliniczny siedmiu pacjentów otrzymujących placebo nie uległ zmianie, a u jednego z nich nastąpiła poprawa. [61]

Pojawiły się również pewne negatywne doniesienia dotyczące skuteczności CBD. W badaniu opisanym w 1986 r., dawka CBD wynosząca 200-300 mg/dobę przez miesiąc nie spowodowała istotnych różnic między grupą leczoną a grupą placebo. Podobnie, 6-miesięczne podwójnie ślepe badanie z podaniem CBD 100 mg 3 razy dziennie nie spowodowało żadnych zmian w częstości napadów ani poprawy rozpoznawania lub zachowania. [63]

Przedstawiono wyniki dwóch prób badających działanie CBD u pacjentów z ciężką, nieustępliwą, dziecięcą, oporną na leczenie padaczką. Pierwszym z nich było badanie otwarte 214 pacjentów (w wieku 1-30 lat), którzy otrzymywali stabilne dawki leków przeciwpadaczkowych przed rozpoczęciem badania. Pacjentom podawano doustnie kannabidiol, początkowo w dawce 2-5 mg/kg na dobę, a następnie miareczkowano do momentu nietolerancji lub do maksymalnej dawki 25 mg/kg lub 50 mg/kg na dobę, w zależności od miejsca badania. Podstawową miarą była procentowa zmiana częstotliwości napadów. W grupie CBD mediana miesięcznej częstotliwości napadów zmniejszyła się z 30·0 przy linii podstawowej do 15·8 w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia. Badanie miało również na celu ocenę bezpieczeństwa, ale brak grupy kontrolnej oznacza, że wyników nie można wykorzystać do oceny prawdopodobieństwa wywołania przez CBD określonych skutków. Niepożądane zdarzenia zgłaszane u ponad 10% pacjentów to senność, zmniejszony apetyt, biegunka, zmęczenie i drgawki. Pięciu (3%) pacjentów zaprzestało leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 48 (30%) pacjentów, z czego u 20 (12%) wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane

prawdopodobnie ze stosowaniem kannabidiolu, z których najczęstszym był stan padaczkowy (n=9 [6%]). [64]

Ta sama grupa badawcza niedawno przedstawiła wyniki kontrolowanego badania nad leczeniem zespołu Draveta, złożonego zespołu padaczki wieku dziecięcego, który jest związany z napadami oporności na leki i wysoką śmiertelnością. W podwójnie ślepej, kontrolowanej próbie placebo 120 dzieci i młodych dorosłych z zespołem Draveta zostało losowo przydzielonych do otrzymania doustnego roztworu kannabidiolu (20 mg na kilogram na dzień) lub placebo, oprócz standardowego leczenia przeciwpadaczkowego (mediana 3,0 leków). Autorzy stwierdzają, że kannabidiol zmniejszał medianę drgawek miesięcznie z 12,4 do 5,9, w porównaniu ze spadkiem z 14,9 do 14,1 w przypadku placebo. Niewielki odsetek (5%) pacjentów z grupy CBD został uznany za grupę bez napadów w porównaniu do zera w grupie placebo. Do działań niepożądanych, które zdarzały się częściej w grupie otrzymującej kannabidiol niż w grupie otrzymującej placebo należały biegunka (31% vs 10%), utrata apetytu (28% vs 5%) oraz senność (36% vs 10%). Inne niepożądane efekty to wymioty, zmęczenie, gorączka i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Działania niepożądane doprowadziły do wycofania ośmiu pacjentów z grupy pacjentów z kannabidiol w porównaniu z jednym z grupy placebo. [65]

Zasugerowano również, że niektóre z obserwowanych w badaniach klinicznych działań niepożądanych kannabidiolu mogą dotyczyć interakcji z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Na przykład w najnowszym badaniu oceniono trzynaście osób z oporną padaczką jednocześnie przyjmując klobazam i CBD. Dziewięć z 13 badanych miało >50% spadek liczby napadów, co odpowiada 70% odsetkowi respondentów. Efekty uboczne odnotowano u 10 (77%) z 13 badanych, ale złagodzone je poprzez zmniejszenie dawki klobazamu. Wszyscy uczestnicy dobrze tolerowali CBD. [66]

Zasugerowano, że kannabidiol (jako Epidiolex) zostanie prawdopodobnie przedłożony do zatwierdzenia regulacyjnego przez GW Pharmaceuticals do leczenia padaczki w 2017 r., w następstwie pozytywnych wyników zgłoszonych w leczeniu zespołu Draveta.

### Inne wskazania

Istnieją również dowody na to, że CBD może być użytecznym sposobem leczenia wielu innych schorzeń. Jednak badania te są znacznie mniej zaawansowane niż w przypadku leczenia padaczki. W przypadku większości wskazań istnieją jedynie dowody o charakterze przedklinicznym, podczas gdy w przypadku niektórych istnieje połączenie dowodów o charakterze przedklinicznym i ograniczonym. Zakres schorzeń, dla których oceniano CBD, jest zróżnicowany, zgodny z jego właściwościami neuroprotekcijnymi, przeciwpadaczkowymi, hipoksyjno-chemicznymi, anksjolitycznymi, przeciwpsychotycznymi, przeciwbólowymi, przeciwzapalnymi, przeciwastmatycznymi i przeciwnowotworowymi. [37, 50, 67] Dowody na różne zastosowania CBD zostały ostatnio poddane przeglądowi przez Pisanti i in. (2017), zob. tabela 1.

Innym możliwym zastosowaniem terapeutycznym, które zostało zbadane, jest zastosowanie CBD w leczeniu uzależnienia od narkotyków. W niedawnym przeglądzie systematycznym stwierdzono, że istnieje ograniczona liczba badań przedklinicznych, które sugerują, że CBD może mieć właściwości lecznicze w odniesieniu do uzależnienia od opioidów, kokainy i substancji psychostymulujących, a niektóre wstępne dane sugerują, że może to być korzystne w przypadku uzależnienia od konopi indyjskich i tytoniu u ludzi. Jednakże, aby ocenić CBD jako potencjalne leczenie, konieczne jest przeprowadzenie znacznie większej liczby badań. [68]

**Tabela 1. Przegląd chorób, w przypadku których CBD może przynosić korzyści terapeutyczne zaczerpnięte z Pisanti i in (2017) [69].**

<b>Choroba</b>	<b>Skutki</b>
<b>Choroba Alzheimera</b>	Przeciwzapalne, przeciwutleniające, antyapoptotyczne modele in vitro i in vivo reakcji neuroinflammatorycznych i neurodegeneracyjnych wywołanych przez A $\beta$ .
<b>Choroba Parkinsona</b>	Tłumienie zaburzeń dopaminergicznych in vivo; neuroprotekcja; poprawa oceny psychiatrycznej i zmniejszenie pobudzenia, koszmarów i agresywnych zachowań u pacjentów.
<b>Stwardnienie rozsiane</b>	Poprawa objawów EAE u myszy, właściwości przeciwzapalnych i immunomodulacyjnych.
<b>Płasawica Huntingtona</b>	Neuroprotektoryjny i antyoksydacyjny w modelach transgenicznych myszy; brak istotnych klinicznie różnic u pacjentów.
<b>Uraz niedotlenieniowo-niedokrwienny</b>	Krótkotrwałe działanie neuroprotektoryjne; hamowanie pobudzającej toksyczności, stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego in vitro oraz w modelach gryzoni.
<b>Ból</b>	Efekt przeciwbólowy u pacjentów z bólem neuropatycznym odpornym na inne zabiegi.
<b>Psychoza</b>	Tłumienie zmian behawioralnych i glejowych w zwierzęcych modelach schizofrenii; właściwości przeciwpowietotyczne w przypadku objawów wywołanych przez ketaminę.
<b>Lęk</b>	Zmniejszenie napięcia mięśni, niepokoju, zmęczenia, problemów z koncentracją, poprawa interakcji społecznych w modelach niepokoju i stresu u gryzoni; zmniejszenie niepokoju społecznego u pacjentów.
<b>Depresja</b>	Działanie antydepresyjne w genetycznym modelu depresji u gryzoni.

<b>Nowotwór</b>	Działania antyroliferacyjne i przeciwnowotworowe w szerokim zakresie typów nowotworów; indukcja śmierci komórek nowotworowych w wyniku autofagii; skutki chemoprewencyjne.
<b>Nudności</b>	Tłumienie nudności i warunkowego rozszczelnienia u szczurów.
<b>Choroby zapalne</b>	Właściwości przeciwzapalne w kilku modelach in vitro i in vivo; hamowanie cytokin i szlaków zapalnych.
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>	Zahamowanie TNF-a w modelu zwierzęcym.
<b>Zakażenie</b>	Działanie przeciwko gronkowcowi złocistemu odpornemu na metycylinę <i>Staphylococcus aureus</i> .
<b>Nieswoiste zapalenia jelit i choroba Leśniowskiego-Crohna</b>	Zahamowanie rekrutacji makrofagów i wydzielania TNF-a in vivo i in vivo; obniżenie wskaźnika aktywności choroby u pacjentów z chorobą Crohna.
<b>Choroby układu krążenia</b>	Zmniejszony rozmiar zawału dzięki właściwościom przeciwutleniającym i przeciwzapalnym in vitro i in vivo.
<b>Powikłania cukrzycowe</b>	Oslabienie włóknienia i dysfunkcja mięśnia sercowego.

## 10. Wykaz we wzorze wykazu leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

Kannabidiol nie jest uwzględniony na liście leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia (20. lista) ani na liście podstawowych leków dla dzieci Światowej Organizacji Zdrowia (6. lista). [70].

## 11. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jako produkt leczniczy)

CBD jest obecny w nabiximols (Sativex®), który jest wprowadzany do obrotu przez GW Pharmaceuticals w wielu krajach. [71] Ponieważ nabixymole zawierają również taką samą ilość THC, zostaną one objęte oddzielnym przeglądem ECDD.

Obecnie nie istnieją żadne autoryzowane produkty CBD. Jednak kilka z nich jest w fazie opracowywania, w tym Epidiolex® i Arvisol®.

Epidiolex® jest płynną formułą czystego CBD pochodzenia roślinnego. Jest produkowany przez GW Pharmaceuticals i wykazał pozytywne wyniki w badaniach fazy 3 dla zespołów

Draveta i Lennox-Gastaut, które są zaburzeniami napadów opornymi na leczenie. Opublikowane wyniki związane z tym zastosowaniem terapeutycznym omówiono w rozdziale 9: Zastosowania terapeutyczne. [72], [73]

Arvisol® jest doustną tabletką zawierającą czyste CBD. Został on opracowany przez Echo Pharmaceuticals w Holandii i ma zostać zarejestrowany w leczeniu chorób takich jak schizofrenia i padaczka. Arvisol® jest nadal w fazie I badań klinicznych i nie jest jeszcze dostępny jako produkt leczniczy. [74]

W 2015 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przyznała GW Pharmaceuticals oznaczenie Fast Track dla CBD podawanej dożylnie w leczeniu noworodkowej encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej (NHIE). [75] Komisja Europejska przyznała również oznaczenie sieroce (EU/3/15/1520) dla kannabidiolu, który ma być stosowany w leczeniu okołoporodowej asfiksji. NHIE i Asfiksja okołoporodowa to formy ostrego lub podostrego urazu mózgu spowodowanego uduszeniem spowodowanym podczas procesu porodowego i wynikającym z pozbawienia tlenu podczas porodu (niedotlenienie). Obecnie nie ma innych dostępnych metod leczenia tych schorzeń, ale istnieją dowody na skuteczność stosowania kannabidiolu w modelach zwierzęcych. [77]

## **12. Zastosowanie przemysłowe**

Czyste CBD nie ma legalnych zastosowań przemysłowych.

## **13. Zastosowania inne niż medyczne, nadużycia i uzależnienie**

Obecnie nie ma żadnych doniesień o nadużyciach lub zależnościach związanych z korzystaniem z czystej CBD. Nie ma również opublikowanych statystyk dotyczących nielecniczego wykorzystania czystych CBD.

Występuje nielegalne stosowanie produktów opartych na CBD w medycynie. Są one produkowane z roślin o wysokiej zawartości CBD i rozprowadzane w różnych formach, w tym olejów i kapsułek. Produkty te są sprzedawane online jako niezatwierdzone metody leczenia różnych zaburzeń, w tym padaczki, nowotworów, AIDS/HIV, lęku, zapalenia stawów, bólu i pourazowego zaburzenia stresu (PTSD). Ponadto CBD jest stosowany w produktach do pielęgnacji skóry i urody, takich jak szampony i kremy do pielęgnacji skóry. [78, 79] Zobacz również załącznik 1: Raport w sprawie kwestionariusza Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącego przeglądu substancji psychoaktywnych.

## **14. Charakter i skala problemów dotyczących zdrowia publicznego związanych z niewłaściwym użyciem, nadużyciem i uzależnieniem**

Obecnie z użyciem czystej CBD nie wiążą się żadne problemy związane ze zdrowiem publicznym (np. prowadzenie pojazdu pod wpływem narkotyków, dodatkowych schorzeń).

Zob. również załącznik 1: Raport w sprawie kwestionariusza Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącego przeglądu substancji psychoaktywnych.

### **15. Licencjonowana produkcja, konsumpcja i handel międzynarodowy**

Licencjonowana produkcja CBD do celów medycznych została opisana w sekcji 11. Zob. również załącznik 1: Raport w sprawie kwestionariusza Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącego przeglądu substancji psychoaktywnych.

### **16. Nielegalna produkcja i obrót oraz powiązane informacje**

Obecnie nie są dostępne żadne opublikowane statystyki (np. dane krajowe dotyczące konfiskat nielegalnych środków CBD). Zob. załącznik 1: Raport w sprawie kwestionariusza Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącego przeglądu substancji psychoaktywnych.

### **17. Obecne kontrole międzynarodowe i ich wpływ**

Kannabidiol nie figuruje na listach Konwencji Narodów Zjednoczonych o zwalczaniu narkotyków z 1961, 1971 lub 1988 r. [80]

Jednakże konopiebidiol jest produkowany do celów farmaceutycznych jako ekstrakt z konopi indyjskich przez GW Pharmaceuticals. Kannabidiol produkowany jako ekstrakt z konopi indyjskich jest obecnie ujęty w wykazie I Konwencji z 1961 r.

### **18. Obecne i przeszłe kontrole krajowe**

Wielka Brytania: W 2016 r. Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) wydała oświadczenie, że produkty zawierające CBD stosowane do celów medycznych są uznawane za lek podlegający standardowym wymogom licencyjnym. [81]

Stany Zjednoczone: CBD jest jednym z wielu kannabinoidów obecnych w konopiach i jako taki znajduje się w wykazie I ustawy o substancjach kontrolowanych. Jednak w grudniu 2015 r. FDA złagodziła wymogi prawne umożliwiające naukowcom przeprowadzanie badań CBD. Agencja ds. Egzekwowania Prawa Antynarkotykowego (DEA) stwierdziła, że zmiany te mają na celu usprawnienie procesu badawczego dotyczącego ewentualnej wartości leczniczej CBD oraz wsparcie trwających badań naukowych. [82]

Kanada: CBD został wyszczególniony w dokumencie „Konopie, ich preparaty i pochodne” jako substancja kontrolowana wymieniona w wykazie II ustawy o kontrolowanych substancjach i narkotykach. Jednakże w 2016 r. weszły w życie kanadyjskie przepisy dotyczące dostępu do konopi indyjskich dla celów medycznych. Przepisy te poprawiają dostęp do konopi indyjskich wykorzystywanych do celów leczniczych, w tym CBD. [83]

Australia: W 2015 r. CBD w preparatach do użytku terapeutycznego zawierających 2 procent lub mniej innych kannabinoidów znajdujących się w konopiach indyjskich umieszczono w wykazie 4 jako „Środek zaradczy w odniesieniu do zwierząt wydawany wyłącznie na receptę

lekarską lub na receptę”. Wcześniej został on ujęty w załączniku 9 jako substancja zakazana. [84]

Nowa Zelandia: CBD jest lekiem kontrolowanym, jednak wiele ograniczeń nałożonych obecnie przez przepisy zostanie zniesionych do końca 2017 roku. Zmiany oznaczają, że produkty CBD, w których poziom innych naturalnie występujących kannabinoidów wynosi mniej niż 2%, będą łatwiej dostępne do użytku medycznego. [85]

Szwajcaria: CBD nie podlega ustawie o środkach odurzających, ponieważ nie wywołuje skutków psychoaktywnych. Nadal podlega on standardowemu ustawodawstwu szwajcarskiemu. [86]

Zob. również załącznik 1: Raport w sprawie kwestionariusza Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącego przeglądu substancji psychoaktywnych.

#### **19. Inne sprawy medyczne i naukowe, które są istotne dla zaleceń w sprawie wykazu substancji**

Brak

## **Piśmiennictwo**

1. NCBI. Złożona Baza Danych PubChem; CID=26346 [1 sierpień 2017 r.]; dostępne na stronie: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26346>
2. Cayman Chemical. Kannabidiol (wykaz I DEA regulowanych związków chemicznych). Karta charakterystyki bezpieczeństwa 2015; dostępna na stronie internetowej: <https://www.caymanchem.com/msdss/90080m.pdf>
3. Komitet ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia ds. Uzależnienia od Środków Odurzających: raport nr 38. Genewa: Światowa Organizacja Zdrowia; 2017 (seria raportów technicznych Światowej Organizacji Zdrowia; nr 1005). Licencja: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Shah, V.J., Synteza stereoizomerów i odpowiedników kannabidiolu jako potencjalnych środków przeciwdrgawkowych. Uniwersytet w Arizonie.
5. Molekularne cele dla kannabidiolu i jego syntetycznych odpowiedników: wpływ na receptory wanilloidowe VR1 oraz na absorpcję komórek i enzymatyczną hydrolizę anandamidu. *British Journal of Pharmacology*, 2001. 134(4): s. 845-852.
6. Leite, J. i in., Przeciwdrgawkowe działanie homologów (-) i (+) izomerów kannabidiolu i ich homologów dimetylheptylowych. t. 24. 1982. 141-6.
7. Petrzilka, T., W. Haefliger i C. Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta*, 1969. 52(4): s. 1102-1134.
8. Baek, S.-H., M. Srebnik i R. Mechoulam, Eteran triflorku boru na aluminie – zmodyfikowany odczynnik Lewisa. Ulepszona synteza kannabidiolu. t. 26. 1985. 1083-1086.
9. Mechoulam, R. i L. Hanus, Kannabidiol: przegląd niektórych aspektów chemicznych i farmakologicznych. Część I: Aspekty chemiczne. *Chem Phys Lipids*, 2002. 121(12): s. 35-43.
10. Marks, M.D. i in., Identyfikacja genów kandydujących wpływających na biosyntezę A(9)-tetrahydrokanabinolu w *Cannabis sativa*. *Journal of Experimental Botany*, 2009. 60(13): s. 3715-3726.
11. Taura, F. i in., Syntaza kwasów kannabidiolicznych, enzym określający chemotyp w błonniku typu *Cannabis sativa*. *Listy FEBS*, 2007. 581(16): s. 2929-2934.
12. Russo, E.B., Kannabidiol Roszczenia i błędne wyobrażenia na temat Kannabidiolu. *Trendy w naukach farmakologicznych*, 2017. 38(3): s. 198-201.
13. Sikora, V. i in., Wpływ warunków agroklimatycznych na zawartość głównych kannabinoidów w konopiach przemysłowych (*Cannabis sativa* L.). T. 43. 2011.
14. Dostępne na stronie: [https://www.tocris.com/products/minus-cannabidiol\\_1570#product-details](https://www.tocris.com/products/minus-cannabidiol_1570#product-details)
15. Aman, T., A. Rashid i I. Khokhar, Spektrofotometryczne oznaczanie stężenia kannabidiolu. *Listy analityczne*, 1993. 26(10): s. 2113-2125.
16. Schwoppe, D.M., K.B. Scheidweiler i M.A. Huestis, Bezpośrednie oznaczanie ilościowe kannabinoidów i glukuronidów kannabinoidowych w krwi metodą chromatografii cieczowo-tandemowej spektrometrii masowej. *Chemia analityczna i bioanalityczna*, 2011. 401(4): s. 1273.



17. Sorensen, L.K. i J.B. Hasselstrom, Wrażliwe oznaczanie kannabinoidów w krwi metodą LC-MS-MS po szybkim usunięciu fosfolipidów przez filtrację. *J Anal Toxicol*, 2017. 41(5): s. 382-391.
18. Salomone, A. i in., Równoczesna analiza kilku syntetycznych kannabinoidów, THC, CBD i CBN we włosach za pomocą ultrawysokowydajnej chromatografii cieczowej w tandemowej spektrometrii masowej. Zatwierdzenie metody i jej zastosowanie do rzeczywistych próbek. *J Mass Spectrom*, 2012. 47(5): s. 604-10.
19. Wei, B., L. Wang i B.C. Blount, Analiza kannabinoidów i ich metabolitów w ludzkim moczu. *Anal Chem*, 2015. 87(20): s. 10183-7.
20. Aizpurua-Olaizola, O. i in., Jednoczesne oznaczanie ilościowe głównych kannabinoidów i metabolitów w moczu i osoczu ludzkim za pomocą HPLC-MS/MS i hydrolizy enzymatyczno-alkalinowej. *Test na obecność narkotyków*, 2017. 9(4): s. 626-633.
21. Cirimele, V. i in., Testowanie ludzkich włosów na obecność konopi indyjskich. III. szybka procedura przesiewowa do jednoczesnej identyfikacji delta 9-tetrahydrokanabinolu, kanabinolu i kannabidiolu. *J Anal Toxicol*, 1996. 20(1): s. 13-6.
22. Kim, J.Y. i in., Jednoczesne oznaczanie kannabidiolu, kanabinolu i delta9-tetrahydrokanabinolu we włosach ludzkich za pomocą chromatografii gazowej i spektrometrii masowej. *Arch Pharm Res*, 2005. 28(9): s. 1086-91.
23. Moore, C., S. Rana i C. Coulter, Jednoczesna identyfikacja 2-karboxy-tetrahydrokanabinolu, tetrahydrokanabinolu, kanabinolu i kannabidiolu w płynie ustnym. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007. 852(1-2): s. 459-64.
24. Andrenyak, D.M. i in., Oznaczanie 9-tetrahydrokanabinolu (THC), 11-hydroksy-THC, 11-nor-9-carboxy-THC i kannabidiolu w osoczu ludzkim przy użyciu chromatografii gazowej – spektrometrii masowej w tandemie. *J Anal Toxicol*, 2017. 41(4): s. 277288.
25. Milman, G. i in., Kannabinoidy i metabolity w spodziewanym płynie ustnym W następstwie kontrolowanego wędzenia konopi indyjskich. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2012. 413(7-8): s. 765-770.
26. Karschner, E.L. i in., Zatwierdzenie dwuwymiarowej chromatografii gazowej metodą spektrometrii masowej dla jednoczesnego oznaczania ilościowego Kannabidiolu, A(9)-Tetrahydrokanabinolu (THC), 11-hydroksy-THC i 11-nor-9-Carboxy-THC w osoczu. *Chemia analityczna i bioanalityczna*, 2010 r. 397(2): s. 603-611.
27. Andrews, R. i S. Paterson, Zatwierdzona metoda analizy kannabinoidów we krwi pośmiertnej z wykorzystaniem ekstrakcji ciecz-ciecz i dwuwymiarowej chromatografii gazowej – spektrometrii masowej. *Forensic Sci Int*, 2012. 222(1-3): s. 111-7.
28. Gaoni, Y. i R. Mechoulam, Hashish-VII. Izomeryzacja kannabidiolu do tetrahydrokanabinoli. t. 22. 1966. 1481-1488.
29. Webster, G.R., L. Sarna i R. Mechoulam, Konwersja cbd na delta8-thc i delta9-thc. 2004, Google Patents.

30. Merrick, J. i in., Identyfikacja psychoaktywnych substancji degradujących kannabidiol w symulowanym płynie żołądkowym i fizjologicznym. *Badania nad konopiami indyjskimi i kanabinoidami*, 2016. 1(1): s. 102-112.
31. Watanabe, K. i in., Konwersja kannabidiolu w  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol i pokrewne kannabinoidy w sztucznym soku żołądkowym oraz ich farmakologiczne działanie u myszy. *Toksykologia sądowa*, 2007. 25(1): s. 16-21.
32. Nahler, G. i in., Konwersja doustnego kannabidiolu w tetrahydrokanabinol delta9 wydaje się nie występować u ludzi. *Badania nad konopiami indyjskimi i kanabinoidami*, 2017. 2(1): s. 81-86.
33. Consroe, P. i in., Kontrolowane badanie kliniczne kannabidiolu w chorobie Huntingtona. *Biochemia i zachowanie w farmakologii*, 1991. 40(3): s. 701-708.
34. Grotenhermen, F., E. Russo i A.W. Zuardi, Nawet wysokie dawki doustnego Kannabidolu nie powodują efektów podobnych do THC u ludzi: Komentarz na temat Merrick i in. *Badania nad konopiami indyjskimi i kanabinoidami* 2016;1(1):102-112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. *Badania nad konopiami indyjskimi i kanabinoidami*, 2017. 2(1): s. 1-4.
35. Consroe, P. i in., Interakcja kannabidiolu i alkoholu u ludzi. *Psychofarmakologia*, 1979. 66(1): s. 45-50.
36. Bonn-Miller, M.O., S.L. Banks i T. Sebree, Konwersja kannabidiolu po ustnej administracji: Autorzy odpowiadają na pytanie: Autorzy odpowiadają na pytanie Grotenhermen i in. DOI: 10.1089/can. 2016.0036. *Badania nad konopiami indyjskimi i kanabinoidami*, 2017. 2(1): s. 5-7.
37. Fasinu, P.S. i in., Obecny stan i perspektywy preparatów z grupy kannabidiolu jako nowych środków leczniczych. *Farmakoterapia*, 2016. 36(7): s. 781-96.
38. Hawksworth, G. i K. McArdle, Metabolizm i farmakokinetyka kannabinoidów. *Zastosowania medyczne konopi indyjskich i kannabinoidów*. Pharmaceutical Press, Londyn, 2004: s. 205-228.
39. Martin-Santos, R. i in., Poważne skutki podania pojedynczej, doustnej dawki d9-tetrahydrokanabinolu (THC) i kannabidiolu (CBD) u zdrowych ochotników. *Curr Pharm Des*, 2012. 18(32): s. 4966-79.
40. Ohlsson, A. i in., Kinetyka dawki pojedynczej kannabidiolu znakowanego deuterem u człowieka po paleniu tytoniu i podaniu dożylnym. *Spektrometria mas biologicznych*, 1986. 13(2): s. 77-83.
41. Jiang, R. i in., Identyfikacja enzymów cytochromu P450 odpowiedzialnych za metabolizm kannabidiolu przez ludzkie mikrosomy wątroby. *Life Sci*, 2011. 89(5-6): s. 165-70.
42. McPartland, J.M. i in., Czy kannabidiol i modulatory  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabino-nobiwaryny są modulatorami ujemnymi układu endokannabinoidowego? Systematyczny przegląd. *British Journal of Pharmacology*, 2015. 172(3): s. 737-753.

43. Pertwee, R., Zróznicowana farmakologia receptorów CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> trzech roślinnych kannabinoidów: Δ9-tetrahydrokanabinol, kanabidiol i Δ9-tetrahydrokanabinabinol. Brytyjskie czasopismo z dziedziny farmakologii, 2008. 153(2): s. 199-215.
44. Long, L.E. i in., Porównanie behawioralne ostrego i przewlekłego Δ9-tetrahydrokanabinolu i kannabidiolu u myszy C57BL/6JArc. Międzynarodowy Dziennik Neuropsychofarmakologii, 2010. 13(7): s. 861-876.
45. Batalla, A. i in., Neuroobrazowanie badań nad ostrymi skutkami THC i CBD u ludzi i zwierząt: Przegląd systematyczny. Aktualny projekt farmaceutyczny, 2014. 20(13): s. 2168-2185.
46. Sultan, S.R. i in., Przegląd systematyczny i metaanaliza działania hemodynamicznego kannabidiolu. Granice w farmakologii, 2017. 8.
47. Laprairie, R. i in., Kannabidiol jest ujemnym, alosterycznym modulatorem receptora kannabinoidalnego CB<sub>1</sub>. Brytyjskie czasopismo z dziedziny farmakologii, 2015. 172(20): s. 4790-4805.
48. Bih, C.I. i in., Cele molekularne kanabidiolu w zaburzeniach neurologicznych. Neuroterapietyka, 2015. 12(4): s. 699-730.
49. Machado Bergamaschi, M. i in., Bezpieczeństwo i skutki uboczne stosowania kannabidiolu, składnika Cannabis sativa. Aktualne bezpieczeństwo leków, 2011. 6(4): s. 237-249.
50. Iffland, K. i F. Grotenhermen, Aktualizacja dotycząca bezpieczeństwa i skutków ubocznych Kannabidiolu: Przegląd danych klinicznych i odpowiednich badań na zwierzętach. Badania nad konopiami indyjskimi i kanabinoidami, 2017. 2(1): s. 139-154.
51. Hayakawa, K. i in., Wielokrotne stosowanie kannabidiolu, ale nie Δ9-tetrahydrokanabinolu ma działanie neuroprotekcyjne bez rozwoju tolerancji. Neurofarmakologia, 2007. 52(4): s. 1079-1087.
52. Katsidoni, V., I. Anagnostou i G. Panagis, Kannabidiol hamuje wspomagające działanie morfiny: Zaangażowanie receptorów 5-HT<sub>1A</sub> w jądro grzbietowe. Biologia uzależnień, 2013. 18(2): s. 286-296.
53. French, E.D., K. Dillon i X. Wu, Kannabinoidy pobudzają neurony dopaminy w polu brzusznej nakrywki i istocie czarnej śródmózgowia. Neuroreport, 1997. 8(3): s. 649-652.
54. Vann, R.E. i in., Rozbieżne skutki działania kannabidiolu na bodziec dyskryminacyjny i wpływ Δ9-tetrahydrokanabinolu jako czynnika warunkującego. Uzależnienie od narkotyków i alkoholu, 2008 r. 94(1-3): s. 191-198.
55. Klein, C. i in., Cannabidiol potęguje działanie 9-tetrahydrokanabinolu (THC) i zmienia farmakokinetykę THC podczas ostrej i przewlekłej terapii u dorastających szczurów. Psychofarmakologia. Psychofarmakologia, 2011. 218(2): s. 443-457.
56. Jarbe, T.U.C., B.G. Henriksson i G.C. Ohlin, Δ9-THC jako znak rozpoznawczy dla gołębi: skutki A8-THC, CBD i CBN. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 1977. 228(1): s. 68-72.

57. Haney, M. i in., Kannabidiol doustny nie zmienia subiektywnych, wzmacniających lub sercowo-naczyniowych skutków palenia konopi indyjskich. *Neuropsychopharmacology: oficjalna publikacja American College of Neuropsychopharmacology*, 2016. 41(8): s. 1974-1982.
58. Babalonis, S. i in., Kannabidiol doustny nie wytwarza sygnału o odpowiedzialności za nadużycia u osób często palących marihuanę. *Uzależnienie od narkotyków i alkoholu*, 2017. 172: s. 9-13.
59. Do Val-da Silva, R.A. i in., Ochronne działanie kannabidiolu przed napadami i śmiercią neuronalną w modelu padaczki płatkowej skroniowej u szczura. *Granice w farmakologii*, 2017. 8.
60. Mechoulam, R. i E. Carlini, Informacje o lekach pochodzących z konopi indyjskich. *Naturwissenschaften*, 1978. 65(4): s. 174-179.
61. Cunha, J.M. i in., Przewlekłe podawanie kannabidiolu zdrowym ochotnikom i pacjentom z padaczką. *Farmakologia*, 1980. 21(3): s. 175-185.
62. Ames, F. i S. Cridland, Działanie przeciwdrgawkowe kannabidiolu. *Południowoafrykański dziennik medyczny = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1986. 69(1): s. 14-14.
63. Trumbly, B. Podwójnie ślepe badania kliniczne nad kannabidiol jako drugorzędny środek przeciwdrgawkowy. w prezentacji w *Marijuana'90 Int. Conf. on Cannabis and Cannabinoids*, Kolympari (Kreta). 1990.
64. Devinsky, O. i in., Kannabidiol u pacjentów z padaczką oporną na leczenie: badanie interwencyjne z oznaczeniem otwartym. *Neurologia Lanceta*, 2016. 15(3): s. 270-278.
65. Devinsky, O. i in., Trial Próba zastosowania kannabidiolu w przypadku ataków opornych na leki w zespole Draveta. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(21): s. 2011-2020.
66. Geffrey, A.L. i in., Interakcja pomiędzy klobazamem i kannabidiolem u dzieci z oporną padaczką. *Epilepsja*, 2015. 56(8): s. 1246-1251.
67. Devinsky, O. i in., Kannabidiol: Farmakologia i potencjalna rola terapeutyczna w padaczce i innych zaburzeniach neuropsychiatrycznych. *Epilepsja*, 2014. 55(6): s. 791-802.
68. Prud'homme, M., R. Cata i D. Jutras-Aswad, Kannabidiol jako interwencja na zachowania uzależniające: systematyczny przegląd dowodów. *Nadużywanie substancji: badania i leczenie*, 2015 r. 9: s. 33.
69. Pisanti, S. i in., Kannabidiol: Aktualny stan techniki i nowe wyzwania dla zastosowań terapeutycznych. *Pharmacol Ther*, 2017. 175: s. 133-150.
70. Światowa Organizacja Zdrowia. Listy Modelowe Leków Podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia. Marzec 2017 [21 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
71. GW Pharmaceuticals. Sativex. 2016 [10 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline/sativex>

72. GW Pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals ogłasza pozytywne wyniki fazy 3 badania kluczowego dla Epidiolex (kannabidiol). [14 marca 2016 r. 10 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epidiolex>
73. GW Pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals ogłasza drugą pozytywną fazę 3 próby kluczowej dla Epidiolex (kannabidiol) w leczeniu zespołu Lennox-Gastaut. [26 września 2016 r. 10 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex>
74. Echo Pharmaceuticals B.V. Poprawa wchłaniania leków na bazie kannabinoidów. Dostępne na stronie internetowej: <http://www.echo-pharma.com/en/about-us/news/improved-uptake-of-cannabinoid-based-medicine>
75. GW Pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals otrzymuje oznaczenia FDA Fast Track i EMA Orphan Designations for Intravenous Kannabidiol w leczeniu noworodkowej encefalopatii hipoksyjno-niedokrwiennej (NHIE). [6 sierpnia 2015 r. 11 sierpnia 2017 r.];
76. Dostępne na stronie internetowej: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-receives-fda-fast-track-and-ema-orphan-designations-intravenous>
77. Europejska Agencja Leków. EU/3/15/1520 oznaczenie substancji czynnej dla kannabidiolu do leczenia okołoporodowej asfiksji. [28 lipca 2015 r. 10 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/08/human\\_orphan\\_001612.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/08/human_orphan_001612.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)
78. Mohammed, N. i in., Neuroprotekcjne działanie kannabidiolu w przypadku hipoksyjnej zniewagi niedokrwiennej. Okno terapeutyczne w „Newborn Mice”. (Zaburzenia neurologiczne i CNS – Cele lekowe – Zaburzenia neurologiczne i CNS), 2017. 16(1): s. 102-108.
79. Marihuana medyczna Inc. Co to jest kannabidiol? [11 października 2016 r. 20 sierpnia 2018 r.]; dostępne na stronie: <http://www.medicalmarijuanainc.com/what-is-cannabidiol/>
80. Canabidol™ Najlepiej sprzedający się suplement CBD w Europie. Olej z konopi indyjskich CBD. [20 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie internetowej: <https://canabidol.com/>
81. Biuro Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przystępczości. Międzynarodowe konwencje o kontroli narkotyków. [cytowany 21 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie internetowej: <https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html>
82. Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej. [1 sierpnia 2017]; dostępne na stronie:

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-statement-on-products-containing-cannabidiol-cbd>

83. Departament Sprawiedliwości Stanów Zjednoczonych, Administracja ds. Egzekwowania Prawa Antynarkotykowego. [1 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: <https://www.dea.gov/divisions/hq/2015/hq122315.shtml>
84. Strona internetowa Rządu Kanadyjskiego Prawa Sprawiedliwości. [1 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/FullText.html>
85. Australijski Rządowy Departament Zdrowia. [1 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: <https://www.tga.gov.au/book/part-final-decisions-matters-referred-expert-advisory-committee-2>
86. Ministerstwo Zdrowia Nowej Zelandii. [1 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie internetowej: <http://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disability-system/medicines-control/cannabidiol>
87. Szwajcarska Agencja Produktów Terapeutycznych. [1 sierpnia 2017 r.]; dostępne na stronie: <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03778/index.html?lang=en>

**Załącznik 1: Sprawozdanie na temat kwestionariusza Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącego przeglądu substancji psychoaktywnych dla 39. zebrania Komitetu Ekspertów ds. Uzależnień od Środków Odurzających: Ocena Kannabidiol**

Należy odnieść się do odrębnego dokumentu z załącznika 1 opublikowanego na stronie internetowej ECDD.