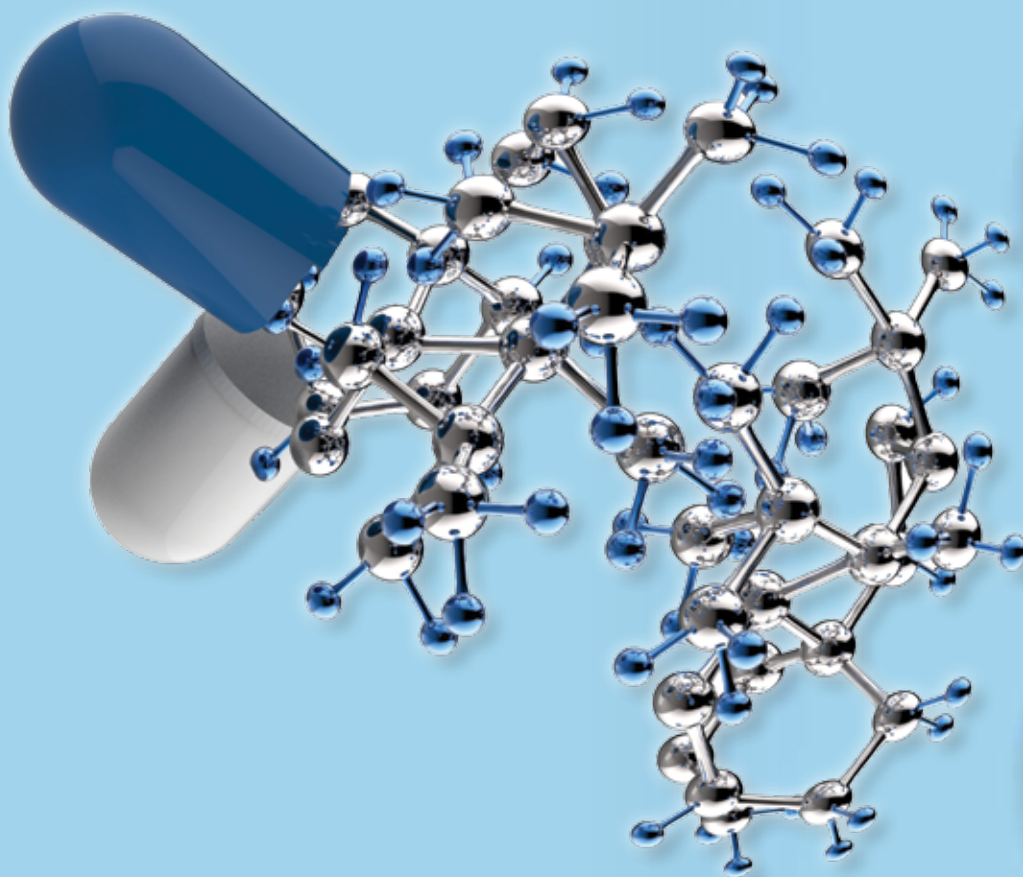


ISSN 1105-4999



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
A QUARTERLY EDITION ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS



ΤΟΜΟΣ 31 • ΤΕΥΧΟΣ III
VOLUME ISSUE

ΙΟΥΛΙΟΣ - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019
JULY - SEPTEMBER

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΟΣ 31, ΤΕΥΧΟΣ ΙΙΙ,
ΙΟΥΛΙΟΣ - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

A. Τσαντίλη

Ομοτ. Καθηγήτρια, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)
tsantili@pharm.uoa.gr

ΑΡΧΙΣΥΝΤΑΚΤΗΣ

Γ.Α. Καρίκας

Ομότιμος καθηγητής, Πανεπιστήμιο
Δυτικής Αττικής, karikasg@uniwa.gr

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Δεμέτζος

Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Β. Δημόπουλος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

Ν. Κόλμαν

Galenica SA

Χ. Κοντογιώργης

PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

Π. Κουρουνάκης

Ομοτ. Καθηγητής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

Π. Μαχαίρας

Ομοτ. Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Σ. Νικολαρόπουλος

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Γ. Πάιρας

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Ε. Παντερή

Καθηγήτρια, ΕΚΠΑ

Δ. Ρέκκας

Αναπλ. Καθηγητής, ΕΚΠΑ

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY EDITION
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS
VOLUME 31, ISSUE III,
JULY - SEPTEMBER 2019

EDITOR

A. Tsantili

Emeritus Professor, National and Kapodistrian
University of Athens (NKUA)
tsantili@pharm.uoa.gr

CO EDITOR

G.A. Karikas

Emeritus professor, University of West Attica,
Greece, karikasg@uniwa.gr

EDITORIAL BOARD

C. Demetzos

Professor, NKUA

V.J. Demopoulos

Professor, University of Thessaloniki, AUTH

N. Kolman

Galenica SA

Ch. Kontogiorgis

PhD, University of Thessaloniki, AUTH

P. Kourounakis

Emeritus Professor,

University of Thessaloniki, AUTH

P. Macheras

Emeritus Professor, NKUA

S. Nikolaropoulos

Associate Professor, University of Patras

G. Pairas

Associate Professor, University of Patras

I. Panderi

Professor, NKUA

D. Rekkas

Associate Professor, NKUA

Οδηγίες προς συγγραφείς/Authors guidelines: <https://www.hsmc.gr/author-guidelines/>

E-mail για υποβολή εργασιών:

tsantili@pharm.uoa.gr, karikasg@uniwa.gr

Για την ηλεκτρονική έκδοση της «Φαρμακευτικής»
και οδηγίες προς συγγραφείς
επισκεφτείτε την διεύθυνση: www.hsmc.gr

E-mail for manuscript submission:

tsantili@pharm.uoa.gr, karikasg@uniwa.gr

For "Pharmakeftiki" electronic edition
and instructions to authors
please visit www.hsmc.gr

Τα άρθρα που δημοσιεύονται
στην «Φαρμακευτική» καταχωρούνται
στα Chemicals Abstracts, EMBASE,
SCOPUS και EBSCO

Articles published in "Pharmakeftiki"
are indexed in Chemical Abstracts,
EMBASE, SCOPUS and EBSCO

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ / CONTENTS

Applications of nanofibers in skin related ailments and drug delivery

Marilena Vlachou, Angeliki Siamidi, Maria Tsentseri, Michail Rallis 105-112

Αντιδρωτικά προϊόντα και αργίλιο

Ελένη Καλογρηά, Ευαγγελία Πρωτόπαπα, Αθανασία Βαρβαρέσου, Ειρήνη Παντερή 113-123

Χημεία και φαρμακοτοξικότητα της κάνναβης: Σύγχρονες απόψεις

Χριστίνα Τεσσερομμάτη, Γεώργιος-Αλβέρτος Καρίκας 124-156

Study of biopharmaceutical solubility of thioctic acid

Kovalevska I.V., Ruban O.A., Grudko V.O. 157-165

Νέα - Εξελίξεις 166

Εκδηλώσεις 168

Εφαρμογές των νανοϊνών στη χορήγηση φαρμάκων για την αντιμετώπιση παθήσεων του δέρματος.

Μαριλένα Βλάχου, Αγγελική Σιαμίδη, Μαρία Τσεντσερή και Μιχαήλ Ράλλης 105-112

Antiperspirant products and aluminum

Eleni Kalogria, Athanasia Varvaresou, Evaggelia Protopapa, Irene Panderi 113-123

Chemistry and pharmacotoxicity of Cannabis: recent data

Christina Tesserommatis, George-Albert Karikas 124-156

Study of biopharmaceutical solubility of thioctic acid

Kovalevska I.V., Ruban O.A., Grudko V.O. 157-165

News 166

Meetings 168

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

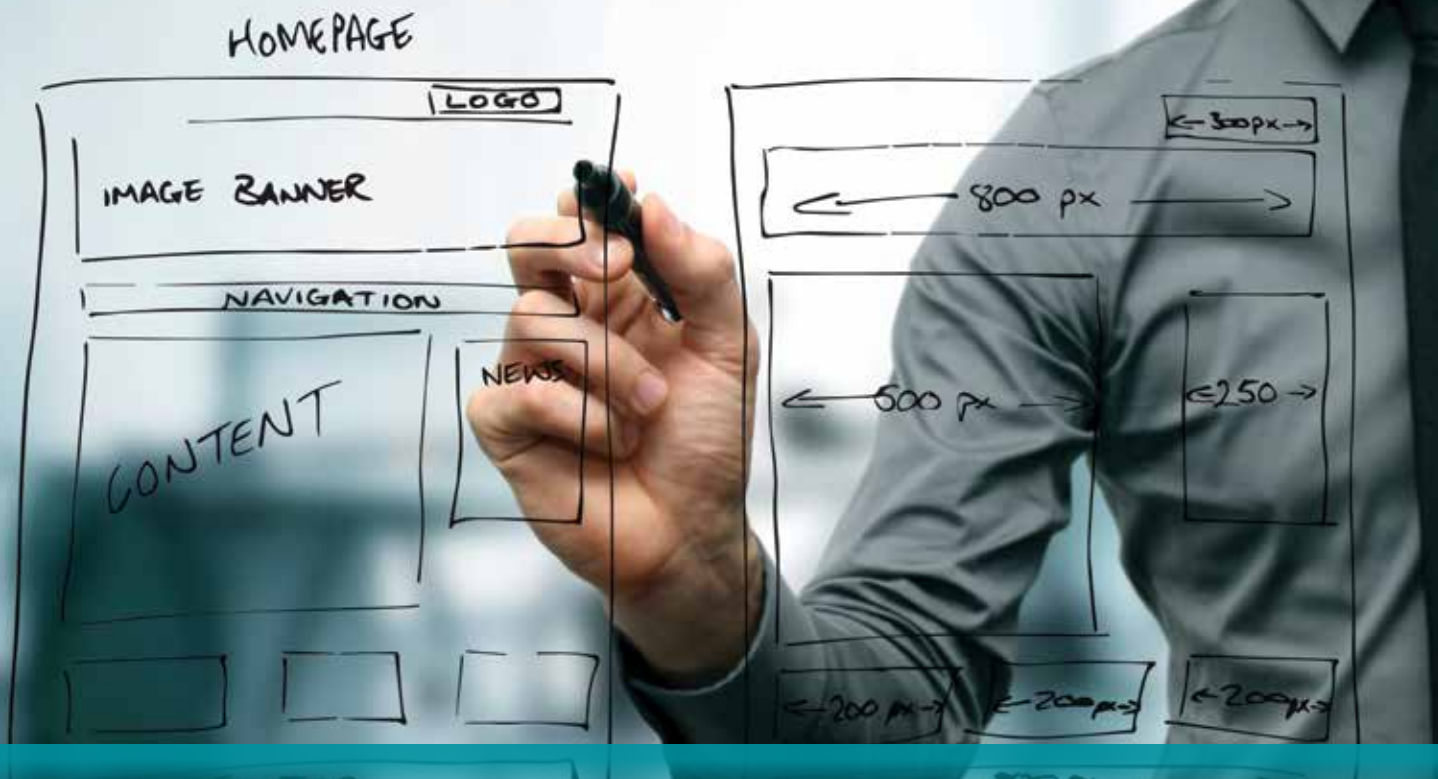
ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑΣ
& ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY JOINT EDITION OF
THE HELLENIC SOCIETY OF
MEDICINAL CHEMISTRY &
THE HELLENIC PHARMACEUTICAL SOCIETY

ZITA MEDICAL MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT, Ομήρου 29Α, Πέτα Σαρωνικού, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 22994 40962, Fax: 22990 660, E-mail: g.kouloumpis@zitamanagement.com



ZiTA MEDICAL MANAGEMENT

***Έχουμε τη τεχνογνωσία και την εξειδίκευση στον χώρο της Υγείας...
Το αξιοποιούμε για να κάνουμε τους στόχους σας πραγματικότητα!***

Η **ZITA Medical Management** είναι εταιρεία που ανήκει στην **ZITA Group** και δραστηριοποιείται στο χώρο της παροχής εξειδικευμένων υπηρεσιών management και marketing, σε επιστημονικές εταιρείες, ομίλους και επαγγελματίες, κυρίως από τον χώρο της υγείας. Ηλεκτρονική επικοινωνία, digital marketing, έντυπες και ηλεκτρονικές εκδόσεις και χορηγίες, είναι μερικές από τις βασικές υπηρεσίες, που τα έμπειρα στελέχη μας και η εμπειρία των 36 χρόνων εγγυώνται την **αποτελεσματικότητα στην ελληνική και διεθνή αγορά.**

- Σχεδιασμός, ανάπτυξη, διαχείριση ιστοσελίδων
- Αναβάθμιση & Hosting του ήδη υπάρχοντος Website
- Δημιουργία η αναβάθμιση των ήδη υπαρχόντων Social Media
- Έντυπες & Ηλεκτρονικές Εκδόσεις
- Ειδικά τροποποιημένο λογισμικό για τη δημιουργία επιστημονικού ηλεκτρονικού περιοδικού
- Καθορισμός στρατηγικής Online Προώθησης (Digital Strategy)
- Προσδιορισμός στόχου (targeting)
- Διαχείριση λογαριασμών και δράσεων προβολής



Επικοινωνήστε μαζί μας για ένα ενημερωτικό ραντεβού... θα σας κοστίσει τίποτα

www.zita-group.com/zita-medical-management/

Γεράσιμος Κουλουμπής

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Τηλ: +30 22994 40962,

E-mail: g.kouloumpis@zita-management.com

Applications of nanofibers in skin related ailments and drug delivery

Marilena Vlachou, Angeliki Siamidi, Maria Tsentseri, Michail Rallis

School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Section of Pharmaceutical Technology, National and Kapodistrian University of Athens, University Campus, 15784 Athens, Greece.

KEYWORDS:

**Nanofibers;
topical drug delivery;
skin; wound healing**

SUMMARY

The skin drug delivery systems have evolved during the last decades from mainly application onto wound healing or infection, to more compact drug delivery carriers. Thus, nowadays, drug delivery systems, through the skin, ensure high precision and accuracy leading to skin quality improvement. The trend is to decrease the drug carriers' size in order to achieve better permeability through crooked skin. To this end, a novel class of materials, nanofibers, are recently employed.

Nanofibers have a potential in many fields, including biomedical, such as regenerative medicine, tissue, engineering and biosensing. Nanofibers offer operational advantages, such as porosity as well as high specific surface areas, properties of significant importance in drug delivery and wound healing.

This review article elaborates on the advancement of using nanofibers in topical drug delivery systems and skin wound healing.

Corresponding author

Marilena Vlachou
Tel/Fax: +30 210 7274674
Email: vlachou@pharm.uoa.gr

1. Introduction

The skin is the largest organ of the human body covering 16% of body weight. It performs several crucial functions, including body protection from the external environment, regulation of the body temperature and permission of the sensations of touch, heat and cold. The skin is comprised of three layers: epidermis, dermis and the deeper subcutaneous tissue¹. The skin has been studied for drug delivery for a variety of reasons. Its large surface area makes it an interesting route of administration, the first pass metabolism can be avoided and the bioavailability of drugs with narrow therapeutic window can be improved. Moreover, the ease of drug administration through the skin leads to

good patients' compliance particularly in the case of children and the elderly.

Skin drug delivery systems can be either topical or systemic. Topical drug delivery through the skin is primarily intended against antimicrobial and anti-fungal, keratolytic agents and local anesthetics. Skin wounds are usually treated locally and their healing depends on the size, depth and extend of the particular wound^{2,3}. On the other hand, transdermal drug delivery is intended for a systemic drug effect with the skin merely acting as the drug's entryway into the body. Examples of transdermal drug delivery include transdermal patches used for smoking cessation, buprenorphine fentanyl for chronic pain, etc.

To facilitate skin penetration chemical agents, such

as fatty acids, phospholipids and surfactants have been used. Various physical methods, such as skin hydration, radiofrequency and high-pressure jets, have also been applied⁴. During the past few years researchers have utilized nanotechnology, as an alternative in drug delivery through the skin. Nanofibers are tiny fibers (nanometer range), their structure resulting from a variety of covalent bonds via different polymers and thus, have diverse physical properties and applications. There are many methods available for the production of nanofibers including self-assembly, template synthesis and thermal induced phase separation, the most common, though, being electrospinning. Nanofibers have found many technological and commercial applications in medicine, such as tissue engineering and cancer diagnosis, but also in pharmaceuticals as drug delivery systems⁵⁻⁷. Depending on the selected natural and synthetic biodegradable polymers⁸⁻¹² used in nanofibers' construction and the electrospinning parameters, nanofibrous systems can be designed to provide immediate or modified dissolution profiles¹³⁻¹⁶.

This review article elaborates on the advancement of using nanofibers in topical drug delivery systems and skin wound healing.

The examples of nanofibers presented herein, as topical drug delivery systems or wound healing, show that these systems have a profound impact on clinical outcomes.

2. Electrospun Nanofibers for topical drug delivery.

2.1 Introduction to electrospinning

Electrospinning is a facile, user-friendly and inexpensive process used for the fabrication of nanofibers. Electrospinning was first patented by Cooley in 1900¹⁷, and has gained popularity in the last 20 years for use in medical and pharmaceutical applications, such as in nanofiber drug delivery systems. The typical setup includes at least one syringe pump, a polymer solution with or without the drug, a source electrode, a high voltage supply and a collector electrode (**Figure 1**). During the electrospinning process, an electric field is applied to a viscous polymer solution, thus inducing charge to the polymer and the needle. When the charge

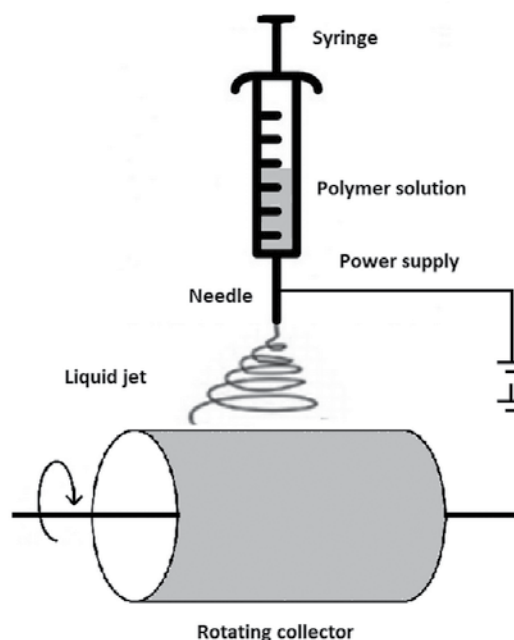


Figure 1: Schematic illustration of a typical electrospinning setup.

repulsion force exceeds the surface tension, a jet is initiated from the needle tip "Taylor cone", which creates extremely thin, elongated droplets with a very large surface area. As the solvent rapidly evaporates from these droplets, nanosized fibers are created, which are attracted to an oppositely charged or grounded collector, resulting to the formation of a non-woven, solid, fibrous mat. The collector may be stationary or rotating and/or translating. **Figure 1** shows a scanning electron micrograph of an electrospun fiber mat. In the electrospinning process, fiber formation is dependent on a variety of solution and process parameters¹⁸. These include polymer concentration, polymer molecular weight, surface tension, solution viscosity, conductivity of the polymer; nature of solvent, flow rate of the feed, field strength/voltage, type of collector, and distance between the needle tip and the collector **Figure 2**. This process can create fibers with a diameter ranging from 2 nm to greater than 5 μm , but most commonly fiber diameters from about 10 to several hundreds of nanometers¹⁹. Through the optimization of these parameters and atmospheric conditions (e.g., humidity and tem-

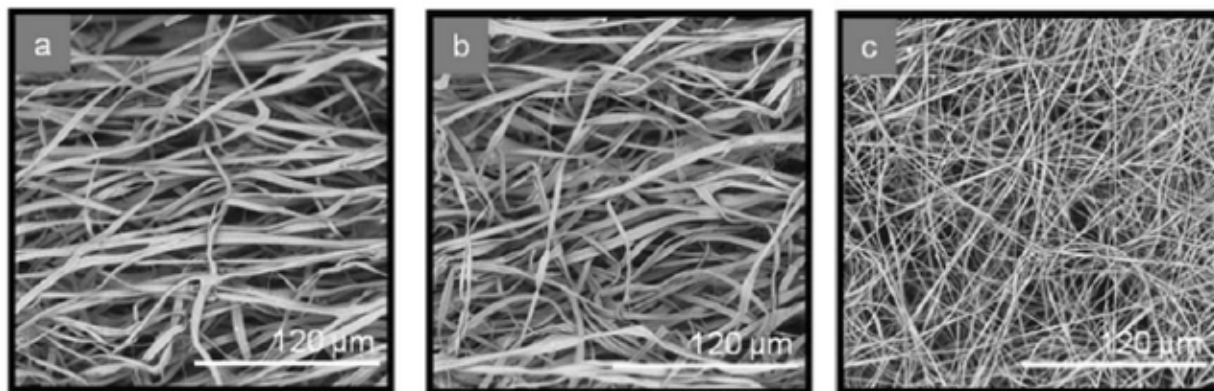


Figure 2: SEM images of electrospun fiber mats at varying electrospinning polymer solutions (modified from [15])

perature), electrospinning can be used to produce nanofibers with a desired diameter and morphology for a targeted clinical application. Figure 1 demonstrates the standard electrospinning process used to produce drug delivery systems. The drug is either co-dissolved or finely dispersed in the polymer solution.

2.2 Electrospun nanofibers as topical drug delivery systems

Electrospun fiber mats offer several desirable features as topical drug delivery systems:

(a) The electrospinning process can be used to form nanofibers from a wide variety of solutions of both natural polymers (chitosan, fibronectin, gelatin, collagen, silk, ethyl cellulose, etc) and synthetic polymers (e.g., PLA, PGA, PLGA, tyrosine-derived polycarbonates, polycaprolactone, polyurethane, polyvinylpyrrolidone (PVP) polyvinylalcohol, or combinations¹⁸.

(b) Fiber mats have high surface area-to-volume ratios thus providing efficient delivery of both hydrophilic and hydrophobic drugs¹⁹.

(c) The drug release profile can be adjusted to meet specific clinical applications upon modulation of a variety of parameters, such as the drug to polymer ratio, morphology, fiber diameter, and/or porosity²⁰. Another approach used to modulate drug release is to functionalize the nanofibers; surface graft polymerization is an indicative example²¹.

(d) Electrospun meshes can be used for sustain release, thus reducing the frequency of topical application.

(e) Nanofiber mats are malleable, making them suitable for topical drug delivery applications.

(f) Electrospun fiber mats have high porosity, accompanied by interconnectivity, which can play a crucial role in mass transport^{22,23}.

(g) Nanofibers can be incorporated into wound dressings, as part of a drug-releasing wound treatment system.

3. Topical applications of electrospun nanofiber drug delivery systems

3.1 Nanofibers for infected skin treatment

Topical delivery of antibiotics is beneficial for skin infections treatment. Researchers have used nanofibers loaded with various antimicrobials, such as fusidic acid^{24,25}, tetracycline hydrochloride²⁶, iodine²⁷, cefazolin²⁸, mupirocin²⁹, silver nanoparticles³⁰⁻³², gentamycin sulfate³³ and cefoxitin sodium³⁴ and the *in vitro* results have shown a promising alternative in comparison to traditional treatments.

3.2 Nanofibers in chronic wounds and wound healing

Worldwide, but especially in developing countries the human skin wounds are a major problem and a threat for public health and economy³⁵. Normal cutaneous wound healing includes three time-dependent phases: inflammation that starts immediately after the injury, new tissue formation, and finally tissue reorganization,

where scar tissue is formed³⁶. Appropriate wound care is necessary to assist prompt recovery from the injury. In cases of deep burns or chronic wounds, dressings play an important role to protect the wound from extraneous matters, but also have to be permeable to oxygen, maintain a moist wound environment, and absorb simultaneously the exudates. Moreover, they aid wound closure acceleration, thus enhancing aesthetic appearance after recovery³⁷.

Nanofibers are an excellent choice for wound healing as their highly porous nature can help cellular respiration and create ideal surrounding to aid in wound healing. There are many electrospun nanofiber applications, such as sutures, wound dressings, dermal/epidermal regeneration patches and nanofibers scaffolds combined with skin cells and stem cells³⁸⁻⁴¹. Electrospun nanofibers control drug release at different times and stages in order to improve the outcomes of wound healing. Even more, electrospinning is able to produce fibers which can be used as ink for skin tissue 3D printing⁴²⁻⁴⁵. Furthermore, depositing silver and zinc can enhance wound healing because they provide electric fields which improve the migration to direct cell⁴⁶.

Many researchers have reported on the incorporation of epidermal growth factor EGF⁴⁷⁻⁵⁰, basic fibroblast growth factor^{51,52}, vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor-BB⁵³ into electrospun nanofibers as a strategy for accelerating wound healing. Another group of researchers have incorporated Vitamin C, hydrocortisone, insulin, triiodothyronine, EGF and Vitamin D3 into PLGA/collagen nanofibers and tested their potential use in wound healing applications *in vitro*⁵⁴.

3.3 Nanofibers in cosmetics and skin care

Nanofibers are an excellent choice for cosmetic skin care masks, due to their ability to form the exact shape of the undermining skin⁵⁵ and for the incorporation of various therapeutic substances. Many groups have produced Vitamin A or E loaded nanofibers for potential use in cosmetic applications^{56,57}.

3.4 Nanofibers in local anesthetics

Another use of nanofibers is for topical analgesia. Elec-

trospun fibers have been developed, using bupivacaine for local pain management and sustained release was achieved *in vivo* with rat models⁵⁸. Another group of researchers have developed a three-layered nanofiber system comprising of PLGA/collagen fibers (two outer layers) and PLGA/gentamycin/vancomycin/lidocaine (inner layer). The outcomes showed promising results for the infected wounds in an *in vivo* rat model⁵⁹.

3.5 Nanofibers in keloids regression

Since dexamethasone has been shown to prevent keloids growth beyond the margins of the original injury, it was embedded into PLGA nanofibers and the results indicated that keloids were significantly reduced in size compared to silicon gel sheet-treated controls *in vivo* in mouse models⁶⁰.

3.6 Nanofibers as antifungal skin treatment

Nanofibers-based dressings can also be used to deliver antifungals to the affected area. So, Fluconazole-loaded Eudragit nanofibers were incorporated into a gel formulation for topical application. This nanofiber loaded gel system appeared to be more effective compared to nanofibers alone in drug release profile and the fungal growth was efficiently controlled *in vivo*⁶¹.

3. Conclusions

Although electrospinning is not a contemporary technology, in the recent years it has attracted considerable attention, due to the technique's offering advantages (high surface to volume ratio, user-friendly operation, cost-effectiveness, etc.) making it ideal for applications in the medical and pharmaceutical areas. In the past few decades, electrospinning techniques have advanced even more and the use of materials, such as natural and synthetic polymers has allowed the generation of ultra-thin fibers with various diameters and morphologies.

Nanofibers have exhibited a surprising performance for topical drug delivery due to high surface area to volume ratio as well as high porosity and flexibility, and so fiber-based systems, like gels, films, hydrogels

and wound dressings, have been produced. The drug release from nanofibers can be adjusted by controlling the nanofiber diameter, its mode of encapsulation or changing the morphology to core-shell type.

Future perspectives of nanofibers in the area of topical drug delivery and wound healing include fabrica-

tion, in an industrial scale, of uniform nanofibers with the desired morphological, mechanical and chemical characteristics. Moreover, drug loading content and efficiency, removal of residual organic solvent, effect of the initial burst drug release and assurance of a required release profile, should be studied interdisciplinary. □

Εφαρμογές των νανοϊνών στη χορήγηση φαρμάκων για την αντιμετώπιση παθήσεων του δέρματος.

Μαριλένα Βλάχου, Αγγελική Σιαμίδα, Μαρία Τσεντσερή και Μιχαήλ Ράλλης.

*Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Πανεπιστημιούπολη, Ζωγράφου 15784, Αθήνα, Ελλάδα.*

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

**Νανοΐνες, τοπική
χορήγηση δραστικών
ουσιών, δέρμα,
επούλωση τραυμάτων
του δέρματος**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα συστήματα χορήγησης δραστικών ουσιών, μέσω του δέρματος, έχουν εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες σε πιο συμπαγείς φορείς δραστικών ουσιών απ' ό,τι στο παρελθόν, όπου εστιάζοντο στην απλή εφαρμογή, την επούλωση πληγών ή τη μόλυνση. Τα σύγχρονα συστήματα εξασφαλίζουν υψηλή ακρίβεια με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας του δέρματος. Η τάση είναι η μείωση του μεγέθους των φορέων προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη διαπερατότητα μέσω του μολυσμένου δέρματος. Για το σκοπό αυτό, πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε μία νέα κατηγορία υλικών, οι νανοΐνες.

Οι νανοΐνες έχουν εφαρμογή σε πολλούς τομείς, συμπεριλαμβανομένων της βιοϊατρικής, της μηχανικής, καθώς και της βιοαισθητικής. Οι νανοΐνες διαθέτουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως πορώδες, καλύπτουν μεγάλα εμβαδά επιφανείας, κ.α., ιδιότητες που είναι πολύ σημαντικές για τη χορήγηση δραστικών ουσιών και την επούλωση τραυμάτων.

Το συγκεκριμένο άρθρο επισκόπησης αναφέρεται στην πρόοδο που έχει επιτευχθεί στη χρήση των νανοϊνών σε τοπικώς εφαρμοζόμενα συστήματα χορήγησης δραστικών ουσιών και στην επούλωση τραυμάτων του δέρματος.

**Συγγραφέας για
αλληλογραφία:**

Μαριλένα Βλάχου

Τηλ/Φαξ: +302107274674

Email: vlachou@pharm.uoa.gr

REFERENCES

1. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M. The skin: an indispensable barrier. *Exp. Dermatol.* 17, 1063-72, 2008.
2. Bolton L., van Rijswijk I. Wound dressing: meeting clinical and biological needs. *Dermatol.Nurs.* 3, 146-161, 1991.
3. Krasner D., Kennedy K.L., Rolstad B.S., Roma A.W. The ABCs of wound care dressing. *Ostomy*

- Wound Manage.* 39, 66-72, 1993.
4. Naik A., Pechtold L.A.R.M., Potts R.O., Guy R.H. Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement in vivo in humans, *J. Control. Release* 37, 299-306, 1995.
 5. Vasita R., Katti D.S. Nanofibers and their applications in tissue engineering. *Int J Nanomed* 1, 15-30, 2006.
 6. Teraoka I. (2002). Polymer Solutions: An Introduction to Physical Properties. John Wiley & Sons, Inc. ISBN 978-0-471-22451-8.
 7. Xu C., Xu F., Wang B., Lu T.J. Electrospinning of Poly (ethylene - Co-Vinyl alcohol) Nanofibers Encapsulated with Ag Nanoparticles for Skin Wound Healing. *J. Nanomater* Article ID 201834, 2011.
 8. Kikionis S., Ioannou E., Toskas G., Roussis V. Electrospun biocomposite nanofibers of ulvan/PCL and ulvan/PEO. *J. Appl. Polym. Sci.* 132, 42153, 2015.
 9. Kikionis S., Ioannou E., Andr  n O.C.J., Chronakis I., Fahmi A., Malkoch M., Toskas G., Roussis V. Nanofibrous nonwovens based on dendritic-linear-dendritic poly (ethylene glycol) hybrids. *J. Appl. Polym. Sci.* 135, 45949, 2017.
 10. Kikionis S., Ioannou E., Konstantopoulou M., Roussis V. Electrospun micro/nanofibers as controlled release systems for pheromones of *Bactrocera oleae* and *Prays oleae*. *J. Chem. Ecol.* 43, 254-262, 2017.
 11. Toskas G., Hund R.D., Laourine E., Cherif C., Smyrniotopoulos V., Roussis V. Nanofibers based on polysaccharides from the green seaweed *Ulva rigida*. *Carbohydr. Polym.* 84, 1093-1102, 2011.
 12. Toskas G., Heinemann S.; Heinemann C., Cherif C., Hund R.D., Roussis V., Hanke T. Ulvan and ulvan/chitosan polyelectrolyte nanofibrous membranes as a potential substrate material for the cultivation of osteoblasts. *Carbohydr. Polym.* 89, 997-1002, 2012.
 13. Ignatious F., Sun L., Lee C-P., Baldoni J. Electrospun nanofibers in oral drug delivery. *Pharm. Res.* 27, 576-588, 2010.
 14. Thakkar S., Misra M. Electrospun polymeric nanofibers: New horizons in drug delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.* 107, 148-167 2017.
 15. Vlachou M., Kikionis S., Siamidi A., Tragou K., Kapoti S., Ioannou E., Roussis V., Tsotinis A. Fabrication and Characterization of Electrospun Nanofibers for the Modified Release of the Chronobiotic Hormone Melatonin. *Curr Drug Deliv.* 16, 79-85, 2019.
 16. Vlachou M., Kikionis S., Siamidi A., Tragou K., Ioannou E., Roussis V., Tsotinis A. Modified In Vitro Release of Melatonin Loaded in Nanofibrous Electrospun Mats Incorporated Into Monolayered and Three-Layered Tablets. *J. Pharm. Sci.* 108, 970-976, 2019.
 17. Mitchell G.R. (2015) Electrospinning: Principles, Practice and Possibilities. Royal Society of Chemistry.
 18. Bhardwaj N., Kundu S.C., Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnol. Adv.* 28, 325-347, 2010.
 19. Verreck G., Chun I., Peeters J., Rosenblatt J., Brewster M.E. Preparation and characterization of nanofibers containing amorphous drug dispersions generated by electrostatic spinning. *Pharm. Res.* 20 810-817, 2003.
 20. Macri L.K., Sheihet L., Singer A.J., Kohn J., Clark R.A. Ultrafast and fast bioerodible electrospun fiber mats for topical delivery of a hydrophilic peptide. *J. Control. Release.* 161, 813-820, 2012.
 21. Abbasipour M., Khajavi R. Nanofiber bundles and yarns production by electrospinning: a review. *Adv. Polym. Technol.* 32 (3), 1-9, 2013.
 22. Jiang H., Fang D., Hsiao B., Chu B., Chen W. Preparation and characterization of ibuprofen-loaded poly(lactide-co-glycolide)/poly(ethylene glycol)-g-chitosan electrospun membranes. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 15, 279-296, 2004.
 23. Nair L.S., Bhattacharyya S., Laurencin C.T. Development of novel tissue engineering scaffolds via electrospinning. *Expert Opin. Biol. Ther.* 4, 659-668, 2004.
 24. Said S.S., Aloufy A.K., El-Halfawy O.M., Boraei N.A., El-Khordagui L.K. Antimicrobial PLGA ultrafine fibers: interaction with wound bacteria, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 79, 108-118, 2011.

25. Said S.S., El-Halfawy O.M., El-Gowelli H.M., Aloufy A.K., Boraie N.A., El-Khordagui L.K. Bioburden-responsive antimicrobial PLGA ultrafine fibers for wound healing, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 85-94, 2012.
26. Kenawy R., Bowlin G.L., Mansfield K., Layman J., Simpson D.G., Sanders E.H., Wnek G.E. Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly(ethylene-covinylacetate), poly(lactic acid), and a blend, *J. Control. Release.* 81, 57-64, 2002.
27. Ignatova M., Markova N., Manolova N., Rashkov I. Antibacterial and antimycotic activity of a cross-linked electrospun poly(vinyl pyrrolidone)-iodine complex and a poly(ethylene oxide)/poly(vinyl pyrrolidone)-iodine complex, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 19, 373-386, 2008.
28. Katti D.S., Robinson K.W., Ko F.K., Laurencin C.T. Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: optimization of fabrication parameters, *J. Biomed. Mater. Res. B.* 70, 286-296, 2004.
29. Thakur R.A., Florek C.A., Kohn J., Michniak B.B. Electrospun nanofibrous polymeric scaffold with targeted drug release profiles for potential application as wound dressing, *Int. J. Pharm.* 364, 87-93, 2008.
30. Thomas R., Soumya K.R., Mathew J., Radhakrishnan E.K. Inhibitory effect of silver nanoparticle fabricated urinary catheter on colonization efficiency of Coagulase Negative Staphylococci, *J. Photochem. Photobiol. B.* 149, 68-77, 2015.
31. Dashdorj U., Reyes M.K., Unnithan A.R., Tiwari A.P., Tumurbaatar B., Park C.H., Kim C.S. Fabrication and characterization of electrospun zein/Ag nanocomposite mats for wound dressing applications, *Int. J. Biol. Macromol.* 80, 1-7, 2015.
32. GhavamiNejad A., Rajan Unnithan A., Ramachandra Kurup Sasikala A., Samarikhajaj M., Thomas R.G., Jeong Y.Y., Nasser S., Murugesan P., Wu D., Hee Park C., Kim C.S. Mussel-Inspired Electrospun Nanofibers Functionalized with Size-Controlled Silver Nanoparticles for Wound Dressing Application, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 7, 12176-12183, 2015.
33. Huang Z.M., He C.L., Yang A., Zhang Y., Han X.J., Yin J., Wu Q., Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through co-axial electrospinning, *J. Biomed. Mater. Res. A.* 77, 169-179, 2006.
34. Kim K., Luu Y.K., Chang C., Fang D., Hsiao B.S., Chu B., Hadjiargyrou M., Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly(lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds, *J. Control. Release.* 98, 47-56, 2004.
35. Sen C.K., Gordillo G.M., Roy S., Kirsner R., Lambert L., Hunt T.K., Gottrup F., Gurtner G.C., Longaker M.T. Human skin wounds a major and snowballing threat to public Health and the economy. *Wound Repair Regen.* 17(6), 763-771, 2009.
36. Macri L., Clark R.A. Tissue engineering for cutaneous wounds: selecting the proper time and space for growth factors, cells and the extracellular matrix. *Skin Pharmacol. Physiol.* 22, 83-93, 2009.
37. Queen D., Gaylor J.D., Evans J.H., Courtney J.M., Reid W.H. The preclinical evaluation of the water vapour transmission rate through burn wound dressings. *Biomaterials.* 8, 367-71, 1987.
38. Chen S., Liu B., Carlson M.A., Gombart A.F., Reilly D.A., Xie J. Recent advances in electrospun nanofibers for wound healing. *Nanomedicine (Lond).* 12, 1335-1352, 2017.
39. Smit E., Buthner U., Sanderson R.D. Continuous yarns from Electrospun fibers polymer *Polymer.* 46(8), 2419-2423, 2005.
40. Yari A., Teimourian S., Amidi F., Bakhtiyari M., Heidari F., Sajedi N., Beijouye S.J., Dodel M., Nobakht, M. The role of biodegradable engineered random polycaprolactone nanofiber scaffolds seeded with nestin-positive hair follicle stem cells for tissue engineering. *Adv. Biomed. Res.* 5, 22, 2016.
41. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.* 83, 835-70, 2003.
42. Lee V., Singh G., Trasatti J.P., Bjornsson C., Xu X., Tran T.N., Yoo S.S., Dai G., Karande P. Design and fabrication of human Skin by three-dimensional

- bioprinting. *Tissue Eng. Part C Methods*. 20, 473-84, 2014;.
43. Khil M.S., Cha D.I., Kim H.Y., Kim I.S., Bhattarai N. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 67, 675-9 2003.
 44. Liu M., Duan X.P., Li Y.M., Yang D.P., Long Y.Z. Electrospun nanofibers for wound healing. *Mater. Sci. Eng. C* 76, 1413-1423, 2017.
 45. Demetzos C. (2016) Pharmaceutical Nanotechnology Fundamentals and Practical Applications. Springer Singapore Ed.
 46. Thakral G., LaFontaine J., Najafi B., Talal T.K., Kim P., Lavery L.A. Electrical stimulation to accelerate wound healing. *Diabet. Foot Ankle*. 4, 22081, 2013.
 47. Wang Z., Qian Y., Li L., Pan L., Njunge L.W., Dong L., Yang L. Evaluation of emulsion electrospun polycaprolactone/hyaluronan/epidermal growth factor nanofibrous scaffolds for wound healing. *J. Biomater Appl.* 30, 686-98, 2015.
 48. Gumusderelioglu M., Dalkiranoglu S., Aydin R.S., Cakmak S. A novel dermal substitute based on biofunctionalized electrospun PCL nanofibrous matrix. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 98, 461-472, 2011.
 49. Norouzi M., Shabani I., Ahvaz H.H., Soleimani M. PLGA/gelatin hybrid nanofibrous scaffolds encapsulating EGF for skin regeneration, *J. Biomed. Mater. Res. A*. 103, 2225-2235, 2015.
 50. Schneider A., Wang X.Y., Kaplan D.L., Garlick J.A., C. Egles, Biofunctionalized electrospun silk mats as a topical bioactive dressing for accelerated wound healing, *Acta biomaterialia*. 5, 2570-2578, 2009.
 51. Yang Y., Xia T., Zhi W., Wei L., Weng J., Zhang C., Li X. Promotion of skin regeneration in diabetic rats by electrospun core-sheath fibers loaded with basic fibroblast growth factor. *Biomaterials*, 32, 4243-4254, 2011.
 52. Zou J., Yang Y., Liu Y., Chen F., Li X. Release kinetics and cellular profiles for bFGF loaded electrospun fibers: Effect of the conjugation density and molecular weight of heparin. *Polymer*. 52, 3357-3367, 2011.
 53. Lai H.J., Kuan C.H., Wu H.C., Tsai J.C., Chen T.M., Hsieh D.J., Wang T.W., Tailored design of electrospun composite nanofibers with staged release of multiple angiogenic growth factors for chronic wound healing, *Acta Biomaterialia*, 10, 4156-4166, 2014.
 54. Peh P., Lim N.S., Blocki A., Chee S.M., Park H.C., Liao S., Chan C., Raghunath M. Simultaneous Delivery of Highly Diverse Bioactive Compounds from Blend Electrospun Fibers for Skin Wound Healing. *Bioconj. Chem.* 26, 1348-1358, 2015.
 55. Bhardwaj N., Kundu S.C., Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique, *Biotechnol. Adv.* 28, 325-347, 2010.
 56. Sheng X., Fan L., He C., Zhang K., Mo X., Wang H. Vitamin E-loaded silk fibroin nanofibrous mats fabricated by green process for skin care application, *Int. J. Biol. Macromol.* 56, 49-56, 2013.
 57. Taepaiboon P., Rungsardthong U., Supaphol P. Vitamin-loaded electrospun cellulose acetate nanofiber mats as transdermal and dermal therapeutic agents of vitamin A acid and vitamin E. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67, 387-397, 2007.
 58. Weldon C.B., Tsui J.H., Shankarappa S.A., Nguyen V.T., Ma M., Anderson D.G., Kohane D.S. Electrospun drug-eluting sutures for local anesthesia, *J. Control. Release*. 161, 903-909, 2012.
 59. Chen D.W., Liao J.Y., Liu S.J., Chan E.C. Novel biodegradable sandwich-structured nanofibrous drug-eluting membranes for repair of infected wounds: an in vitro and in vivo study, *Int. J. Nanomedicine*. 7, 763-771, 2012.
 60. Li J., Fu R., Li L., Yang G., Ding S., Zhong Z., Zhou S. Co-delivery of dexamethasone and green tea polyphenols using electrospun ultrafine fibers for effective treatment of keloid, *Pharm. Res.* 31, 1632-1643, 2014.
 61. Karthikeyan K., Sowjanya R.S., Yugandhar A.D.V., Gopinath S., Korrapati P.S. Design and Development of topical dosage from the convenient delivery of electro spun drug loaded nanofibers. *RSC Advances*. 5(65), 52420-52426, 2015.

Αντιδρωτικά προϊόντα και αργίλιο

Ελένη Καλογρηά^{1*}, Ευαγγελία Πρωτόπαπα², Αθανασία Βαρβαρέσου², Ειρήνη Παντερή¹

¹Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, 15771 Αθήνα, Ελλάδα.

²Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας Αισθητικής & Κοσμητολογίας, Αιγάλεω, 12243, Αθήνα, Ελλάδα.

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ:
Αντιδρωτικά προϊόντα;
αργίλιο; καλλυντικά
προϊόντα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα άλατα του αργιλίου, όπως είναι το υδροξυχλωριούχο αργίλιο, εισήχθησαν στην αγορά από το 1947 και αποτελούν δραστικά συστατικά αντιδρωτικών προϊόντων που εφαρμόζονται στην περιοχή της μασχάλης και του στήθους. Οι ακριβείς επιδράσεις της μακροχρόνιας και τακτικής χρήσης αλάτων του αργιλίου σε αντιδρωτικά προϊόντα παραμένουν άγνωστες. Ωστόσο, το αργίλιο έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού καθώς προκαλεί τροποποιήσεις στο DNA και κληρονομικές αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση. Υπάρχουν δημοσιεύσεις που ισχυρίζονται ότι το αργίλιο με τη μορφή του χλωριούχου αργιλίου ή με τη μορφή του υδροξυχλωριούχου αργιλίου μπορεί να παρέμβει στη λειτουργία των υποδοχέων οιστρογόνων MCF7 που σχετίζονται με την εμφάνιση καρκινικών κυττάρων στην περιοχή του μαστού. Τα παραπάνω εντάσσουν το αργίλιο στη λίστα των μετάλλων που είναι ικανά να εμπλακούν στη δράση των οιστρογόνων και καλούνται μεταλλοοιστρογόνα (metalloestrogens). Η χρήση αντιδρωτικών προϊόντων που περιέχουν αργίλιο έχει συνδεθεί επίσης με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης Alzheimer λόγω της συστηματικής συσσώρευσης αργιλίου, ωστόσο, η παραπάνω υπόθεση είναι αμφιλεγόμενη.

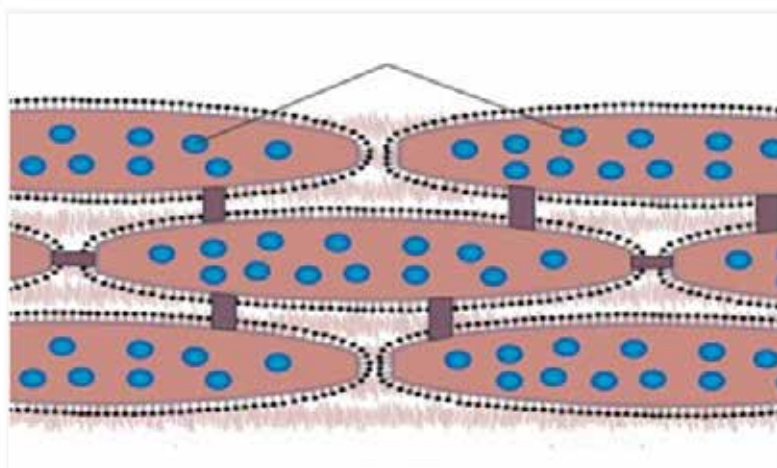
* Συγγραφέας για
αλληλογραφία:
Ελένη Καλογρηά, e-mail:
ekalogria@gmail.com

1. Εισαγωγή- Δομή του δέρματος

Το δέρμα καλύπτει όλη την εξωτερική επιφάνεια του σώματος και εμφανίζει πολλαπλές λειτουργίες. Είναι όργανο προασπιστικό των υποκείμενων ιστών από τις επιδράσεις του περιβάλλοντος, την αποξήρανση και την είσοδο ξένων οργανισμών. Είναι επίσης αισθητήριο όργανο γιατί περικλείει τις ελεύθερες περιφερικές απολήξεις των αισθητικών νευρών. Επιπρόσθετα ρυθμίζει τη θερμοκρασία του σώματος και είναι όργανο αποβολής άχρηστων

ουσιών με τον ιδρώτα. Το δέρμα αποτελείται από τρεις στιβάδες: την επιδερμίδα, το χόριο και τον υποδόριο ιστό¹.

Η επιδερμίδα από εξωτερικά προς το χόριο αποτελείται από 5 υποστιβάδες, την κεράτινη στιβάδα (stratum corneum), τη διαυγή στιβάδα (stratum lucidum), την κοκκιώδη στιβάδα (stratum granulosum), την ακανθωτή στιβάδα (stratum spinosum) και τη βλαστική στιβάδα (stratum basale). Η κεράτινη στιβάδα βρίσκεται εντελώς επιφανειακά και συνεχώς νεκρώνεται, αποπίπτει και



Σχήμα 1: Φυσικός παράγοντας ενυδάτωσης (NMF) του δέρματος. Πηγή: Heather Brannon, MD licenced to About.com, Inc.

ανανεώνεται. Στη στιβάδα αυτή τα κύτταρα έχουν χάσει τους πυρήνες τους και σχεδόν όλα τα κυτταροπλασματικά όργανα και στοιχεία, ακόμη και τα κοκκία κερατινοϋαλίνης. Τα κύτταρα είναι επίπεδα και γεμάτα με κερατίνη, με τη μορφή δεσμίδων από ίνες, ενσωματωμένα σε ένα αδιαφανές νηματοειδές συστατικό². Η κερατίνη στιβάδα κατέχει το 10%-15% της συνολικής ποσότητας νερού που είναι αποθηκευμένο στην επιδερμίδα. Η βλαστική στιβάδα είναι το όριο ανάμεσα στο χόριο και την επιδερμίδα και αποτελείται από λεπτότερες στιβάδες που περιέχουν και τη μελανίνη (χρωστική του δέρματος) και μέσω των οποίων πραγματοποιείται η αναγέννηση του δέρματος. Στη διαφορετική ποσότητα μελανίνης οφείλεται η διαφορετική χροιά του δέρματος μεταξύ των διαφόρων φυλών, αλλά και μεταξύ ατόμων της ίδιας φυλής. Η βλαστική στιβάδα κατέχει περίπου το 8% του νερού που βρίσκεται αποθηκευμένο στην επιδερμίδα γίνεται όλο και λεπτότερη με τη γήρανση και χάνει την ικανότητά της να συγκρατεί νερό.

Το χόριο αποτελείται από συνδετικό ιστό με ελαστικές ίνες και άφθονα αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία και νεύρα. Είναι συμπαγές και ελαστικό και διαφέρει κατά πάχος στις διάφορες περιοχές του σώματος. Είναι περισσότερο παχύ στα πέλματα και στις παλάμες, στη ραχιαία επιφάνεια του

σώματος και στα άκρα. Το πάχος του χορίου είναι ελάχιστο στα βλέφαρα, στο όσχεο και το πέος. Στην επιφάνεια του χορίου δημιουργούνται αισθητικές και αγγειακές θηλές. Μέσα στο χόριο ή από κάτω υπάρχουν οι ιδρωτοποιοί αδένες, οι σμηγματογόνοι αδένες και ο βολβός των τριχών.

Ο υποδόριος ιστός συνδέει το χόριο με τα υποκείμενα και στα διάκενα του υπάρχει το υποδόριο λίπος.

1.1 Διαδερμική απορρόφηση

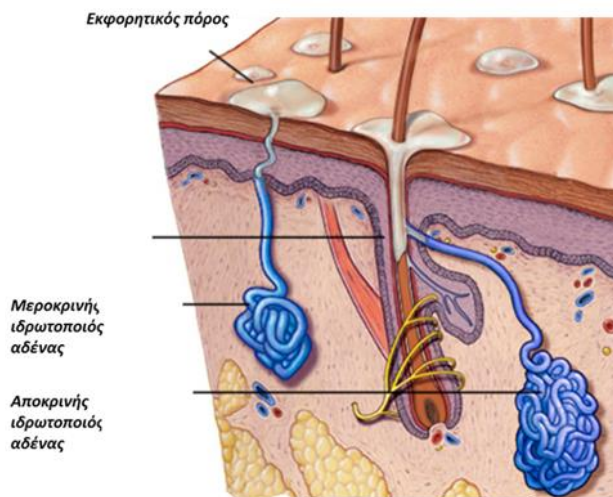
Το δέρμα αποτελεί φυσιολογικό φραγμό που παρεμποδίζει την είσοδο βλαβερών ουσιών στο σώμα, συμπεριλαμβανομένου και του νερού. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη διαδερμική απορρόφηση των ουσιών που διαπερνούν το φραγμό του δέρματος είναι:

- ✓ Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των ενώσεων
- ✓ Το μέσο με το οποίο εφαρμόζονται στο δέρμα
- ✓ Διάφοροι άλλοι φυσιολογικοί παράγοντες

Η ακεραιότητα του φραγμού του δέρματος εξαρτάται από το βαθμό ενυδάτωσης της κερατίνης στιβάδας. Η κερατίνη στιβάδα η οποία έχει πάχος 8-15μm αποτελεί και τον κυριότερο φραγμό της διαδερμικής απορρόφησης ουσιών. Αποτελείται από

αρκετά στρώματα επίπεδων κερατινοκυττάρων τα οποία περιβάλλονται από λιπίδια και παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της υγρασίας του δέρματος χάρη στο φυσικό παράγοντα ενυδάτωσης (NMF, Natural Moisturizing Factor), **σχήμα 1**. Τα κερατινοκύτταρα είναι φτιαγμένα από μία άμορφη μήτρα από λιπίδια και πρωτεΐνες μέσα στην οποία βρίσκονται τα ινίδια κερατίνης. Ο μεσοκυττάριος χώρος αποτελείται από ουδέτερα λιπίδια, υψηλά ποσοστά χοληστερόλης και κορεσμένα λιπαρά οξέα τα οποία σχηματίζουν τη λιπιδική διπλοστιβάδα. Στο μεσοκυττάριο χώρο οφείλεται και η δυσκολία διόδου ουσιών μέσω του δέρματος. Τα σύμπλοκα των φωσφολιπιδίων με τις πρωτεΐνες της λιπιδικής διπλοστιβάδας σχηματίζουν υδρόφοβες και υδρόφιλες θύρες³. Τα μόρια διαφόρων χημικών ενώσεων μπορεί να διαχέονται τόσο μέσω των κερατινοκυττάρων όσο και μέσω του μεσοκυττάριου χώρου.

Η κερατίνη στιβάδα προβάλλει τη μεγαλύτερη αντίσταση στη διαδερμική διαπερατότητα ενός μορίου και με τον τρόπο αυτό ελέγχει τη διαπερατότητα από το δέρμα. Στο εσωτερικό της κερατίνης στιβάδας είναι εγκλωβισμένο το νερό που δημιουργεί την κύρια αντίσταση. Τα υδατοδιαλυτά μόρια διέρχονται μέσω των κερατινοκυττάρων, ενώ τα λιποδιαλυτά μόρια διέρχονται πιθανώς μέσω των λιπιδικών περιοχών, ενδοκυτταρικών και μεσοκυτταρικών. Μετά την κερατίνη στιβάδα, κατά βάση λιπιδικής φύσεως, τα μόρια πρέπει να διέλθουν από τα βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας και το κυρίως δέρμα και να φτάσουν τελικά στα τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία του περιφερικού κυκλοφορικού συστήματος και να απορροφηθούν. Η διαπερατότητα του δέρματος αυξάνεται με αύξηση της ενυδάτωσης του, ενώ ταχύτερη διαδερμική απορρόφηση εμφανίζουν ενώσεις που είναι αμφολύτες⁴. Το ενδιαφέρον της κοσμητολογίας εστιάζεται στην εύρεση συνθηκών για την αύξηση της διαπερατότητας θεραπευτικών συστατικών και της μείωσης της διαπερατότητας άλλων συστατικών των καλλυντικών προϊόντων των οποίων η απορρόφηση από το δέρμα δεν είναι επιθυμητή. Στην τελευταία κατηγορία υπάγονται και ενώσεις που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των αντιδρωτικών προϊόντων.

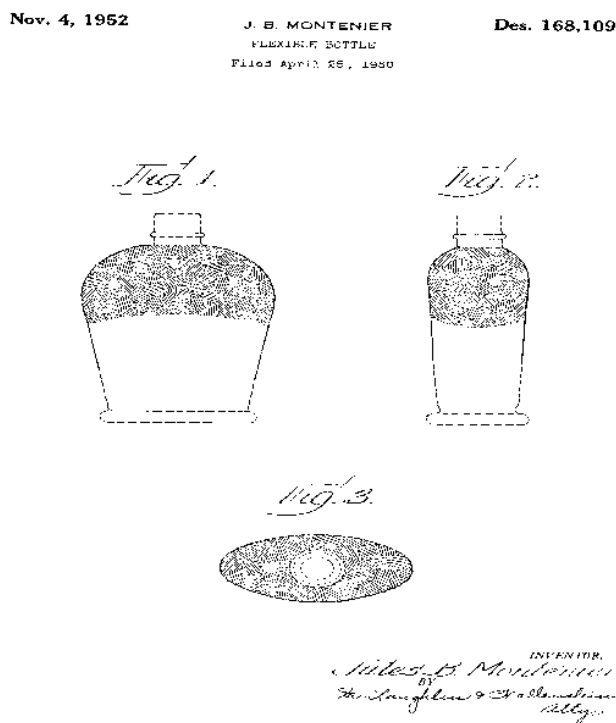


Σχήμα 2. Ιδρωτοποιοί αδένες. Πηγή: May foundation for medical education and Research.

1.2 Ιδρωτοποιοί αδένες

Οι ιδρωτοποιοί αδένες διακρίνονται σε μικρούς και σε μεγάλους ή οσμηγόνους αδένες (**σχήμα 2**). Οι μικροί ιδρωτοποιοί αδένες είναι μεροκρινείς και εκκρίνουν κατευθείαν στο δέρμα και βρίσκονται στις πιο πολλές περιοχές του σώματος. Ο άνθρωπος έχει περίπου τρία εκατομμύρια μικρούς ιδρωτοποιούς αδένες, και είναι πολυπληθείς ειδικά στις παλάμες των άκρων χειρών και στα πέλματα. Οι αδένες αυτοί παράγουν τον ιδρώτα, μέσω του οποίου αποβάλλονται από τον οργανισμό διάφορες άχρηστες ουσίες και νερό με αποτέλεσμα να ρυθμίζεται η θερμοκρασία του σώματος. Αποτελούνται από το εκκριτικό μέρος που βρίσκεται μέσα στο χόριο και από έναν εκφορητικό πόρο, ο οποίος εκβάλλει με υποστρόγγυλο στόμιο στην επιφάνεια του δέρματος. Το εκκριτικό μέρος του αδένος είναι περιελιγμένο και ακολουθεί μια ευθεία ή λοξή πορεία μέσα στο χόριο, αλλά καθίσταται σπειροειδής, καθώς διέρχεται από την επιδερμίδα ως το στόμιο του, έναν εκφορητικό πόρο.

Οι μεγάλοι αδένες ή αλλιώς οσμηγόνους αδένες είναι συγκεντρωμένοι κυρίως στη μασχάλη, στην άλω του μαστού, στην περιοχή των έξω γεννητικών οργάνων και στην περιοχή του πρωκτού. Οι αδένες



Σχήμα 3. Συσκευασία του πρώτου αντιδρωτικού προϊόντος που κυκλοφόρησε με την ονομασία *Stopette®-US D168109 S*

αυτοί είναι αποκρινείς και εκκρίνουν μέσα στα θυλάκια των τριχών μετά την εφηβεία έκκριμα ιδιόζουσας και χαρακτηριστικής οσμής. Οι οσμηγόννοι αδένες είναι περισσότεροι στις γυναίκες.

Οι αποκρινείς αδένες ανάλογα με τη θέση που βρίσκονται από την εφηβεία και μετά, αρχικά βγάζουν έναν άοσμο στείρο από μικρόβια ιδρώτα. Συμπαράσφύρουν όμως λιπίδια από το σμήγμα που διασπώνται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα που δυσοσμούν. Η λειτουργία τους σταματά στην κλιμακτήριο και γίνεται πιο έντονη κατά την κύηση και την έμμηνου ρύση. Οι μεροκρινείς (εξωκρινείς) αδένες ρυθμίζουν τη θερμοκρασία του σώματος με την έκκριση του ιδρώτα ο οποίος εξατμιζόμενος προκαλεί ψύξη του δέρματος. Οι μεροκρινείς αδένες αρχικά εκκρίνουν ένα διαυγές, αραιό υδατικό διάλυμα στην

επιφάνεια του δέρματος. Η τελικά δυσάρεστη οσμή του ιδρώτα οφείλεται τόσο στην αποσύνθεση του πλούσιου σε οργανικές ουσίες εκκρίματος των αποκρινών αδένων από τα βακτήρια του δέρματος όσο και στην αποβολή μέσω του ιδρώτα συστατικών των τροφών που μυρίζουν. Η δυσάρεστη οσμή προέρχεται κυρίως από λιπαρά οξέα (βουτυρικό, καπρυλικό) και από προϊόντα διάσπασης πρωτεϊνών. Το pH του ιδρώτα από όξινο αρχικά μετατρέπεται σταδιακά σε ουδέτερο $\text{pH} \sim 7^{3,4}$.

2 Αντιδρωτικά και αποσμητικά σκευάσματα

2.1 Μηχανισμός δράσης των αντιδρωτικών και των αποσμητικών προϊόντων

Τα αποσμητικά και αντιδρωτικά σκευάσματα

έχουν σκοπό την παρεμπόδιση της υπερβολικής έκκρισης ιδρώτα, την παρεμπόδιση της βακτηριακής αποσύνθεσης του ιδρώτα ή/και την κάλυψη της δυσάρεστης οσμής του ιδρώτα με αρωματικές ουσίες.

Τα **αποσμητικά προϊόντα** έχουν σκοπό τη μείωση της οσμής του παραγόμενου ιδρώτα. Περιέχουν αντιμικροβιακές ουσίες, αρώματα, ουσίες που δεσμεύουν τα δύσοσμα προϊόντα της αποσύνθεσης του ιδρώτα και πολλές φορές και αντιδρωτικές ουσίες. Οι αντιμικροβιακές ουσίες αυτές πρέπει να έχουν ισχυρή αντιβακτηριακή δράση έναντι ευρέως φάσματος βακτηρίων, να μην είναι τοξικές ή ερεθιστικές για το δέρμα, να είναι μην είναι φωτοευαίσθητες, να είναι σταθερές και συμβατές με τα υπόλοιπα συστατικά του προϊόντος και να μην καταστρέφουν τα ρούχα⁴.

Τα **αντιδρωτικά προϊόντα** δρουν με εντελώς διαφορετικό τρόπο αναστέλλοντας την έκκριση του ιδρώτα. Τα αντιδρωτικά αποτελούνται από άλατα μετάλλων (αργιλίου) που φράζουν τον πόρο του ιδρωτοποιού αδένά λόγω της καταβύθισης των πρωτεϊνών που προκαλούν (ενώνονται με τα ινίδια κερατίνης του πόρου), σχηματίζουν ένα είδος γέλης που εμποδίζει τη ροή του ιδρώτα προς τα έξω. Η αντιδρωτική δράση των αντιδρωτικών σκευασμάτων αξιολογείται με σύγκριση του ρυθμού παραγωγής ιδρώτα από την μασχάλη εθελοντών μετά την εφαρμογή του σκευάσματος με τον ρυθμό παραγωγής ιδρώτα χωρίς την εφαρμογή σκευάσματος. Ο έλεγχος διεξάγεται κάτω από καθορισμένες συνθήκες θερμοκρασίας και σχετικής υγρασίας. Μετά από 40λεπτη περίοδο παραμονής στο ρυθμισμένο χώρο γίνεται συλλογή του παραγόμενου ιδρώτα σε δύο διαδοχικές περιόδους διάρκειας 20 λεπτών και στη συνέχεια προσδιορισμός της ποσότητας του ιδρώτα με ζύγιση. Ο προσδιορισμός του παραγόμενου ιδρώτα μπορεί να γίνει και με χρήση ηλεκτρονικού υγρόμετρου. Η αντιδρωτική δράση εκφράζεται ποσοτικά με την εκατοστιαία ελάττωση του ρυθμού εφίδρωσης η οποία πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 20%⁵.

2.2.Μορφές αντιδρωτικών και αποσμητικών σκευασμάτων

Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα κυκλοφόρησε στην αγορά

το πρώτο εμπορικό αποσμητικό με την ονομασία MUM® από έναν εφευρέτη στη Φιλαδέλφεια των Η.Π.Α. το όνομα του οποίου έχει χαθεί στην ιστορία. Το πρώτο αντιδρωτικό προϊόν κυκλοφόρησε το 1941 στις Η.Π.Α. με την ονομασία Stopette®⁶ και κατοχυρώθηκε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας από τον Jules Bernard Montenier. Ο Montenier αρχικά έλυσε το πρόβλημα της αυξημένης οξύτητας των διαλυμάτων του χλωριούχου αργιλίου αλλά με μία ακόμη πατέντα το 1952 κατοχύρωσε την ειδική συσκευασία του προϊόντος⁷ (σχήμα 3).

Τα roll-ons ανακαλύφθηκαν γύρω στο 1950 και λίγο αργότερα ανακαλύφθηκαν τα αερολύματα, τα οποία έγιναν αμέσως δημοφιλή γιατί επιτρέπουν στο χρήστη να αποφεύγεται η επαφή του προϊόντος με τη μασχάλη αλλά και λόγω της ανάλαφρης αίσθησης που προσφέρουν. Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του '60 τα μισά από τα αποσμητικά που πωλούνταν στις Η.Π.Α. ήταν αερολύματα. Στις αρχές της δεκαετίας του '70 η δημοτικότητα των αερολυμάτων μειώθηκε λόγω της απαγόρευσης της χρήσης των προωθητικών χλωροφθορανθράκων, αλλά και της απαγόρευσης από τον FDA το 1977 της χρήσης αερολυμάτων που περιέχουν ενώσεις του αργιλίου λόγω των ανησυχιών για τη μακροχρόνια εισπνοή. Σταδιακά τα αντιδρωτικά ραβδία γίνονται όλο και περισσότερο δημοφιλή.

Στη σημερινή εποχή τα αντιδρωτικά και τα αποσμητικά προϊόντα κυκλοφορούν στην αγορά ως αερολύματα (aerosols), σκευάσματα περιστρεφόμενης σφαίρας (roll-ons), ραβδία (sticks), κρέμες και σκόνες. Στις Η.Π.Α. πλέον τα αποσμητικά θεωρούνται καλλυντικά προϊόντα ενώ τα αντιδρωτικά σκευάσματα κατηγοριοποιούνται ως φάρμακα OTC.

✓ **Σκευάσματα περιστρεφόμενης σφαίρας (roll on):** Είναι συνήθως γαλακτώματα ή υδατοαλκοολικά διαλύματα στα οποία το ιξώδες αυξάνεται με προσθήκη παραγώγων κυτταρίνης, πυριτικών γαιών ή με πηκτές ακρυλικών πολυμερών. Εφαρμόζονται στο δέρμα με τη βοήθεια ειδικής σφαίρας που είναι τοποθετημένη στο άκρο της συσκευασίας και η οποία σύρεται πάνω στο δέρμα και αποθέτει ομοιόμορφα το σκεύασμα.

✓ **Αερολύματα (spray):** Το αερόλυμα αποτελεί-

ται συνήθως από 7-10% αντιδρωτικό εναιώρημα και 90-93% μίγμα προωθητικών αερίων. Το αντιδρωτικό εναιώρημα περιέχει συνήθως άλατα αργιλίου διεσπαρμένα σε κάποιον ελαιώδη φορέα και ουσίες που υποβοηθούν τη διασπορά των αλάτων του αργιλίου. Τα αποσμητικά αερολύματα βασίζονται σε αλκοολικά διαλύματα του αντιμικροβιακού παράγοντα.

✓ **Ραβδία (sticks):** Τα αποσμητικά ραβδία βασίζονται στο σχηματισμό διαφανούς πηκτής κατά την αντίδραση στεατικού νατρίου με αιθανόλη. Η αιθανόλη μπορεί να αντικατασταθεί από λιγότερο πτητικές αλκοόλες, όπως η προπυλενογλυκόλη και η 1,3 βουτυλενογλυκόλη. Στα σκευάσματα αυτά δεν πρέπει να προστίθενται ουσίες με όξινη αντίδραση διότι προκαλούν υδρόλυση του στεατικού νατρίου. Τα αντιδρωτικά ραβδία εκτός των άλλων συστατικών έχουν ως κύριο συστατικό τη πτητική σιλικόνη η οποία λόγω του αδιάβροχου χαρακτήρα της προστατεύει το δέρμα.

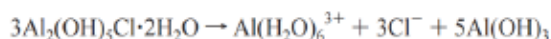
✓ **Αντιδρωτικές κρέμες:** Οι αντιδρωτικές κρέμες περιέχουν πάντα σε ποσοστό 15 έως 20% κάποιο όξινο άλας με αντισηπτικές ιδιότητες, γαλακτωματοποιητές και διυγρυντικές ενώσεις όπως γλυκερίνη, προπυλενογλυκόλη, σορβιτόλη και πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG-400) σε συγκεντρώσεις 3-10%.

✓ **Αντιδρωτικές σκόνες:** Οι αντιδρωτικές σκόνες είναι οι λιγότερες δραστικές από όλα τα αντιδρωτικά προϊόντα και ως αντιδρωτικό παράγοντα περιέχουν συνήθως σκόνη υδροξυχλωριούχου αργιλίου που επικαλύπτεται με πολυαιθυλενογλυκόλη μεγάλου μοριακού βάρους. Ορισμένες φορές χρησιμοποιούνται και κατάλληλες ενώσεις ως απορροφητικά υγρασίας όπως καολίνη σε ποσοστό μέχρι 40%.

3. Άλατα του αργιλίου σε αντιδρωτικά προϊόντα
Το **τριχλωριούχο αργίλιο** εμφανίστηκε ως αντιδρωτική ουσία στην αγορά για πρώτη φορά το 1916. Είναι η πιο αποτελεσματική αντιδρωτική ουσία αλλά είναι ερεθιστική και προκαλεί και μεγάλη φθορά στα ρούχα. Κυκλοφορεί σε συγκεντρώσεις 6,5 και 20 % σε 95% αιθανόλη, αν και περισσότερο χρησιμοποιείται ως συνταγογραφούμενο σκεύασμα για την αντιμετώπιση της υπεριδρώσεως. Συχνά

ενσωματώνεται και σαλικυλικό οξύ διότι θεωρείται ότι αφενός αυξάνει την απορρόφηση μέσα από την κερατίνη στιβάδα και αφετέρου διαθέτει και το ίδιο αντιδρωτικές ιδιότητες.

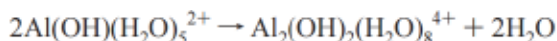
Το 1947 εισήχθη στην αγορά καλλυντικών το υδροξυχλωριούχο αργίλιο $\text{Al}_2(\text{OH})_5\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ και από τότε χρησιμοποιήθηκε ευρέως για την παρασκευή αντιδρωτικών προϊόντων^{8,9}. Το σύμπλοκο αυτό του αργιλίου είναι λιγότερο αποτελεσματικό από το τριχλωριούχο αργίλιο αλλά και λιγότερο ερεθιστικό για το δέρμα. Σε υδατικό διάλυμα, το υδροξυχλωριούχο αργίλιο πολυμερίζεται, σχηματίζοντας έναν αριθμό πολυμερών, μερικά από τα οποία παίζουν κρίσιμο ρόλο στην αντιδρωτική δράση του¹⁰. Για την καλύτερη κατανόηση της χημείας πίσω από την αντιδρωτική δράση του υδροξυχλωριούχου αργιλίου, απαιτούνται δομικές πληροφορίες σε μοριακό επίπεδο σχετικά με τα πολυμερή που εμπλέκονται σε αυτή τη δράση. Ο μηχανισμός πολυμερισμού του υδροξυχλωριούχου αργιλίου κατά την αραίωση και τη γήρανση των υδατικών διαλυμάτων του αποτελείται από διάφορα βήματα. Τα οκταεδρικά μονομερή, $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_3$, που σχηματίζονται με την ακόλουθη αντίδραση αραίωσης σε νερό:



υποβάλλονται σε αποπρωτονίωση:



και στη συνέχεια σχηματίζουν διμερή ως εξής:



Η αποπρωτονίωση των διμερών προκαλεί περαιτέρω πολυμερισμό, με αποτέλεσμα το σχηματισμό μεγαλύτερων πολυμερών, όπως τα είδη:



και τελικά τα είδη Al_{14} - Al_{200} . Η σύσταση των διαλυμάτων του υδροξυχλωριούχου αργιλίου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η θερμοκρασία, το pH του διαλύματος, και ο χρόνος από την παρασκευή του. Λόγω της πολυπλοκότητας του συμπλό-

κου του υδροξυχλωριούχου αργιλίου είναι δύσκολο να ληφθούν λεπτομερές δομικές πληροφορίες με πειραματικές μεθόδους. Η ύπαρξη των μονομερών, διμερών, και Al₁₃-πολυμερών έχει αποδειχθεί με μεγάλο αριθμό πειραμάτων που περιλαμβάνουν τη χρήση διαφόρων αναλυτικών τεχνικών όπως η τεχνική ακτίνων-X¹¹, η φασματοσκοπία NMR¹², η φασματοσκοπία Raman¹³ και η φασματοσκοπία IR¹⁴. Άλλα είδη όπως τριμερή και εξαμερή έχουν προταθεί με ποτενσιομετρικές τεχνικές¹⁵.

Σε πειράματα μοριακού μοντελισμού, που πραγματοποιήθηκαν μελετώντας τη γενική οκταεδρική δομή των μονομερών και τις δομές διμερών, τριμερών και εξαμερών του υδροξυχλωριούχου αργιλίου αποδείχθηκε ότι τα ιόντα χλωρίου διαδραματίζουν αναμφισβήτητα σημαντικό ρόλο στη δομή του κάθε πολυμερούς¹⁶. Μελέτη πολυμερών με n=2-6 κατέδειξε ότι αποτελούνται από οκταεδρικές μονάδες που συνδέονται μέσω γεφυρών OH, με μόρια H₂O ενώ τα ιόντα Al³⁺ τοποθετούνται σε περιφερικές θέσεις. Σε μικρότερα είδη, όπως στο μονομερές και στο διμερές διαπιστώθηκε ότι τα ιόντα Cl- συμμετέχουν στην οκταεδρική δομή¹⁵. Αυτό είναι σε συμφωνία με ευρήματα άλλων ερευνητικών ομάδων που αναφέρουν ότι δε βρίσκονται όλα τα ιόντα χλωρίου στην ελεύθερη ιοντισμένη τους μορφή^{11,13}.

Σύμφωνα με τον Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων FDA η συγκέντρωση του υδροξυχλωριούχου αργιλίου σε αντιδρωτικά προϊόντα δε θα πρέπει να υπερβαίνει το ποσοστό 25% w/v. Τόσο οι αμερικανικές όσο και οι ευρωπαϊκές αρχές δηλώνουν ότι τα παραπάνω προϊόντα δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται σε ερεθισμένη επιδερμίδα. Άλλες ενώσεις του αργιλίου όπως το τριχλωριούχο αργίλιο σε σύμπλοκο με την προπυλενογλυκόλη ή με πολυαιθυλενογλυκόλη καθώς και σύμπλοκα αργιλίου με γλυκίνη χρησιμοποιούνται επίσης ως αντιδρωτικά^{17,18}. Οι ενώσεις του αργιλίου μειώνουν την ποσότητα του ιδρώτα που φτάνει στην επιφάνεια του δέρματος προκαλώντας μηχανική παρεμπόδιση του εκφορητικού πόρου του εκκριτικού ιδρωτοποιού αδένου. Θεωρείται ότι τα μέταλλα αυτά με την εφαρμογή τους κατακρημνίζονται στους ιδρωτοποιούς αδένες καθώς σχηματίζονται τα αδιάλυτα υδροξείδιο του αργιλίου τα οποία στη συνέχεια μπλοκάρουν

τον εκφορητικό πόρο του αδένου και εμποδίζουν την έκκριση του ιδρώτα στην επιφάνεια του δέρματος.¹⁹ Η εκκριτική μοίρα του αδένου δεν επηρεάζεται από τα μέταλλα αυτά αν και η μακροχρόνια παρεμπόδιση του εκφορητικού πόρου οδηγεί σε δομική και λειτουργική εκφύλιση του αδένου με συνέπεια την απώλεια της εκκριτικής λειτουργίας.

4. Τοξικότητα του αργιλίου

Το αργίλιο είναι ευρέως διαδεδομένο στη φύση και η κύρια πηγή πρόσληψης του από τον άνθρωπο είναι μέσω της διατροφής. Αντιδρωτικά προϊόντα, εμβόλια, αντιόξινα φάρμακα, υγρά παρεντερικής διατροφής και σωματίδια λόγω επαγγελματικής έκθεσης αποτελούν σημαντικές πηγές έκθεσης στο αργίλιο. Το σκελετικό σύστημα, οι πνεύμονες, οι μύες, το ήπαρ, ο εγκέφαλος και το αίμα περιέχουν 60, 25, 10, 3, και 1% αντίστοιχα του σωματικού "φορτίου" υπό φυσιολογικές συνθήκες. Στους πνεύμονες συναντάται η μεγαλύτερη συγκέντρωση του αργιλίου και ακολουθούν τα οστά, το ήπαρ, η σπλήν, η καρδιά, τα νεφρά, ο εγκέφαλος και οι μύες.

Το αργίλιο θεωρείται γενικά ασφαλές, ωστόσο οι επιπτώσεις του από την αλληλεπίδραση του με τα βιολογικά συστήματα είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστες. Έχει συνδεθεί με πολλές ασθένειες συμπεριλαμβανομένου και νευρολογικών διαταραχών. Έχει διαπιστωθεί ότι προκαλεί τοξικότητα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία καθώς οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο για την απομάκρυνση του αργιλίου. Οξεία τοξικότητα από το αργίλιο είναι πιθανόν να συμβεί στην περίπτωση της έκπλυσης της ουροδόχου κύστης με διάλυμα 1% αργιλίου για τη θεραπεία αιμορραγίας. Έχει παρατηρηθεί χρόνια τοξικότητα με αργίλιο σε περιπτώσεις ασθενών με εγκεφαλοπάθεια όπου η συγκέντρωση του αργιλίου εμφανίζεται κατά 10 φορές αυξημένη σε διάφορα όργανα εκτός από τους πνεύμονες όπου η αύξηση της είναι λιγότερη. Επιπλέον έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πιθανή συσχέτιση της απορρόφησης του αργιλίου των αντιδρωτικών προϊόντων με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer^{20,21}.

Τα τελευταία χρόνια αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό η ενσωμάτωση του αργιλίου στα καλλυντικά

προϊόντα λόγω της αποδεδειγμένης διαδερμικής απορρόφησης του και της οιστρογονικής δράσης του (μέταλλο-οιστρογόνο)²². Έχει διατυπωθεί από ορισμένους ερευνητές η υπόνοια ότι η απορρόφηση του αργιλίου από την περιοχή της μασχάλης που εφαρμόζονται τα αντιδρωτικά καλλυντικά προϊόντα μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού^{23,24}. Σε αρκετές μελέτες ανιχνεύεται αργίλιο σε σημεία του μαστού όπου γίνεται τοπική εφαρμογή ενώσεων του αργιλίου που χρησιμοποιούνται σε αντιδρωτικά προϊόντα^{25,26}. Υπάρχουν ωστόσο αρκετά αναπάντητα ερωτήματα που σχετίζονται με το κατά πόσο η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων αργιλίου μπορεί να οδηγήσει σε τυχόν αρνητικές επιπτώσεις στο μαστό, όπως στην ανάπτυξη καρκίνου, αλλά και με το από όπου προήλθε το αργίλιο που έχει βρεθεί συγκεντρωμένο στο μαστικό αδένα²⁷. Ωστόσο, η τροποποίηση της έκφρασης των mRNAs για τις S100 δεσμευτικές του ασβεστίου πρωτεΐνες μετά από μακροχρόνια έκθεση σε αργίλιο των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων MCF-7 χρήζει περαιτέρω διερεύνησης^{28,29}. Οι S100 είναι πολυλειτουργικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες που είναι γνωστό ότι λειτουργούν ενδοκυτταρικά για τη ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου. Φωσφορυλίωση και τροποποιημένη έκφραση των πρωτεϊνών S100 έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα^{30,31}. Αν και οι λόγοι για την αναφερόμενη αύξηση της έκφρασης των S100 πρωτεϊνών στην περίπτωση καρκίνου του μαστού δεν έχουν επακριβώς καθοριστεί, η οποιαδήποτε συσχέτιση με τα αυξημένα επίπεδα αργιλίου στο μαστό αξίζει περαιτέρω διερεύνησης³². Τα σύμπλοκα του αργιλίου ως συστατικά αντιδρωτικών παρασκευασμάτων μπορούν και συνδέονται με τους κυτταρικούς υποδοχείς οιστρογόνων άλλοτε δεσμεύοντας τους, άλλοτε μιμούμενες την οιστρογονική δράση και άλλοτε διαμορφώνοντας τη δράση τους. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την ικανότητα ορισμένων μεταλλο-ιόντων να συνδέονται με τους υποδοχείς των οιστρογόνων³³. Έγινε συνεπώς εμφανές ότι ακόμη και ανόργανες ουσίες μπορούν να δράσουν ως «ξενοοιστρογόνα». Οι ενώσεις αυτές ονομάζονται

«μεταλλοοιστρογόνα». Αυτό το εύρημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού καθώς έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ των οιστρογόνων και της ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού³⁴. Ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει ομοιότητες με τον καρκίνο του προστάτη. Ο ρόλος των ορμονών, όπως είναι η τεστοστερόνη και τα οιστρογόνα στην καρκινογένεση έχει επιβεβαιωθεί. Παρά τις προσπάθειες σε παγκόσμια κλίμακα από πολλά ερευνητικά εργαστήρια για την εύρεση της παθογένειας αυτών των ασθενειών είμαστε ακόμη μακριά από το τελικό αποτέλεσμα. Προϊόντα προσωπικής φροντίδας τα οποία περιέχουν οιστρογόνα ή μέταλλο-οιστρογόνα αντιμετωπίζονται με σκεπτικισμό σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, ειδικά σε νέες γυναίκες. Στις Η.Π.Α. υπάρχει μία παράλληλη αύξηση των περιστατικών καρκίνου του μαστού και καρκίνου του προστάτη σε σχέση με μη ορμονοεξερτώμενους καρκίνους. Έχει διαπιστωθεί ότι προκαλείται ακούσια και μακροχρόνια διαδερμική απορρόφηση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων από το μπλοκάρισμα των αποκρινών ιδρωτοποιών αδένων που προκαλείται από αντιδρωτικά προϊόντα που περιέχουν ενώσεις του αργιλίου. Το γεγονός ότι η παγκόσμια αύξηση της χρήσης αντιδρωτικών προϊόντων είναι παράλληλη με την αύξηση των θανάτων από καρκίνο του μαστού και του προστάτη εγείρει έντονη ανησυχία. Πρόσφατα παρουσιάστηκε μελέτη που βασίζεται σε διεπιστημονική βιβλιογραφία με βάση αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με το πως μια τέτοια σύνδεση σχετική με τη χρήση αντιδρωτικών προϊόντων μπορεί να προκαλέσει τη διεξαγωγή επιβεβαιωτικής έρευνας με στόχο την αναζήτηση της αιτιολογίας και την ανεύρεση τρόπων πρόληψης των καρκίνου του μαστού και του προστάτη³⁵. Σε πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι μακροχρόνια έκθεση σε αργίλιο ($AlCl_3$), σε όμοιες συγκεντρώσεις με αυτές που έχουν μετρηθεί στον ανθρώπινο μαστό, διαφοροποιεί καλλιεργημένα επιθηλιακά κύτταρα από φυσιολογικό μαστικό αδένα ποντικού (NMuMG) στα οποία εφαρμόστηκε *in vitro* η δοκιμασία soft agar. Υποδόριες ενέσεις αυτών των κυττάρων σε τρία διαφορετικά είδη ποντικών με μειωμένη ανοσοανεπάρκεια έδειξαν ότι τα

τυφλά δείγματα από επιθηλιακά κύτταρα NMuMG σχηματίζουν καρκινικούς όγκους και μεταστάσεις σε μικρότερο βαθμό από τα κύτταρα τα οποία είχαν εκτεθεί σε αργίλιο και μόνο σε δύο είδη ποντικών. Αντίθετα τα κανονικά δείγματα από καλλιεργημένα επιθηλιακά κύτταρα NMuMG τα οποία είχαν εκτεθεί σε αργίλιο σχηματίζονται καρκινικοί όγκοι και μεταστάσεις σε όλα τα είδη των ποντικών που μελετήθηκαν. Αυτό το αποτέλεσμα συνηγορεί με την μεταλλαξιογόνο δράση του $AlCl_3$. Τα ευρήματά

αυτά αποδεικνύουν ότι συγκεντρώσεις αργιλίου όμοιες με εκείνες που έχουν μετρηθεί στον ανθρώπινο μαστό μεταλλάσσουν καλλιεργημένα επιθηλιακά κύτταρα μαστού, έτσι ώστε να μπορούν να σχηματίσουν καρκινικούς όγκους και να προκαλέσουν μεταστάσεις σε καθιερωμένα μοντέλα καρκίνου ποντικών. Οι παρατηρήσεις αυτές παρέχουν πειραματική απόδειξη ότι τα άλατα του αργιλίου θα μπορούσαν να είναι καρκινογόνοι περιβαλλοντικοί παράγοντες για το μαστό³⁶. □

Antiperspirant products and aluminum

Eleni Kalogria*¹, Athanasia Varvaresou², Evaggelia Protopapa², Irene Panderi¹

¹National and Kapodistrian University of Athens, School of Pharmacy, Division of Pharmaceutical Chemistry, Laboratory of Pharmaceutical Analysis, Panepistimiopolis, Zografou 157 71, Athens, Greece

² University of West Attica, Faculty of Health and Welfare Sciences, Department of Biomedical Sciences, Division of Aesthetics and Cosmetic Science, Campus 1, Agiou Spyridonos, 12243, Egaleo, Athens, Greece.

KEYWORDS:

Antiperspirant products; Aluminium; antiperspirants; cosmetics

SUMMARY

Aluminum salts, such as aluminum chlorohydrate, has been introduced on the market since 1947 and are the active ingredients of antiperspirant in underarm and bodycare cosmetics applied to the underarm and breast area. The effects of widespread, long-term and increasing use of aluminum salts in these cosmetics remain unknown. Aluminum is known to have a genotoxic profile, capable of causing both DNA alterations and epigenetic effects, and this could be consistent with a potential role in breast cancer. Results reported in a recent research demonstrate that aluminum in the form of aluminum chloride or aluminum chlorohydrate can interfere with the function of oestrogen receptors of MCF7 human breast cancer cells, both in terms of ligand binding and in terms of oestrogen-regulated reporter gene expression. This adds aluminum to the increasing list of metals capable of interfering with oestrogen action and termed metalloestrogens. The use of aluminum antiperspirants has also been linked with increased risk of Alzheimer's disease due to the possible systemic accumulation of aluminum; however this hypothesis remains controversial.

Corresponding author

Eleni Kalogria,
e-mail: ekalogria@gmail.com

REFERENCES

- 1 Κατρίτσης Ε., Παπαδόπουλος Ν. (2002) Ανατομική του Ανθρώπου, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα.
- 2 Παπαϊωάννου Γ.Θ. (2000) Κοσμητολογία, Συστατικά, παρασκευή, χρήση καλλυντικών, 3^η έκδοση, Αθήνα.
- 3 Τσιρίβας Ε., Βαρβαρέσου Α., Παπαγεωργίου Σ. (2016) Εφαρμοσμένη Κοσμητολογία Δερμοκαλλυντικά, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα.
- 4 Chen C.-P., Chen C.-C., Huang C.W., Chang Y.-C. Evaluating Molecular Properties Involved in Transport of Small Molecules in Stratum Corneum: A Quantitative Structure-Activity Relationship for Skin Permeability. *Molecules*, 23, 911, 2018. DOI: 10.3390/molecules23040911
- 5 Αυγουστάκης Κ. (2003) Σημειώσεις Χημείας και Τεχνολογίας Καλλυντικών, Πανεπιστημίο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα.
- 6 US Patent No. 2,230,084, Inventor: Jules B Montenier, Patented 1941.
- 7 US D168109 S, Inventor: Jules B Montenier, Patented 1952.
- 8 Fitzgerald J. J., Rosenberg A. H. (1999) Chemistry of Aluminum Chlorohydrate and Activated Aluminum Chlorohydrates. In Antiperspirants and Deodorants; Laden K., Ed. Marcel Dekker, New York, Vol. 20.
- 9 Kalogria E., Varvaresou A., Papageorgiou S., Protou E., Tsaknis I., Matikas A., Panderi I., Pre-Column Derivatization HPLC Procedure for the Quantitation of Aluminium Chlorohydrate in Antiperspirant Creams Using Quercetin as Chromogenic Reagent, *Chromatographia* 77, 1275–1281, 2014.
- 10 Fitzgerald J. J. (1988) Chemistry of Basic Commercial Aluminum Hydrolysis Complexes. In Antiperspirants Deodorants; Laden K., Felger C. B. Eds. Marcel Dekker, New York and Basel, Vol. 7, p 119.
- 11 Pophristic V., Balagurusamy V. S. K., Klein M. I. Structure and dynamics of the aluminum chlorohydrate polymer $Al_{13}O_4(OH)_{24}(H_2O)_{12}Cl_7$, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6, 919-923, 2004.
- 12 Bottero J. Y. Cases J. M. Flessinger F. Poirier J. E. J. Studies of hydrolyzed aluminum chloride solutions. 1. Nature of aluminum species and composition of aqueous solutions, *Phys. Chem.* 84, 2933, 1980.
- 13 Waters D. N., Henty M. S. Raman spectra of aqueous solutions of hydrolysed aluminium(III) salts, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 243, 1977.
- 14 Riesgraf D. A.; May M. L. Infrared Spectra of Aluminum Hydroxide Chlorides, *Appl. Spectrosc.* 32, 362, 1978.
- 15 Brosset C., Biedermann G., Sillen, L. G. Studies on the hydrolysis of metal ions. XI. The aluminum ion Al^{3+} . *Acta Chem. Scand.* 8, 1917, 1954.
- 16 Pophristic V. Klein M.L. Holerca M.N. Modeling Small Aluminum Chlorohydrate Polymers. *J. Phys. Chem. A* 108, 113-120, 2004.
- 17 Flick E.W. (1989) Cosmetic and Toiletry Formulations, Noyes Publications, Park Ridge, NJ.
- 18 Food and Drug Administration, Fed. Regist. 47 (No 162) (1982) 36492–36505; *Food and Drug Administration, Fed. Regist.* 68 (No 110) (2003) 34272–34293; EU Cosmetics Directive, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20100301:en:PDF76/768/EEC>.
- 19 Quartrale R.P. (1988) In: Laden K, Felge rCB, editors. The mechanism of antiperspirant action in eccrine sweat glands. New York: MarcelDekker, p.89–118.
- 20 Tomljenovic L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J. Alzheimers Dis.* 23, 567-598, 2011.
- 21 Frisardi V., Solfrizzi V., Capurso C., Kehoe P.G. Imbimbo BP, Santamato A, Dellegrazie F, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Panza F. Aluminum in the diet and Alzheimer's disease: from current epidemiology to possible disease-modifying treatment. *J. Alzheimers Dis.* 20, 17-30, 2010.
- 22 Pineau A., Fauconneau B., Sappino A.-P., Deloncle R., Guillard O. If exposure to aluminium antiperspirants presents health risks, its content should be reduced. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 28, 147–150, 2014.
- 23 Darbre P.D. Aluminium, antiperspirants and breast

- cancer. *J. Inorg. Biochem.* 99, 1912–1919, 2005.
- 24 Watson L.C., Gies D., Thompson E., Bejoy Th. Randomized Control Trial: Evaluating Aluminium-Based Antiperspirant Use, Axilla Skin Toxicity, and Reported Quality of Life in Women Receiving External Beam Radiotherapy for Treatment of Stage 0, I, and II Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 83, 29-34, 2012.
- 25 Milos J., Costas-Rodriguez M., Lavilla I., Bendicho C. Multiple small volume microwave-assisted digestions using conventional equipment for multi-elemental analysis of human breast biopsies by inductively coupled plasma optical emission spectrometry, *Talanta* 77, 1480–1496, 2009 .
- 26 Romanowicz-Makowska H., Forma E., Brys M., Krajewska W.E.M., Smolarz B. Concentration of cadmium, nickel and aluminum in female breast cancer. *Pol. J. Pathol.* 4, 257–261, 2011.
- 27 Mannello, F. Tonti G.A., Medda V., Simone P., Darbre P.D. Analysis of aluminium content and iron homeostasis in nipple aspirate fluids from healthy women and breast cancer-affected patients, *J. Appl. Toxicol.* 31, 262–269, 2011.
- 28 Darbre P.D., Pugazhendhi D., Mannello F. Aluminium and human breast diseases. *J. Inorg. Biochem.* 105, 1484–1488, 2011.
- 29 Exley C., Charles L.M., Barr L., Martin C., Polwart A., Darbre P.D., Aluminium in human breast tissue, *J. Inorg. Biochem.* 101, 1344–1346, 2007.
- 30 Ismail T.M., Zhang S., Fernig D.G., Gross S., Fernandez M.L.M., See V., Tozawa K., Tynan, C.J. Wang G., Wilkinson M.C., Rudland P.S., Barraclough R. Self-association of Calcium-binding Protein S100A4 and Metastasis. *J. Biol. Chem.* 285, 914-922, 2010 .
- 31 McKieran E., McDermott E.W., Evoy D. Crown J., Duffy M.J. The role of S100 genes in breast cancer progression. *Tumor Biol.* 32, 441–450, 2011.
- 32 Darbre P.D., Mannello F., Exley C. Aluminium and breast cancer: Sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology. , *J. Inorg. Biochem.* 128. 257–261, 2013.
- 33 Darbre P.D. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. *J. Appl. Toxicol.* 26, 191–197, 2006.
- 34 Miller W.R. Estrogen and Breast Cancer, Chapman and Hall, London, 1996.
- 35 Kris G. McGrath, Apocrine sweat gland obstruction by antiperspirants allowing transdermal absorption of cutaneous generated hormones and pheromones as a link to the observed incidence rates of breast and prostate cancer in the 20th century, *Medical Hypotheses* 72, 665–674, 2009.
- 36 Stefano J. Mandriota, Mirna Tenan, Paolo Ferrari and Andre-Pascal Sappino, Aluminium chloride promotes tumorigenesis and metastasis in normal murine mammary gland epithelial cells, *Int. J. Cancer* 139, 2781–2790, 2016.

Χημεία και φαρμακοτοξικότητα της κάνναβης: Σύγχρονες απόψεις

Χριστίνα Τεσσαρομμάτη¹, Γεώργιος- Αλβέρτος Καρίκας²

¹Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Τμήμα Βιοιατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αιγάλεω, Αθήνα

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ:

ιατρική κάνναβη; THC; CBD; γλαύκωμα; πολλαπλή σκλήρυνση; ναυτία; νοητικές λειτουργίες; εγκυμοσύνη; καρδιαγγειακό; ανοσοποιητικό

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κάνναβη λόγω της ευρύτατης διάδοσης της σε παγκόσμιο επίπεδο, θεωρείται από τα πλέον ερευνηθέντα θέματα εξαρτησιογόνων ουσιών στον άνθρωπο. Εντούτοις, πολλά ζητήματα ασφαλούς χορήγησης της με τη νόμιμη οδό, παραμένουν ακόμα αντιφατικά χωρίς πειστικές και οριστικές απαντήσεις. Η πληθώρα των φαρμακολογικών/τοξικών δράσεων της καπνιζόμενης κάνναβης οφείλεται στην πολλαπλή αλληλεπίδραση περισσότερων από 70 κανναβινοειδών, μεταβολικών και πυρολυτικών παραγώγων τους και άνω των 400 ενώσεων, που περιέχει η φυσική δρόγη. Εξ αυτών, μόνο η Δ9 και το ισομερές της Δ8-τετραϋδροκανναβινόλη ασκούν αποδεδειγμένα ψυχοφαρμακολογικές δράσεις. Τα υπόλοιπα κανναβινοειδή εκδηλώνουν ένα ευρύ φάσμα σημαντικών βιολογικών δράσεων και έχουν χρησιμοποιηθεί για το γλαύκωμα, τη ναυτία της χημειοθεραπείας, την αντιμετώπιση συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας, την ανθεκτική παιδική επιληψία κ.α. Ωστόσο, η τοξικότητα της κάνναβης έχει αδικαιολόγητα υποτιμηθεί, καθώς πρόσφατα ευρήματα έχουν αποκάλυψει κυτταρικό θάνατο από Δ9-THC με συρρίκνωση νευρώνων και κατακερματισμό του DNA στον ιππόκαμπο, ενώ ψηλές συγκεντρώσεις της φαίνεται ότι βλάπτουν τη νοητική λειτουργία, ελαττώνουν το συντονισμό των κινήσεων και την ικανότητα του ατόμου να εκτελεί πολύπλοκες δραστηριότητες. Επιπρόσθετα, η έκθεση στην κάνναβη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου, χωρίς να παραγνωρίζονται τα προβλήματα σε καρδιοαναπνευστικό, ανοσοποιητικό και γεννητικό σύστημα. Έτσι, παρ' όλες τις προσπάθειες νομιμοποίησης της κάνναβης, σε πολλές χώρες, η χρήση της ως θεραπευτικό μέσο παραμένει αμφιλεγόμενη, αφού δεν διασφαλίζεται επαρκώς ούτε η τιτλοποίηση της προιόντος, ούτε η νομική διαδικασία ελέγχου-χορήγησης του για θεραπευτικούς σκοπούς. Το παρόν άρθρο εστιάζεται σε θέματα, βοτανικής/φυτοχημείας, φαρμακολογίας και τοξικότητας, σε συνάρτηση με τις προσπάθειες θεραπευτικής χρήσης της «ιατρικής κάνναβης» και των συνθετικών της αναλόγων.

* Συγγραφέας για αλληλογραφία:

Γ.Α. Καρίκας,
Email: karikasg@uniwa.gr

1. Εισαγωγή

“Εις ηδονιστικός όλεθρος”*

Ιστορικά στοιχεία

Η λέξη προήλθε από τη Σκυθική και Θρακική γλώσσα. Η ελληνική ονομασία κάνναβη, με την οποία το φυτό είναι πλέον γνωστό σε όλο τον κόσμο, πιθανόν να προέρχεται από τις ασσυριακές λέξεις «Qunuby» και «Qunabu», που σημαίνουν είδος μεθυστικού καπνού, καθώς οι ψυχοτρόπες και ευφορικές ιδιότητες της κάνναβης ήταν γνωστές από την αρχαιότητα. Η λέξη συγγενεύει με το Περσικό «kanab», και το αγγλικό «canvas»¹.

Ο Ηρόδοτος, το 450 π.Χ., συνέκρινε τα ενδύματα από κάνναβη με αυτά από λινάρι, παρατηρώντας ότι μόνο κάποιος έμπειρος θα μπορούσε να αποφανθεί, αν είναι κατασκευασμένα από κάνναβη ή από λινάρι.

«Παράγεται δε εις την χώραν ταύτην [Θράκη] είδος τι καννάβεως πολύ ομοίας με το λίνον, πλην της ταχύτητος και του μεγέθους διότι κατά τα δυο ταύτα η κάνναβις είναι πολύ υπερτέρα του λίνου. Φύεται δε και αυτομάτως και σπειρόμενη, οι δε Θράκες κατασκευάζουσιν εξ αυτής ενδύματα πολύ ομοιάζοντα με τα λινά...Λαμβάνοντες λοιπόν οι Σκύθαι εκ του σπόρου τούτου, εισέρχονται υπό τα ξύλα τα οποία καλύπτονται από τα υφάσματα και ρίπτουν αυτόν επί των διαφανών υπό του πυρός λίθων. Καιόμενος δε ούτος καπνίζει και εκχέει καπνόν περισσότερον παρά παν άλλον ελληνικόν λουτρόν. Οι Σκύθαι παραφερόμενοι εκ του καπνού τούτου ωρύνονται»^{2,3,4}.

Σύμφωνα με την Pasquale, το παρασκεύασμα, που έδωσε η Ελένη στον Μενέλαο και τον Τηλέμαχο στη Σπάρτη, περιείχε όπιο, κάνναβη, υοσκύαμο, ατροπίνη (bella dona) και μανδραγόρα.

Οδύσ. δ§ 220*

(De Pasquale A 1982)

*αὐτίκ' ἄρ' εἰς οἶνον βάλε φάρμακον, ἔνθεν ἔπινον,
νηπενθές τ' ἄχολόν τε, κακῶν ἐπίληθον ἀπάντων.
ὃς τὸ καταβρόξειεν, ἐπὶν κρητῆρι μιγείη,
οὐ κεν ἐφημέριός γε βάλοι κατὰ δάκρυ παρειῶν,
οὐδ' εἴ οἱ κατατεθναῖη μήτηρ τε πατήρ τε,

οὐδ' εἴ οἱ προπάροιθεν ἀδελφεὸν ἢ φίλον υἱὸν
χαλκῷ δηιόωεν, ὃ δ' ὀφθαλμοῖσιν ὀρῶτο.
τοῖα Διὸς θυγάτηρ ἔχε φάρμακα μητιόεντα,
ἐσθλά, τὰ οἱ Πολύδαμνα πόρεν, Θῶνος παράκοιτις
Αἴγυπτι,

*«Γεώργιος Ιωακείμογλου, Καθηγητής Φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών ακαδημαϊκός έτσι τιτλοφορούσε άρθρο του με θέμα την ινδική κάνναβη το 1935»

1.1 Βοτανικά δεδομένα

Η **κάνναβη** είναι φυτό του γένους των κνιδωδών στο οποίο ταξινομούνται συνήθως τρία διακριτά είδη: *Κάνναβη η ήμερη* (*Cannabis sativa*), *Ινδική κάνναβη* (*Cannabis indica*) και *Cannabis ruderalis*.

(Οικογένεια Cannabaceae/Cannabinaceae/Cannabidaceae). Η *Cannabis sativa* L ταξινομήθηκε από τον Carl Linnaeus το 1753.

Η κάνναβη είναι ξυλώδες θαμνώδες φυτό ύψους από 0,5-2m, Είναι φυτό δίοικο με μόνο θηλυκά ή μόνο αρσενικά άνθη. Τα αρσενικά είναι πρωιμότερης ωρίμανσης προσφέροντας καλύτερη απόδοση και ποιότητα ινών. Από μορφολογική άποψη τα θηλυκά άνθη σχηματίζουν τις γνωστές «φούντες» οι οποίες είναι πλούσιες σε ρητίνη (μίγμα ανθισμένων κορυφών και φύλλων του φυτού). Σε κάθε βλαστό διακρίνονται τα γόνατα τα διογκωμένα μέρη του βλαστού από τα οποία αναπτύσσονται ο μίσχος με τα φύλλα. Η άνω επιφάνεια των φύλλων είναι σκληρή και σκουροπράσινη. Τα φύλλα είναι παλαμοειδή (με επτά λοβούς). Ωστόσο το μέγεθος και το σχήμα των φύλλων διαφέρει σημαντικά, ανάλογα με την γενετική προέλευση του φυτού. Η διάταξη των φύλλων έχει αντίθετη, εναλλάξιμη ή σπειροειδή φορά. Έχουν 6-11 cm σε μήκος και 2-15 cm σε πλάτος. Οι ομοαξονικές και οριζόντιες επιφάνειες των φύλλων είναι πράσινες, με διάσπαρτα ρητινώδη τριχώματα. Οι ταξιανθίες της κάνναβης είναι βοτριώδεις και μασχαλιαίες. Η θηλυκή ταξιανθία αποτελεί τη «φούντα». Τα θηλυκά φύλλα περιβάλλονται από βράκτια που επικαλύπτονται από αδενώδη τριχίδια⁵.

Τα θηλυκά φυτά είναι πλουσιότερα σε τριχίδια απ' ό,τι τα αρσενικά. Το θηλυκό άνθος που δεν έχει σπόρια ονομάζεται πολλές φορές «sinsemilia» από το Ισπανι-



Εικόνα 1. Α) Εικόνα ηλεκτρονικού μικροσκοπίου των αδενίσκων των τριχιδίων στην κορυφή φύλλου κάνναβης, πλούσιων σε ρητίνη **Β)** Νεαρή βλάστηση 5 ημερών. Συγκέντρωση δομών τριχιδίων (Photographing Cannabis under the Microscope. Ted Kinsman emkpph@rit.edu Rochester Institute of Technology Rochester, NY)

κό «sin semilia» (χωρίς σπόρια). Τα κύρια φύλλα είναι σύνθετα, με φυλλάκια που διατάσσονται ακτινοειδώς, ενώ τα βράκτια μπορεί να είναι απλά ή σύνθετα και άμισχα. Πάνω στα φύλλα φέρονται τρεις τύποι τριχών, εκ των οποίων οι αδενώδεις είναι τα όργανα έκκρισης της ρητίνης (χασίς) (**Εικόνα 1**).

Ο καρπός της κάνναβης είναι αχάινιο με δερματώδες περικάρπιο που συμφύεται πλήρως με το φλοιό του σπέρματος. Οι καρποί της κάνναβης είναι μικροί ωοειδείς με ελλειπτικό σχήμα, 2-6 mm καστανού ή τεφρού χρώματος με κηλίδες συχνά εφοδιασμένοι με πτητικό εξάρτημα και περιέχει συνήθως ένα έμβρυο. Παρουσιάζουν βιοποικιλότητα τόσο στα μορφολογικά, όσο και στα χημικά χαρακτηριστικά.

Το έμβρυο είναι μικρογραφία του φυτού και έχει δύο πόλους, ο ένας θα αποτελέσει το βλαστό και ο άλλος την ρίζα. Ο εμβρυακός βλαστός ονομάζεται βλαστίδιο και ο ακραίος οφθαλμός του πτερίδιο. Το ριζικό σύστημα της κάνναβης είναι πασσαλώδες με πολλές δευτερεύουσες ρίζες που διατάσσονται πλευρικά στο έδαφος. Η έκταση του ριζικού συστήματος εξαρτάται από τη σύσταση του εδάφους, με ικανότητα διεξόδου μέχρι βάθους 2 m και πλάτους 80 cm.

Η ανάπτυξη του ριζικού συστήματος, σε συνδυασμό και με τα χαρακτηριστικά του υπέργειου τμήματος, καθιστά την καλλιέργεια της κάνναβης, που δεν απαιτεί πολύ νερό, ιδιαίτερα ανταγωνιστική έναντι των ζιζανίων⁵⁻⁶⁻⁷.

Η *Cannabis ruderalis*, Janisch. είναι ένα είδος εγγενές στη Ρωσία που ανθίζει πρώιμα και είναι αν-



Εικόνα 2. Σπέρματα κάνναβης

θεκτική σε πλέον σκληρές καιρικές συνθήκες από ό,τι η *C. sativa* και η *C. indica*. Είναι σχετικά πτωχή σε κανναβινοειδή δεδομένου ότι η *C. ruderalis* έχει μικρότερη περιεκτικότητα σε τετραϋδροκανναβινόλη (THC) από την *C. sativa* και την *C. indica*.

Από τον καρπό της κάνναβης (**Εικόνα 2**) με σύνθλιψη εξάγεται το κανναβινέλαιο σε ποσοστό 20-35% που δεν περιέχει ενώσεις, όπως THC και κανναβιδιόλη (CBD). Το κανναβινέλαιο χρησιμοποιείται σε edibles προϊόντα (διατροφή των ωδικών πτηνών) και σε βιομηχανικές εφαρμογές (σαπωναποία και βερνικοποιία)^{6,7}.

Τα κυριότερα προϊόντα της κάνναβης είναι:

Η **Μαριχουάνα** (Marijuana), το πρασινωπό μείγμα αποξηραμένων θρυμμάτων από όλα τα μέρη του

φυτού, που περιέχει 0,2-5% THC και χρησιμοποιείται ευρέως για ευφορικούς και θεραπευτικούς λόγους. Το «**χασίς**», σκουρόχρωμη αποξηραμένη ρητίνη που παράγεται από τα αδενικά τριχίδια του φυτού, και περιέχει 5-12% THC και το **χασισέλαιο**, παχύρρευστο υλικό που παράγεται από παράνθια φύλλα της κάνναβης, με 20-60% THC^{7,8}.

1.2 Βιομηχανική/κλωστική κάνναβη

Από τον φλοιό του στελέχους της κλωστικής/αρσενικής κυρίως κάνναβης λαμβάνονται ίνες με διάμετρο 6-20mm. Οι ίνες του εμπορίου αποτελούνται από πολλές ίνες συγκολλημένες μεταξύ τους, μήκους 2,5m. Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή νομοθεσία, είναι σημαντικό για τη βιομηχανική κάνναβη να παράγεται αποκλειστικά από καλλιέργειες *C. sativa*, που έχουν καλλιεργηθεί για να παράγουν σπέρματα με ελάχιστα επίπεδα THC <2%. Η βιομηχανική κάνναβη έχει πολλαπλή χρήση. Οι παραγόμενες ίνες (28%) χρησιμοποιούνται για την κατασκευή σπάγκων, σχοινιών, δικτύων, υφασμάτων για σάκους, για πανιά ιστιοφόρων και για το «κανναβάτσο».

Υπάρχουν μελέτες σχετικά με την χρησιμοποίηση των σπόρων κάνναβης και των προϊόντων που παράγονται π.χ. αλεύρι, πρωτεΐνη, λάδι για ανθρώπινη χρήση λόγω της υψηλής θρεπτικής τους αξίας. Η *C. sativa* έχει καλλιεργηθεί καθ' όλη τη διάρκεια της ιστορίας για διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής σπορέλαιου, τροφίμων, της ίνας κάνναβης (για ενδύματα και σχοινί), για ιατρική χρήση, ακόμη και ως μέσον αναψυχής⁷.

Οι ίνες ανώτερης ποιότητας προωθούνται στην υφαντουργία, ενώ μεγάλο μέρος των υπόλοιπων ινών χρησιμοποιούνται από τη χαρτοβιομηχανία για παραγωγή χαρτιού ειδικής ποιότητας.

Το «καννάβι» των υδραυλικών αποτελείται από ίνες κοντές και σπασμένες, κατώτερης ποιότητας, που χρησιμοποιείται για τη σύνδεση των σωλήνων ύδρευσης. Οι ίνες της κάνναβης χρησιμοποιούνται ακόμα και για την κατασκευή υλικών μόνωσης και υλικών οικοδομών⁸. Κατασκευές από ίνες κάνναβης χρησιμοποιούνται στην αυτοκινητοβιομηχανία, ως μονωτικό και στεγανωτικό επίστρωμα των αυτοκινήτων. Όπως ελέγχθη η μόνη διαφορά μεταξύ της βιομηχανικής κάν-

ναβης και της ιατρικής κάνναβης είναι ότι η βιομηχανική κάνναβη παράγεται αποκλειστικά από την *C. sativa* που αναπαρήχθη συγκεκριμένα για να παραγάγει τις χαμηλότερες πιθανές συγκεντρώσεις THC. Ενώ η *C. indica* αναπαράγεται με σκοπό μόνο την υψηλή THC, η βιομηχανική κάνναβη έχει πάντα ίχνη THC και την φυσιολογικά υψηλή περιεκτικότητα σε CBD (έχει την υψηλότερη αναλογία CBD/THC από όλα τα υποείδη κάνναβης, ακόμη και από την *C. ruderalis*)⁹. Αυτό σημαίνει ότι η βιομηχανική κάνναβη δεν παράγει ψυχοτρόπες ουσίες, σε μεγάλες συγκεντρώσεις.

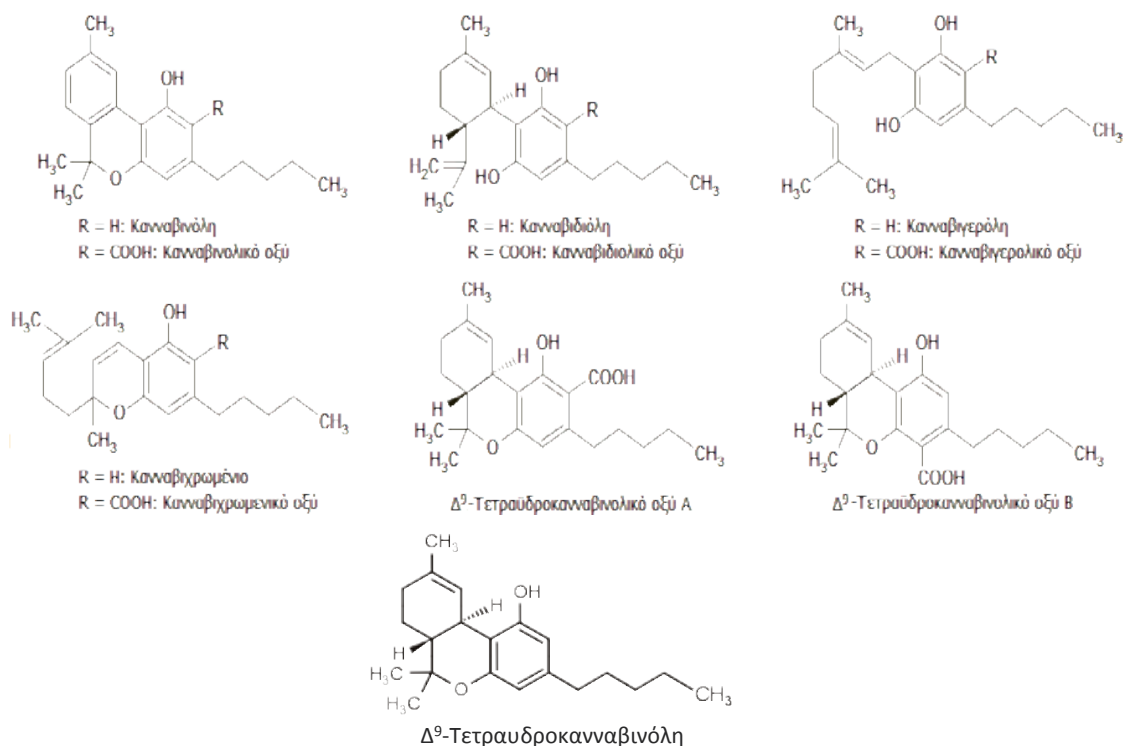
Η κάνναβη που παράγει βιομηχανική κάνναβη (hemp) έχει υψηλούς, ινώδεις μίσχους που είναι πολύ ισχυροί και έχουν πολύ λίγους ανθίζοντες οφθαλμούς. Η εντεριώνη (sheive) των στελεχών της κάνναβης χρησιμοποιείται ως υλικό στρωμνης ζώων και ιδιαίτερα των αλόγων ιππασίας, γιατί είναι 12 φορές περισσότερο απορροφητική από το άχυρο του σιταριού, απαλή, καθόλου ερεθιστική, έχει μεγάλη διάρκεια χρησιμοποίησης, δεσμεύει την υγρασία και τις οσμές, και δεν ελκύει έντομα και τρωκτικά. Το υλικό αυτό, μετά τη χρησιμοποίησή του, αποτελεί ένα άριστο χημικό-βελτιωτικό του εδάφους για ανθοκομικά φυτά και κηπευτικές καλλιέργειες. Ωστόσο στους αγρούς κλωστικής κάνναβης που η συγκομιδή γίνεται πριν ανθίσει ένα τμήμα παραμένει για να ωριμάσει ο σπόρος του επόμενου έτους. Τα φυτά αυτά είναι πλούσια σε ρητίνη την οποία χρησιμοποιούν οι αγρότες για προσωπική χρήση ή εμπορία.

Τα μικρομορφολογικά χαρακτηριστικά της επιφάνειας των σπόρων καθώς και του μεγέθους των μπορούν να διαφοροποιήσουν τις δραστικές ουσίες της φαρμακευτικής από την κλωστική κάνναβη.

Στην Ελλάδα είναι νόμιμα τα ακατέργαστα συγκομιζόμενα προϊόντα που προκύπτουν από την καλλιέργεια ποικιλιών κάνναβης του είδους *C. sativa* L χαμηλής περιεκτικότητας σε THC, μέχρι 0,2%, σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες διατάξεις της νομοθεσίας της Ευρωπαϊκής ένωσης¹⁰.

2. Χημεία κάνναβης

Η κάνναβη περιέχει άνω των 426 χημικών ενώσεων και περισσότερες από 70 τερπενοφαινόλες που



Σχήμα 1. Χημικές δομές κύριων κανναβινοειδών

απαντούν μόνο σ' αυτό το φυτό που ονομάζονται κανναβινοειδή. Δύο απ' αυτά η Δ^9 -THC και η λιγότερο δραστήρια Δ^8 -THC, έχουν σωματικές και ψυχικές επιδράσεις στον άνθρωπο, ενώ τα υπόλοιπα είναι αδρανή από ψυχοδραστική άποψη¹¹.

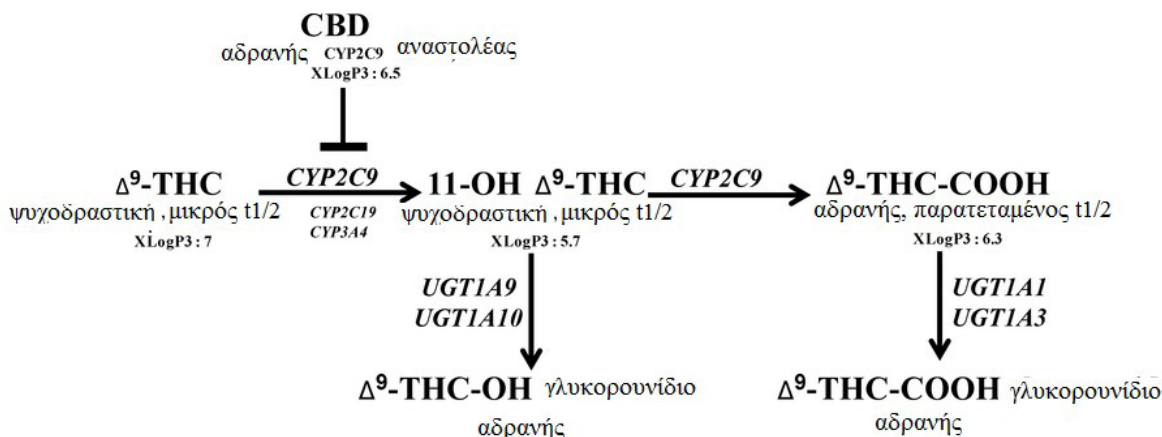
Ακόμη, περιέχει περί τα 120 συστατικά που ευθύνονται για το χαρακτηριστικό της άρωμα. Κυρίως πρόκειται για πτητικά τερπένια και σεσκιτερπένια, με σπουδαιότερο το μυρκένιο. Υπάρχουν ακόμη, λιναλοόλη, λεμονένιο τρανς-β-ο-κιμένιο, α-τερπινολένιο, τρανς-καρυοφυλλένιο, α-χουμουλένιο στο οποίο αποδίδεται το χαρακτηριστικό άρωμα της κάνναβης και καρυοφυλλένιο έναντι του οποίου εκπαιδεύονται τα ειδικά σκυλιά για την ανίχνευση κάνναβης.

Επιπλέον ένας μεγάλος αριθμός φυσικών ενώσεων διαφορετικών χημικών κατηγοριών έχει βρεθεί στην κάνναβη, όπως: αζωτούχες ενώσεις (αμινοξέα, πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες, ένζυμα), σάκχαρα

και παράγωγα, υδρογονάνθρακες, απλές αλκοόλες, αλδεΐδες, κετόνες, εστέρες, λιπαρά οξέα, λακτόνες, στεροειδή, φλαβονοειδή, κ.α.)⁹⁻¹¹.

Τα στελέχη της κάνναβης είναι κοντά, θαμνώδη, και έχουν σχετικά υψηλά ποσοστά THC. Έχουν μελετηθεί οι διαφορές μεταξύ *indica* και *sativa*. Η επικρατούσα θεωρία εστιάζεται στη γενετική παραγωγή της THC και CBD. Τα σημαντικότερα φυσικά κανναβινοειδή είναι η κανναβιδιόλη (CBD) η Δ^9 -THC, το ισομερές της Δ^8 -τετραυδροκανναβινόλη και η κανναβινόλη (CBN). Στο **Σχήμα 1** παρουσιάζονται οι χημικές δομές των βασικότερων κανναβινοειδών.

Τα φυτά που παράγουν υψηλά επίπεδα της THC εκφράζουν γονίδια που κωδικοποιούν την συνθάση του ενζύμου THCA, που μετατρέπει την κανναβιγερόλη CBG σε τετραυδροκανναβιγερολικό οξύ (THCA)⁶. Με βάση αυτά τα δεδομένα, τα είδη *indica* έχουν υψηλή THC:CBD αναλογία, ενώ



Σχήμα 2. Μεταβολισμός της THC

τα είδη sativa έχουν υψηλή CBD:THC αναλογία. Οι ψυχοτρόπες δράσεις της κάνναβης εκδηλώνονται κυρίως από την THC, παρόλο που και άλλα κανναβινοειδή μπορούν να τροποποιήσουν τις δράσεις της¹¹⁻¹². Ένας τέτοιος τροποποιητής είναι η CBD, που ενισχύει και τις φαρμακολογικές δράσεις της THC¹².

Το πρόβλημα είναι ότι σήμερα πολλά στελέχη παράγουν ποικίλες ποσότητες των ενζύμων. Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι αυτό οφείλεται στην υβριδοποίηση των γονιδίων, η οποία εξηγεί, γιατί ορισμένες *C. sativa* είναι πλούσιες σε THC και όχι κάποιες *C. indica*^{12,13}.

3. Φαρμακολογία κάνναβης

Τα κανναβινοειδή, που αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς τους (CB1, CB2), διακρίνονται στα φυτοκανναβινοειδή (φυσικά κανναβινοειδή), στα ενδοκανναβινοειδή (ανανδαμίδη) και στα συνθετικά κανναβινοειδή. Η CBD θεωρείται ανταγωνιστής και των δύο υποδοχέων, ενώ η THC μερικός αγωνιστής. Η οδός χορήγησης ενός φαρμάκου και η φαρμακοτεχνική μορφή καθορίζει τον ρυθμό απορρόφησης του. Το κάπνισμα, η κύρια οδός χορήγησης κάνναβης, παρέχει ταχεία και αποτελεσματική μέθοδο απορρόφησης από τους πνεύμονες στον εγκέφαλο, συμβάλλοντας έτσι στην πιθανή κατάχρησή του¹⁵.

Στο **Σχήμα 2**, περιγράφεται συνοπτικά τα μετα-

βολικά προϊόντα της THC στον ανθρώπινο οργανισμό¹⁴.

Τα έντονα ευχάριστα και ενισχυτικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν, λόγω σχεδόν άμεσης έκθεσης του φαρμάκου στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ελαφρώς χαμηλότερες συγκεντρώσεις THC επιτυγχάνονται με ενδοφλέβια χορήγηση^{14,15}.

Η CBD μεταβολιζόμενη από το σύστημα του κυτοχρώματος P₄₅₀ (CYP₄₅₀) υφίσταται εκτεταμένη υδροξυλίωση σε πολλά στάδια, με αποτέλεσμα το σχηματισμό περισσότερων από 100 προϊόντων μεταβολισμού της CBD¹⁶. Συγκρινόμενος ο μεταβολισμός της CBD με εκείνο της THC, αποδενύεται ιδιαίτερα περίπλοκος. Περίπου 40 οξειδωμένα παράγωγα της φάσης I έχουν ταυτοποιηθεί στα ανθρώπινα ούρα¹⁷.

Η βιοδιαθεσιμότητα μετά την έναρξη/εισαγωγή του καπνίσματος κάνναβης έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 2-56%, λόγω εν μέρει της γενετικής ιδιαιτερότητας των καπνιστών και της δυναμικής του καπνίσματος, γεγονός που εξηγεί την αβεβαιότητα στην παροχή συγκεκριμένης δόσης^{18,19}. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά το κάπνισμα σε σχέση με τον αριθμό, τη διάρκεια και την απόσταση των εισπνοών, το χρόνο διατήρησης και τον όγκο εισπνοής επηρεάζουν σημαντικά τον βαθμό έκθεσης στο φάρμακο²⁰.

Η προσδοκία για μεγαλύτερη ανταμοιβή λόγω λήψης της ουσίας μπορεί επίσης να επηρεάσει τη

δυναμική του καπνίσματος. Πολλοί ερευνητές επεσήμαναν ότι οι καπνιστές ήταν διατεθειμένοι να αλλάξουν τη μέθοδο του καπνίσματος τσιγάρων «χασίς» για να εισπνεύσουν υψηλότερες συγκεντρώσεις THC^{21,22}.

3.1 Πυρόλυση Κανναβινοειδών

Η κάνναβη στις περισσότερες περιπτώσεις λαμβάνεται από τον άνθρωπο μέσω του καπνίσματος. Η διαδικασία αυτή, που επιτελείται, κάτω από τις υψηλές θερμοκρασίες (>200° C), δημιουργεί τα προϊόντα πυρόλυσης, που επιπλέον εισπνέει ο καπνιστής. Πολλά από αυτά τα παράγωγα, που προέρχονται και από την καύση του καπνού, και περιέχονται στο τσιγάρο («τσιγαριλίκι») παραμένουν σε μεγάλο βαθμό, ακόμη άγνωστα. Έτσι, άγνωστο παραμένει και το εύρος των βιολογικών τους δράσεων²³. Κατά συνέπεια, η λεπτομερής μελέτη των πυρολυτικών παραγώγων της κάνναβης που ξεκίνησε εδώ και πολλά χρόνια συνιστά μια ενδιαφέρουσα ερευνητική προσέγγιση. Η CBD είναι από τα περισσότερα μελετημένα κανναβινοειδή, σε σχέση με τις μετατροπές της κατά τη διάρκεια του καπνίσματος. Και τούτο διότι ο μοριακός της τύπος κυκλοποιείται με τη θέρμανση, με προϊόν τον σχηματισμό της ψυχοδραστικής THC²⁴.

Η άποψη αυτή ενισχύθηκε και από τους Kinzer et al²⁵, που προσδιόρισαν την ποσότητα της CBD, που κυκλοποιήθηκε σε ένα ποσοστό 2%²⁵. Μετά από αυτές τις παρατηρήσεις, δύο ερευνητικές ομάδες^{26,27} ξεκίνησαν μια συστηματική μελέτη των πυρολυτικών παραγώγων της CBD, όπου κατέδειξαν με σχετική ακρίβεια τις θερμικές χημικές μεταβολές της CBD, αποδεικνύοντας ότι τα προϊόντα πυρόλυσης της ήταν η εν μέρει μετατροπή της αφ ενός στην δραστική THC και αφ ετέρου στην αδρανή CBN. Η Ολλανδική ομάδα ασχολήθηκε με τη μελέτη των πυρολυτικών παραγώγων της CBD, ύστερα από πυρόλυση σε ατμόσφαιρα αέρα ή αζώτου. Τα σπουδαιότερα προϊόντα που πιστοποιήθηκαν ήταν εκτός της CBD, CBN, παράγωγα THC, κανναβιελσοΐνη, και ένα προϊόν με μάζα 314/108^{26, 27}.

Από την Ελληνική ομάδα, που ασχολήθηκε με το κάπνισμα της CBD με ναργιλέ (προσφιλής μέθοδος

στην Ελλάδα), βρέθηκε πως η CBD ανακτήθηκε στο εξάχνωμα του καπνού σε ποσοστό 25%. Τα κυριότερα παράγωγα με αυτή τη μέθοδο ήταν: παράγωγα THC, CBN, προϊόν III, διϋδροκανναβιφουράνιο και τα προϊόντα με μάζες 334/319, 348/333²⁷. Το ανωτέρω εξάχνωμα του καπνού, όπως και τα κανναβινοειδή που απομονώθηκαν σε καθαρή μορφή από αυτό, βρέθηκαν να αναστέλλουν σε ποσοστό από 30% *in vitro* την ενζυμική δραστηριότητα της μικροσωματικής Na -K, ATPάση του εγκεφάλου, σε συγκεντρώσεις 1.5x 10⁻⁵ M. Ο καπνός τσιγάρου στις ίδιες συγκεντρώσεις δεν είχε ανασταλτικό αποτέλεσμα. Το ίδιο ποσοστό αναστολής του ενζύμου, παρατηρήθηκε και σε πειραματόζωα *in vivo*, που εισέπνευσαν καπνό από τη κάνναβη, σε ειδική καπνιστική συσκευή, υπό συνθήκες ανθρώπινου καπνίσματος²⁸. Στο Πίνακα 1 περιγράφονται συνοπτικά οι μέχρι σήμερα, πιστοποιημένες φαρμακοτοξικές δράσεις της κάνναβης, ανά οργανικό σύστημα.

3.2 Ιατρική (φαρμακευτική) κάνναβη

Η έρευνα για την αποτελεσματικότητα της ιατρικής κάνναβης είναι αρκετά εκτεταμένη, με ενδείξεις που κυμαίνονται από το γλαύκωμα έως τη ναυτία της χημειοθεραπείας. Παρά το αυξημένο ενδιαφέρον για τις πιθανές ιατρικές χρήσεις της κάνναβης, τα εμπόδια στην έρευνα, η νομοθεσία για την κάνναβη, το στίγμα και η έλλειψη διάδοσης των δεδομένων έχουν συμβάλει στην περιορισμένη επιλογή της ως θεραπευτικού μέσου.

Η ιατρική μορφή παράγεται κυρίως από τις παραλλαγές της *C. sativa* που έχουν αναπαραχθεί επιλεκτικά για να μεγιστοποιήσουν τη συγκέντρωση των κανναβινοειδών. Η κάνναβη *ruderalis* καλλιεργείται σχεδόν αποκλειστικά για ιατρικούς σκοπούς, λόγω της υψηλής συγκέντρωσης σε CBD και μικρής σε THC³⁰.

Ενδεικτικά ευρήματα από τη χρήση της καπνιζόμενης κάνναβης περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω:

Το ίδρυμα British Lung Foundation διαπίστωσε ότι η πίσσα από τσιγαριλίκια κάνναβης περιέχει 50% περισσότερες καρκινογόνες ουσίες από

Table 1. Σύνοψη φαρμακοτοξικών δράσεων κανναβινοειδών²⁹

Στόχος	Δράσεις
Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)	Ψυχολογικές επιδράσεις Ευφορία, δυσφορία, άγχος, αποπροσωποποίηση, επιδείνωση των ψυχωσικών καταστάσεων. Επιδράσεις στην αντίληψη. Υψηλή αισθητηριακή αντίληψη, παραμόρφωση του χώρου και αίσθηση χρόνου, εσφαλμένες αντιλήψεις, ψευδαισθήσεις. Επιδράσεις στη γνωσιακή και ψυχοκινητική δυνατότητα. Κατακερματισμός σκέψεων, ψυχική θόλωση, μνήμη, βλάβη, γενικευμένη μείωση της απόδοσης.
Καταστολή	Γενικευμένη καταστολή του ΚΝΣ, υπνηλία, ύπνος, συνέργεια με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ.
Επιδράσεις στις κινητικές λειτουργίες	Αυξημένη κινητική δραστηριότητα ακολουθούμενη από αδράνεια και ασυνέπεια, αταξία, δυσαρθρία, ταραχή, αδυναμία και μυϊκές συσπάσεις.
Αναλγησία	Παρόμοια αποτελεσματικότητα με την κωδεΐνη
Αντιεμετική δράση	Σε οξείες δόσεις, η αντιεμετική δράση αντιστρέφεται με μεγαλύτερες δόσεις ή χρόνια χρήση, αυξημένη όρεξη.
Αντοχή	Στα περισσότερα συμπεριφορικά και σωματικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της μεγάλης χορήγησης με χρόνια χρήση.
Εξάρτηση, σύνδρομο αποχής	Παρατηρείται σπάνια αλλά έχει αναπτυχθεί πειραματικά, μετά από παρατεταμένη τοξικότητα ή χορήγηση ανταγωνιστών.
Καρδιοαναπνευστικό σύστημα	Καρδιακός ρυθμός Αυξημένος σε οξεία δοσολογία, μειωμένος σε χρόνια χρήση. Περιφερική κυκλοφορία αγγειοδιαστολή, ερυθρότητα επιπεφυκότα και ορθοστατική υπόταση. Καρδιακή απόδοση Αυξημένη παροχή και αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Αυξημένη εγκεφαλική ροή αίματος βραχυπρόθεσμα και μειωμένη με χρόνια χρήση.
Αναπνοή	Οι μικρές δόσεις διεγείρουν, οι μεγαλύτερες δόσεις μειώνουν το βήχα, αλλά αναπτύσσεται ανοχή. Απόφραξη των αεραγωγών λόγω του χρόνιου καπνίσματος.
Οφθαλμός	Ελάττωση ενδοφθάλμιας πίεσης.
Ανοσοποιητικό σύστημα	Μειωμένη δραστηριότητα των βακτηριοκτόνων μακροφάγων στους πνεύμονες και τον σπλήνα.
Αναπαραγωγικό σύστημα	Μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων και κινητικότητα σπέρματος σε αρσενικά, καταστολή της ωορρηξίας, πολύπλοκες επιδράσεις στην έκκριση προλακτίνης αυξημένοι μαιευτικοί κίνδυνοι.

τα τσιγάρα που κατασκευάζονται από καπνό.

Μόνο 3 τσιγάρα κάνναβης, (λόγω έντονης ειπνοής του καπνού) μπορεί να προκαλέσουν την ίδια βλάβη στους πνεύμονες όπως ένα ολόκληρο πακέτο των 20 τσιγάρων. Το χρόνιο κάπνισμα κάνναβης συνδέεται με βήχα, παραγωγή πτυέλων, δύσπνοια, και άλλα συμπτώματα της χρόνιας βρογχίτιδας. Οι τακτικοί καπνιστές κάνναβης παρουσιάζουν παθολογικές αλλαγές στα κύτταρα των πνευμόνων παρόμοια με εκείνα που προηγούνται της ανάπτυξης του καρκίνου του πνεύμονα στους καπνιστές καπνού³¹.

Σύγκριση μελετών με διαφορετικές δομικές και λειτουργικές απεικονίσεις, έδειξαν μορφολογικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου σε χρήστες κάνναβης, που ενδεχομένως να συσχετίζονται με την χρήση της. Κλινικά στοιχεία επισημαίνουν ότι η χρήση κάνναβης μπορεί να επιδεινώσει τα ψυχωτικά συμπτώματα και να αυξηθεί ο κίνδυνος υποτροπής. Αργότερα σε ανάλυση 31 ερευνών παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της χρήσης κάνναβης και άγχους και φάνηκε ότι 1 στους 6 νέους χρήστες κάνναβης, θα εξαρτηθούν^{32,33}.

Η δράση της κάνναβης στην αμυγδαλή, του εγκεφάλου εμπλέκεται στα συναισθήματα και στο άγχος, αφού βρέθηκαν κανναβινοειδείς υποδοχείς στην αμυγδαλή των ποντικών³⁴.

Μέχρι σήμερα, χρησιμοποιείται ευρέως σε όλο τον κόσμο παράνομα ως ηδονιστικό προϊόν, ενώ επιτρέπεται ήδη η χρήση της για ιατρικά προβλήματα σε οκτώ χώρες. Αν και στην Ελλάδα η καλλιέργεια κάνναβης, η πώληση και η κατοχή είναι παράνομη, στην πραγματικότητα ο νόμος δύσκολα επιβάλλεται με αποτέλεσμα το λαθρεμπόριο κάνναβης κυρίως από τις γειτονικές χώρες να ανθεί. Το ΚΕΘΕΑ υπολογίζει ότι περίπου οι 13 στους 100 μαθητές έχουν κάνει χρήση κάνναβης, με το ποσοστό αυτό ωστόσο να πρόκειται για μέσο όρο και να μην αποτελεί κανόνα για κάθε περιοχή ή είδος σχολείου (π.χ. δημόσια-ιδιωτικά).

Σε πολλές δυτικές κοινωνίες η κάνναβη θεωρείται ναρκωτικό και η νομοθεσία απαγορεύει το εμπόριο, κατοχή και κατανάλωσή της. Η Ιατρική Επιτροπή της Διεθνούς Ολυμπιακής Επιτροπής (Δ.Ο.Ε), αποφάσισε στις 28 Απριλίου του 1998 να συμπερι-

λάβει τα κανναβινοειδή στη λίστα των ουσιών, που κατηγοριοποιούνται ως φάρμακα.

3.3 Ενδοκανναβινοειδές σύστημα- Μηχανισμός δράσης κανναβινοειδών

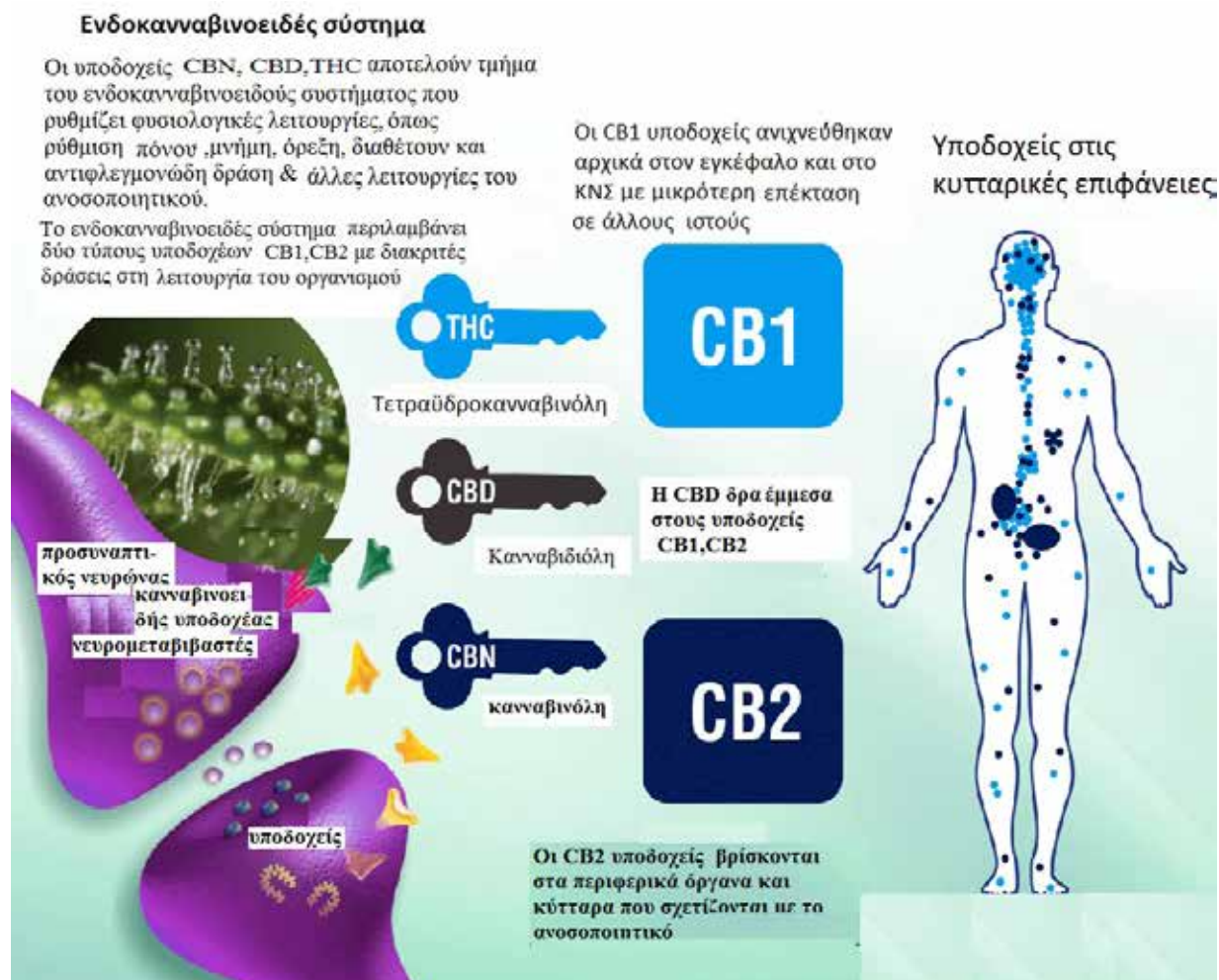
Όπως αναφέρθηκε, στον άνθρωπο έχουν ταυτοποιηθεί δύο είδη κανναβινοειδών υποδοχέων οι CB1 και CB2. Οι υποδοχείς CB1 εντοπίζονται στο ΚΝΣ, στους όρχεις και στη μήτρα ενώ οι CB2 σε όργανα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως θύμο σπλήνα πάγκρεας και καρδιά.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ECS σχετίζεται με πολλές φυσιολογικές λειτουργίες και ομοιόσταση και αποτελείται από:

- Υποδοχείς κανναβινοειδών στην επιφάνεια των κυττάρων.
- Ενδοκανναβινοειδή, μικρά μόρια που ενεργοποιούν τους υποδοχείς κανναβινοειδών.
- Μεταβολικά ένζυμα που διασπούν τα ενδοκανναβινοειδή.

Οι υποδοχείς κανναβινοειδών εκφράζονται στο περιφερικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού, που μπορεί να αποτελούν στόχο για τη ρύθμιση της επεξεργασίας του πόνου^{35,36,37}. **(Εικόνα 3)**.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα (endocannabinoid system **ECS**) εμπλέκεται κεντρικά στην εκδήλωση stress, ενώ η ενδοκανναβινοειδής σηματοδότηση μειώνει τη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων μέσω δράσεων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως στον προμετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή και τον υποθάλαμο. Έχει ταυτοποιηθεί η έκφραση των CB1 υποδοχέων σε περιοχές που εμπλέκονται σε διάφορες βασικές λειτουργίες του εγκεφάλου, όπως ο συντονισμός των κινήσεων, η μνήμη και η μάθηση, η συναισθηματική κατάσταση και η ανταμοιβή. Η παρουσία υψηλής πυκνότητας CB1 υποδοχέων στον ιππόκαμπο σχετίζεται με τις συχνά αρνητικές δράσεις των κανναβινοειδών στη μνήμη και στη μάθηση. Τα ενδοκανναβινοειδή σχετίζονται με μοριακούς σχηματισμούς που συμμετέχουν στον έλεγχο της ομοιοστασίας του γλουταμινικού οξέος, της εισροής ασβεστίου, της τοξικότητας των ριζών



Εικόνα 3. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα

οξυγόνου, της ενεργοποίησης της γλοίας και άλλων φλεγμονωδών συμβάντων καθώς και την επαγωγή της αυτοφαγίας. Οι ιδιότητες του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος ενδεχόμενα μπορεί να αξιοποιηθούν στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για νευροεκφυλιστικές διαταραχές και πιθανά αποτελέσουν λύση για προοδευτικές νευροεκφυλιστικές διαταραχές (ασθένεια Parkinson, χορεία Huntington και νόσο του Alzheimer), καθώς και άλλες λιγότερο καλά μελετημένες διαταραχές³⁴⁻³⁷.

Στον άνθρωπο, τα ψυχοδραστικά κανναβινοειδή προκαλούν ευφορία, ενίσχυση της αισθητήριας αντίληψης, της ταχυκαρδίας, της αντίληψης του

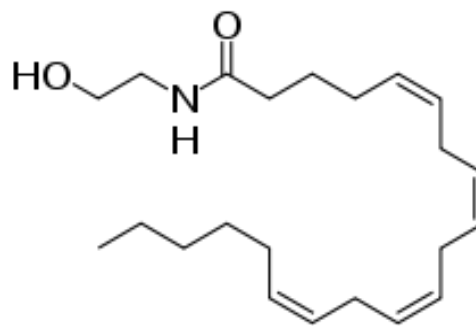
πόνου, των δυσκολιών συγκέντρωσης και της μνήμης. Οι γνωσιακές ανεπάρκειες φαίνεται ότι παραμένουν και μετά την απόσυρση. Η τοξικότητα της κάνναβης έχει υποτιμηθεί καθώς πρόσφατα ευρήματα αποκάλυψαν τον κυτταρικό θάνατο που προκλήθηκε από Δ⁹-THC με συρρίκνωση νευρώνων και κατακερματισμό DNA στον ιππόκαμπο. Οι οξείες επιδράσεις των κανναβινοειδών καθώς και η ανάπτυξη ανοχής, λόγω της σύζευξης των υποδοχέων κανναβινοειδών με την πρωτεΐνη G³⁴. Οι νευρώνες που φέρουν CB₁ έχουν στενή λειτουργική σχέση με τα ντοπαμινεργικά, σεροτονινεργικά, χολινεργικά και ενδορφινικά συστήματα του ΚΝΣ. Παρόλο που

οι γνωστοί νευρομεταβιβαστές, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη, σεροτονίνη, ακετυλοχολίνη δεν συνδέονται με τους κανναβινοειδείς υποδοχείς, φαίνεται ότι τα κανναβινοειδή μεταβάλλουν τα επίπεδα ντοπαμίνης στον μεσεγκέφαλο και της ακετυλοχολίνης στον φλοιό και τον ιππόκαμπο^{38,39}.

Τα ψυχοδραστικά κανναβινοειδή αυξάνουν τη δραστηριότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων στην κοιλιακή περιοχή του μεταιχμιακού συστήματος. Δεδομένου ότι αυτά τα ντοπαμινεργικά κυκλώματα είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διαμεσολάβηση των ενισχυτικών επιδράσεων των περισσότερων φαρμάκων κατάχρησης, η ενισχυμένη ντοπαμινεργική δράση που προκαλείται από τα κανναβινοειδή θεωρείται ότι υποκρύπτει τις ιδιότητες ενίσχυσης και κατάχρησης της κάνναβης. Έτσι, τα κανναβινοειδή διαθέτουν τελική κοινή νευρωνική δράση με άλλα μείζονα φάρμακα κατάχρησης όπως η μορφίνη, η αιθανόλη και η νικοτίνη που προάγουν την δραστηριότητα ντοπαμίνης³⁹.

Οι παράγοντες που ρυθμίζουν το ECS βρίσκονται σε πρώιμα στάδια ανάπτυξης για τη θεραπεία γαστρεντερικών ασθενειών. Η μεγαλύτερη κατανόηση του ECS θα προωθήσει σημαντικά τις γνώσεις μας για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εγκεφάλου και του εντέρου και θα μπορούσε πιθανά να οδηγήσει σε νέες θεραπείες για γαστρεντερικές διαταραχές³⁹.

Ο υποδοχέας CB1 και οι CB1A απαντούν κυρίως στον εγκέφαλο και σε υψηλότερες πυκνότητες στον ιππόκαμπο, την παρεγκεφαλίδα και το ραβδωτό σώμα. Ο υποδοχέας CB2 βρίσκεται κυρίως στο λεμφικό σύστημα (σπλήνα και αιμοποιητικά κύτταρα) και έχει μόνο 44% συνολική ταυτότητα αλληλουχίας νουκλεοτιδίων με τον υποδοχέα CB1. Η ύπαρξη αυτού του υποδοχέα παρέχει τη μοριακή βάση για τις ανοσοκατασταλτικές δράσεις της κάνναβης. Ο υποδοχέας CB1 προκαλεί αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης, αναστολή των διαύλων ασβεστίου τύπου N- και P / O, διέγερση των διαύλων καλίου και ενεργοποίηση της ενεργοποιημένης με μιτωγόνο πρωτεϊνικής κινάσης. Ο υποδοχέας CB2 προκαλεί επίσης αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης και ενεργοποίηση ενεργοποιημένης από



Σχήμα 3. Χημική δομή της ανανδαμίδης

μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης⁴⁰.

Τα κανναβινοειδή έχουν εγκριθεί για κλινική χρήση ως παρηγορητική θεραπεία της χημειοθεραπείας, αλλά και άμεση αντιπολλαπλασιαστική δράση αγωνιστών κανναβινοειδών σε αρκετά καρκινικά κύτταρα *in vitro* και *in vivo*⁴¹.

Η δόση της THC που απαιτείται για την εκδήλωση δράσεων στον άνθρωπο κυμαίνεται από 2 έως 22 mg. Εκτιμάται ότι μόνο το 1% του περιεχομένου THC μιας «κοινής» λήψης απαντά στον εγκέφαλο μετά το κάπνισμα. Έτσι, μόνο 2-44 μg THC εισέρχονται τελικά στον εγκέφαλο του ανθρώπου⁴⁰.

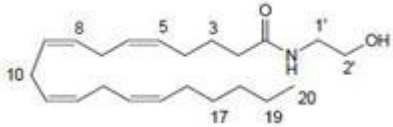
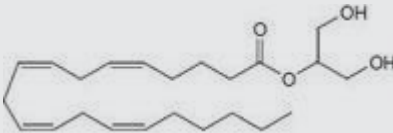
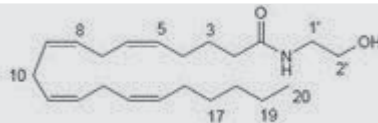
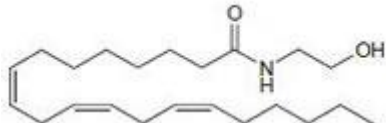
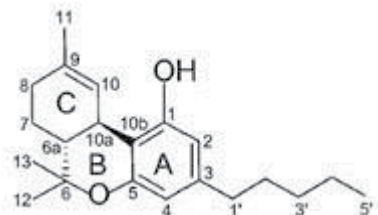
Πρόσφατα έχει σημειωθεί πρόοδος στον χαρακτηρισμό των υποδοχέων κανναβινοειδών τόσο στο ΚΝΣ όσο και στο περιφερικό ΝΣ και στη μελέτη του ρόλου των συστημάτων δεύτερου αγγελιοφόρου σε κυτταρικό επίπεδο³⁹.

Με την εξέλιξη της μελέτης των κανναβινοειδών ταυτοποιήθηκε ένας ενδογενής παράγοντας η ανανδαμίδα (ενδοκανναβινοειδής), για τον υποδοχέα κανναβινοειδούς. Η ανανδαμίδα (Σχήμα 3) είναι ενδογενής ένωση προερχόμενη από λιπαρά οξέα και έχει φαρμακολογικές ιδιότητες παρόμοιες με την Δ9-THC⁴⁰.

Η εμφάνιση διαφόρων σύνθετων δράσεων συμπεριφοράς από τα κανναβινοειδή πιθανώς οφείλεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς κανναβινοειδών και σε αλληλεπιδράσεις με άλλα νευροχημικά συστήματα.

Η κανναβινόλη αναστέλλει την βιοσύνθεση των προσταγλανδινών και έχει συνδεθεί με την δράση

Table 2. Δομή και δράσεις κανναβινοειδών και αγωνιστών κανναβινοειδών⁴⁴

Κανναβινοειδή και μηχανισμός δράσης	Δομή	Δράση
Ανανδαμίδη (AEA) CB1 αγωνιστής		Αναλγητική, αντιεμετική, ορεξιογόνος δράση, αναστολέας ανάπτυξης νεοπλασμάτων.
2-αραχιδονυλ-γλυκερόλη (2-AG) αγωνιστής CB1/CB2		Αναλγητική, αντιεμετική, ορεξιογόνος δράση, αναστολέας ανάπτυξης νεοπλασμάτων
Παλμιτολο-αιθανολαμίδη (PEA) αγωνιστής CB2		Νευρορρυθμιστική και ανοσορρυθμιστική δράση
Docosatetraenyl ethanolamide αγωνιστής CB1		Νευρορρυθμιστική και ανοσορρυθμιστική δράση
Ομο-γ-λινοενυλαιθανολαμίδη αγωνιστής CB1		Νευρορρυθμιστική και ανοσορρυθμιστική δράση
Ολεαμίδη αγωνιστής CB1		Νευρορρυθμιστική και ανοσορρυθμιστική δράση
Δ ⁹ -τετραυδροκανναβινόλη (Δ ⁹ -THC) αγωνιστής CB1/CB2		Αναλγητική, αντιεμετική, ορεξιογόνος δράση, αναστολέας ανάπτυξης νεοπλασμάτων

της ασπιρίνης και ινδομεθακίνης. Επιπλέον η λήψη κάνναβης προκαλεί εξαρτώμενη αύξηση των συγκεντρώσεων αμμονίας πλάσματος σε χρήστες κάνναβης και μειωμένη δραστηριότητα της συνθάσης της

γλουταμίνης (GS) του εγκεφάλου καθώς και αυξημένη συγκέντρωση αμμονίας στον εγκέφαλο και το πλάσμα ποντικών^{42,43}.

Οι υποδοχείς κανναβινοειδών του τύπου CB1 κα-

θώς και ο ενδογενής τους προσδέτης, ανανδαμίδη που εμπλέκονται στον έλεγχο της νευρωνικής διεγερσιμότητας, μειώνουν την νευροδιαβίβαση προσυναπτικά, μηχανισμός που ενδεχόμενα σχετίζεται με την πρόληψη της υπερβολικής διέγερσης, που οδηγεί σε επιληπτική δραστηριότητα. Η ανανδαμίδη συμπεριφέρεται ως μερικός αγωνιστής στους CB1 και CB2 υποδοχείς. Ακολούθως απομονώθηκε και η 2-αραχιδονυλ-γλυκερόλη (2-AG)^{40,44} (Πίνακας 2).

3.4 Μελέτες βιολογικών δράσεων της κάνναβης/ κανναβινοειδών ανά οργανικό σύστημα και νόσο

Η CBG έχει αποδειχθεί ότι δρα σε πολύ συγκεκριμένα νοσολογικά προβλήματα, με ελπιδοφόρα θεραπευτικά αποτελέσματα:

Η κανναβιγερόλη (CBG) και η CBN δεν διαθέτουν ψυχοτρόπο δράση. Η CBG δρα όμως ως αγωνιστής υψηλής συγγένειας του α2-αδρενεργικού υποδοχέα, ανταγωνιστής μέτριας συγγένειας του υποδοχέα 5-HT1A και ανταγωνιστής υποδοχέα CB1 χαμηλής συγγένειας. Επίσης δεσμεύεται στον υποδοχέα CB2 ως ανταγωνιστής⁴⁵.

Οι ενδοκανναβινοειδείς υποδοχείς είναι διαδεδομένοι στη δομή των οφθαλμών και η CBG πιστεύεται ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη αγωγή του γλαυκώματος, διότι μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση. Είναι ισχυρό αγγειοδιασταλτικό και έχει νευροπροστατευτικές δράσεις. Σε πρόσφατη μελέτη η CBG έδειξε να προστατεύει τους νευρώνες σε ποντικούς με νόσο του Huntington, η οποία χαρακτηρίζεται από εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο⁴⁵.

Ακόμη παρουσίασε θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Συγκεκριμένα, φαίνεται να αποκλείει τους υποδοχείς που ενδεχόμενα προκαλούν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Δείχθηκε ότι αναστέλλει και επιβραδύνει την ανάπτυξη του καρκίνου σε κύτταρα του παχέος εντέρου ποντικών⁴⁶.

Ευρωπαϊκή έρευνα έδειξε ότι η CBG είναι αποτελεσματικός αντιβακτηριδιακός παράγοντας. Παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση έναντι στον ανθε-

κτικό σταφυλόκοκκο στην μεθικιλίνη⁴⁷.

Σε πρόσφατη μελέτη (2017), ερευνητές έδειξαν ότι μια μορφή CBG, από την οποία απομακρύνθηκε η Δ9 THC, είχε ορεξιογόνο δράση σε αρουραίους. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε νέα μη-ψυχότροπο θεραπευτική επιλογή έναντι της καχεξίας, την απώλεια μυϊκής μάζας και τη σοβαρή απώλεια βάρους, που παρατηρούνται στον καρκίνο προχωρημένου σταδίου και σε άλλες ασθένειες⁴⁸.

Άλλες μελέτες εξέτασαν τις επιπτώσεις πέντε διαφορετικών κανναβινοειδών σε συσπάσεις της ουροδόχου κύστης. Η CBG αποδείχθηκε αναστολέας των μυϊκών συσπάσεων, που θα μπορούσε να αποτελέσει φαρμακευτικό παράγοντα πρόληψης διαταραχών δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης⁴⁹.

Μεγάλες ποσότητες κανναβινοειδών μπορεί να βλάψουν τη νοητική λειτουργία. Ταυτόχρονα μπορεί να ελαττώσουν το συντονισμό των κινήσεων και την ικανότητα του ατόμου να εκτελεί πολύπλοκες δραστηριότητες. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να αποβούν καθοριστικές όσον αφορά την ικανότητα ενός αθλητή να εκτελέσει πολύπλοκες δραστηριότητες, ενώ ταυτόχρονα θέτει σε κίνδυνο και τους συναθλητές του 50.

3.5 Αναπνευστικό σύστημα

Η δράση κάνναβης στο αναπνευστικό φαίνεται ότι εγκυμονεί κινδύνους. Ο χρήστης εισπνεόμενης κάνναβης διακόπτει την αναπνοή του για 60 sec, έναντι των 30 sec του συμβατικού καπνιστή τσιγάρου νικοτίνης. Οι επιπτώσεις του καπνίσματος της κάνναβης δύσκολα μπορούν να εκτιμηθούν με ακρίβεια και να διαχωριστούν από εκείνες του καπνού τσιγάρων νικοτίνης, αφού συχνά γίνεται ανάμειξη κάνναβης με τον καπνό τσιγάρων. Ο καπνός της κάνναβης επηρεάζει τους πνεύμονες προκαλώντας συμπτώματα αυξανόμενα με την διάρκεια χρήσης όπως βήχα και, απόχρεμψη (πτύελα)⁵¹.

Το κάπνισμα κάνναβης έχει συνδεθεί περαιτέρω με συμπτώματα χρόνιας αποφρακτικής βρογχίτιδας.

Επιπλέον με βάση τα ανοσοϊστοπαθολογικά και επιδημιολογικά στοιχεία, το κάπνισμα κάνναβης ενέχει πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα^{52,53,54}.

Φαίνεται ότι συνθετικά κανναβινοειδή δρώντας στους χημειοϋποδοχείς μπορούν να αυξήσουν την αντίσταση των βρογχικών αεραγωγών. Θεωρείται ότι η διέγερση του υποδοχέα CB1 ενδεχόμενα ευθύνεται για την αναπνευστική καταστολή που αποδίδεται στα κανναβινοειδή. Τα χημικά αέρια που απελευθερώνονται μετά την εισπνοή τους, δύνανται επίσης να προκαλέσουν βλάβη στο επιθήλιο των βρογχιολίων και να διαταράξουν το προστατευτικό στρώμα επιφανειοδραστικής ουσίας στις κυψελίδες, το οποίο στη συνέχεια θα μπορούσε να παρεμβαίνει στην αποτελεσματική ανταλλαγή αερίων που οδηγεί σε υποξία και οξέωση^{55,56,57}.

Τα συστατικά του καπνού από την καύση της κάνναβης είναι παρόμοια με εκείνα που παράγονται από την καύση του καπνού (νικοτίνης), αλλά διαφέρουν ως προς τα ψυχοδραστικά συστατικά και τη χρήση. Η εισπνοή καπνού κάνναβης επηρεάζει την αναπνευστική οδό, επομένως τα διαθέσιμα στοιχεία πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να παρέχουν στους πνευμονολόγους τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα⁵⁸.

Κλινικά στοιχεία δεικνύουν κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα από την εισπνεόμενη κάνναβη, καθώς και τη σχέση μεταξύ της εισπνεόμενης μαριχουάνας και της δημιουργίας πνευμοθώρακα, φυσαλιδώδους εμφυσήματος ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Ακόμη έχουν αναφερθεί διάφορα συμπτώματα στους καπνιστές εισπνεόμενης κάνναβης, όπως, συριγμός, διαφοροποιήσεις πνευμονικής λειτουργίας, βήχας, παραγωγή πτυέλων, βρογχοδιαστολή κ.α.^{59,60}.

Με βάση τα ανοσοϊστοπαθολογικά και επιδημιολογικά στοιχεία, το κάπνισμα κάνναβης ενέχει πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα⁶¹.

Αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ μεταβολών της χρήσης κάνναβης και αναπνευστικών συμπτωμάτων σε πληθυσμιακή ομάδα 1037 νεαρών ενηλίκων. Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν για τη χρήση κάνναβης και καπνού σε ηλικία 18, 21, 26, 32 και 38 ετών. Στην περίπτωση αυτή αναφέρθηκαν τα συμπτώματα του πρωϊνού βήχα, η παραγωγή πτυέλων, η συριγμός, η δύσπνοια κατά την άσκηση και διαπιστώθηκε η διάγνωση άσθματος.

Η συχνή χρήση κάνναβης συνδέθηκε με τον πρωινό βήχα, παραγωγή πτυέλων και συριγμού. Η μείωση ή η διακοπή της χρήσης κάνναβης συνδέθηκε με τη μείωση του επιπολασμού του βήχα, των πτυέλων και του συριγμού σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα των μη χρηστών⁶².

3.6 Καρδιαγγειακό σύστημα

Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα έχει δημοσιευθεί πληθώρα εργασιών με τις ανεπιθύμητες δράσεις της κάνναβης. Σε μεγάλες δόσεις έχει παρατηρηθεί ταχυκαρδία πιθανόν λόγω αναστολής των παρασυμπαθητικών ινών της καρδιάς. Στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας πιθανόν να αποδίδεται η παθογένεια των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων. Ενδεχόμενα το αρρυθμογόνο αποτέλεσμα της κάνναβης αποδίδεται στην άμεση επίδραση της δραστηριότητας του αυτονόμου Ν.Σ. ή στις ίνες Purkinje^{62,63,64}. Η κάνναβη φαίνεται να επιδρά άμεσα στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία. Ο συνδυασμός αλκοόλης/κάνναβης θα μπορούσε να αυξήσει την καρδιακή τοξικότητα της Δ9-THC με κολπική ανεπάρκεια και διαταραχές της ταχύτητας αγωγής. Έχουν αναφερθεί μοιραία συμβά-ντα σε νεαρούς χρήστες κάνναβης^{65,66}.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) υπογραμμίζει ότι η χρήση κάνναβης αποτελεί επικίνδυνη έξη, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα με καρδιαγγειακές επιπτώσεις. Σε συστηματική αναθεώρηση των άρθρων που δημοσιεύτηκαν 1.1.2011 μέχρι και 31 Μαΐου 2016 παρουσιάζονται δεδομένα ατόμων, που εκτίθενται σε προϊόντα με βάση την κάνναβη και πάσχουν από οποιαδήποτε καρδιαγγειακή νόσο. Συνολικά, στην έρευνα της βιβλιογραφίας βρέθηκαν 826 άρθρα⁶⁷.

Το υλικό μελέτης αποτέλεσαν 116 άτομα. Η μέση ηλικία ήταν 31 έτη (95% CI = 29-34) και οι ασθενείς ήταν άνδρες (81,9%) σε σχέση με τις γυναίκες (18,1%). Έπασχαν κυρίως από ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα δεδομένα που παρέχονται από τις 29 περιλαμβανόμενες μελέτες παρατήρησης περιγράφουν τη σχέση μεταξύ έκθεσης προϊόντων με βάση την

κάνναβη και καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα στοιχεία κατέδειξαν περισσότερα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια απ' όσα άλλες καρδιαγγειακές νόσους. Ενώ τα δεδομένα είναι περιορισμένα, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η χρήση κάνναβης μπορεί να έχει αρνητικές καρδιαγγειακές επιδράσεις, ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις⁶⁸.

3.7 Ανοσοποιητικό σύστημα

Όπως αναφέρθηκε, το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, φαίνεται να επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Άμεση έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις κανναβινοειδών, του πνεύμονα, μπορεί να προκαλεί διαταραχή της κυτταρικής μεμβράνης των κυψελίδων. Η κάνναβη επιδρά αρνητικά στο ανοσοποιητικό σύστημα, οδηγώντας σε πνευμονία^{69,70}. Επιπλέον σε μελέτη χρήσης κάνναβης για την αντιμετώπιση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου αναφέρθηκαν θετικά οφέλη (80,7%), αλλά και περισσότερη κατάθλιψη, άγχος, παρεμβολή πόνου και χαμηλότερη κοινωνική ικανοποίηση από τους μη χρήστες. Οι χρήστες συνταγογραφούμενης κάνναβης, ανέφεραν πιο επιθετική νόσο και μεγαλύτερη ανάγκη χρήσης στεροειδών, ναρκωτικών αναλγητικών και ζολπιδέμης για την αντιμετώπιση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου IBD^{71,72}.

Η κάνναβη και άλλα εξωγενή κανναβινοειδή μεταβάλλουν την ανοσολογική λειτουργία και μειώνουν την αντίσταση του ξενιστή σε μικροβιακές λοιμώξεις, όπως δείχθηκε σε πειραματικές μελέτες *in vivo* και *in vitro*. Η THC καθώς και άλλα κανναβινοειδή επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Επιπροσθέτως, τα ενδογενή κανναβινοειδή ή τα ενδοκανναβινοειδή έχουν ταυτοποιηθεί ως φυσικοί διαμορφωτές ανοσολογικών λειτουργιών μέσω κανναβινοειδών υποδοχέων, αφού το ενδογενές κανναβινοειδές, ανανδαμίδη, συνδέεται με τους υποδοχείς CB1 και CB2 και δρα ανοσοκατασταλτικά. Ο δε υποδοχέας CB2 μπορεί και ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα.

Διάφορα κανναβινοειδή παρουσιάζουν ελαττωμένη τάση ωρίμανσης, πολλαπλασιασμού, μετανάστευσης, και έκκρισης κυτοκινών από ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού⁷³.

Επί πλέον, παρατηρήθηκαν συναπτικές και νοητικές διαταραχές μετά από επανειλημμένη έκθεση στην Δ⁹-THC που σχετίζονται με την επαγωγή της κυκλοοξυγονάσης-2 (COX-2), ενζύμου που μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προστανοειδή στον εγκέφαλο. Η Δ⁹-THC προκαλεί διαταραχές μνήμης μέσω COX-2⁷³. Η φαρμακολογική ή γενετική αναστολή του COX-2 αποκλείει τη ρύθμιση των υπομονάδων του υποδοχέα του γλουταμικού και τις μεταβολές της πυκνότητας των ιπποκαμπικών νευρώνων που επάγονται από επαναλαμβανόμενες εκθέσεις Δ⁹-THC. Καταστολή του COX-2 μέσω του ενδογενούς κανναβινοειδούς 2-αραχιδονικής-γλυκερόλης (2-AG) επίσης εξαλείφει τις διαταραχές σε δείκτες νευροπλαστικότητας του ιπποκάμπου, και στη συμπεριφορά φόβου επάγμενης από τη Δ⁹-THC. Είναι σημαντικό ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της μείωσης των β-αμυλοειδών πλακών και του νευροεκφυλισμού από την παρουσία της Δ⁹-THC σε ζώα με νόσο Alzheimer διατηρούνται παρουσία αναστολής COX-2. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η εφαρμογή της ιατρικής κάνναβης θα επηρεασθεί από την ταυτόχρονη αναστολή της COX^{74,75}.

3.8 Ενδοκρινικό σύστημα

Η χρήση κάνναβης σχετίζεται και με διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος.

Η Δ⁹-THC είναι γνωστό ότι ρυθμίζει τον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), το κύριο σύστημα νευροενδοκρινικής απάντησης των θηλαστικών. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα (ECS) εμπλέκεται στην απάντηση στο stress και η ενδοκανναβινοειδής σηματοδότηση μειώνει τη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων μέσω ενεργειών σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή και τον υποθάλαμο^{76,77}.

Ωστόσο, ο τρόπος με τον οποίο το ECS θα μπορούσε να τροποποιήσει την έκκριση ορμονών όπως των κορτικοστεροειδών, δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Τα κανναβινοειδή και το σύστημα των ενδοκανναβινοειδών συχνά ασκούν αντίθετες δράσεις σε διάφορες λειτουργίες, όπως το άγχος^{78,79}.

3.9 Κεντρικό νευρικό σύστημα- ψυχικές παθήσεις

Ανιχνεύθηκε η έκφραση των CB1υποδοχέων σε περιοχές που εμπλέκονται σε διάφορες βασικές λειτουργίες, όπως ο συντονισμός των κινήσεων, η μνήμη και η μάθηση, η συναισθηματική κατάσταση και η ανταμοιβή. Η παρουσία υψηλής πυκνότητας CB1 υποδοχέων στον ιππόκαμπο σχετίζεται συχνά με αρνητικές δράσεις των κανναβινοειδών στη μνήμη και στη μάθηση. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν το ECS είναι ακόμη σε πρώιμα στάδια ανάπτυξης για τη θεραπεία γαστρεντερικών νόσων. Η αύξηση της κατανόησης του ECS θα προωθήσει σημαντικά τις γνώσεις για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εγκεφάλου και του εντέρου^{80,81,82}.

Η ψυχοτρόπος ουσία Δ⁹-THC μπορεί να συντεθεί χημικά. Διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές δεικνύουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής κάνναβης μόνο για ορισμένα συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας (σπαστικότητα, σπασμούς και πόνο), παρά τις προσπάθειες για την ευρεία χρήση της, συμπεριλαμβανομένης ακόμη και της ανθεκτικής παιδικής επιληψίας^{83, 85, 86, 87}.

Ατυχώς, τα πειραματικά δεδομένα συνεχίζουν να δείχνουν σημαντικές δυσμενείς και αντικρουόμενες επιδράσεις της καπνιζόμενης κάνναβης στη δομή, και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η έκθεση στην κάνναβη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου, ενδεχομένως οδηγώντας σε μεταγενέστερα προβλήματα συμπεριφοράς στα παιδιά⁸⁸. Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες και οι προηγμένες τεχνικές απεικόνισης δεικνύουν συμμετοχή στη διαδικασία μάθησης σε εφήβους με χρήση ουσιών. Επίσης, η κάνναβη αυξάνει τη γνωσιακή εξασθένηση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι κοινωνικές και ηθικές συνέπειες για τη νόμιμη ελευθέρωση της κάνναβης για ψυχαγωγική χρήση μπορεί να είναι επιβλαβείς. Συχνά εμφανίζεται τοξικότητα στο ΚΝΣ από κάνναβη κυρίως όταν γίνεται κατάχρηση βρώσιμων παρασκευασμάτων της ουσίας. Η τοξικότητα αντιμετωπίζεται με νοσοκομειακή παρακολούθηση και παρέμβαση. Η κατάχρηση της κάνναβης πληροί τα κριτήρια DSM-5 και οδηγεί σε σύνδρομο

στέρησης. Η χρήση της αποτελεί ναρκωτικό-πύλης εισόδου⁸⁹⁻⁹³.

Ο όρος σχιζοφρένεια περιλαμβάνει μια ομάδα ψυχικών διαταραχών που προκαλούν σημαντική εξασθένηση της ποιότητας ζωής των ασθενών⁹⁴. Τα αντιψυχωσικά πρώτης ή δεύτερης γενιάς, συχνά προκαλούν παρενέργειες, όπως εξωπυραμιδικά συμπτώματα, αύξηση της προλακτίνης, σεξουαλική δυσλειτουργία ή / και μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, οι γνωσιακές διαταραχές και τα αρνητικά συμπτώματα, δύο παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά την πορεία και το αποτέλεσμα, δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς από τα διαθέσιμα αντιψυχωσικά. Πολλές κλινικές και προκλινικές μελέτες έχουν συνδέσει το ενδοκανναβινοειδές σύστημα με τη σχιζοφρένεια. Τόσο η ανανδαμίδη όσο και ο κανναβινοειδής υποδοχέας CB1 συνδέονται με υποκείμενες διεργασίες της νόσου⁹⁵. Κλινικές δοκιμές στη σχιζοφρένεια έχουν διερευνήσει την CBD, κύριο συστατικό της *C. sativa* και τη ριμοναμπάτη εκλεκτικό μερικό ανταγωνιστή του CB1, με αμφίβολα αποτελέσματα.

Ωστόσο η κανναβιδιόλη μειώνει σημαντικά τα ψυχωτικά συμπτώματα, που σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων της ανανδαμίδης στον ορό. Οι ακριβείς μηχανισμοί όμως των αντιψυχωσικών επιδράσεων της κανναβιδιόλης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Προφανώς, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποσαφηνιστούν τα αντιψυχωσικά αποτελέσματα και η ασφάλεια χορήγησης κανναβιδιόλης και να διερευνηθεί πλήρως ο πιθανός αντιψυχωσικός μηχανισμός⁹⁶.

Δεδομένου, ότι χει παρατηρηθεί μεγαλύτερη χρήση κάνναβης στους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, η χρήση της μπορεί να προκαλέσει επιπρόσθετα ψυχωσικά επεισόδια σε αυτούς τους ασθενείς, που αποδίδονται στην THC⁹⁷. Δεδομένης της ανάγκης μείωσης των παρενεργειών των συμβατικών αντιψυχωσικών και της ασθενούς αποτελεσματικότητάς τους σε ορισμένα συμπτώματα της σχιζοφρένειας, τα κανναβινοειδή έχουν προταθεί ως πιθανή εναλλακτική θεραπεία για τη σχιζοφρένεια⁹⁸. Τα στοιχεία δεικνύουν ότι η CBD μη ψυχοδραστικό συστατικό της *c.sativa* μπορεί να βελτιώσει τα θετικά και αρνητικά συμπτώ-

ματα της νόσου. Οι κλινικές μελέτες όσον αφορά τα συμπεριφορικά και τα νευροχημικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η CBD έχει φαρμακολογική δράση παρόμοια με τα άτυπα αντιψυχωτικά.

Η θεραπεία με κανναβιδιόλη CBD παρουσιάζει σημαντικές αντικαταθλιπτικές δράσεις σε διαφορετικά προκλινικά μοντέλα τρωκτικών. Ωστόσο, οι μηχανισμοί της αντικαταθλιπτικής δράσης της CBD είναι ελάχιστα κατανοητοί. Ως εκ τούτου, διερευνάται πιθανή συμμετοχή της σεροτονίνης (5-HT) και / ή της νοραδρεναλίνης (NA) σε επαγόμενα από CBD αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα σε πείραμα εξαναγκασμένης κολύμβησης (FST) με:

1) σεροτονεργικά (φλουοξετίνη, FLX) ή νοραδρενεργικά (δεσιπραμίνη, DES) αντικαταθλιπτικά που θα έχουν συνεργικές επιδράσεις με CBD.

2) αν η εξάντληση 5-HT ή NA θα επηρέαζε τα αποτελέσματα που προκαλούνται από την CBD.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα CBD (10 mg / Kg), FLX (10 mg / Kg) και DES (5 mg / Kg) προκαλούν αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα σε ποντίκια που υποβάλλονται σε FST.

Μικρότερες δόσεις CBD (7mg / kg), όταν συγχωρηγήθηκαν με αναποτελεσματικές

δόσεις FLX (5mg / kg) ή DES (2,5mg / kg), παρουσίασαν σημαντικές αντικαταθλιπτικές και αθροιστικές δράσεις, ενώ η χορήγηση PCPA (para-chlorophenylalanine) αναστολέα σύνθεσης σεροτονίνης: 150 mg / kg, ip, άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες, καταργεί τα επαγόμενα από τη CBD αθροιστικά αποτελέσματα στο FST, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή σεροτονινεργικών μηχανισμών. Καμία από τις θεραπείες δεν προκάλεσε μεταβολές στην κινητικότητα. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η επίδραση που ομοιάζει αντικαταθλιπτική και προκαλείται από το CBD στο FST εξαρτάται από τα επίπεδα σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS)^{97,98}.

Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ψυχαγωγική χρήση κάνναβης συνδέεται με αυξημένα καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά επεισόδια. Η κάνναβη μπορεί να επηρεάσει την εγκεφαλική λειτουργία/αυτορρύθμιση και τον αγγειακό τόνο που οδηγεί σε αγγειοσυστολή και οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο, σπάνια έχουν αναφερθεί αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια, που συχνά παρατη-

ρούνται με συμπαθομιμητικά παράνομα ναρκωτικά (π.χ. κοκαΐνη και αμφεταμίνες) λόγω της κάνναβης. Πολλοί κυτταρικοί μηχανισμοί στο μη ισχαιμικό ιστό μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο μπορούν να αυξηθούν με τη έντονη χρήση κάνναβης⁹⁹.

Περιπτώσιακά, παρατηρήθηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που σχετίζονται με τη χρήση κάνναβης. 14χρονο κορίτσι, μακροχρόνιος χρήστης έντονης χρήσης κάνναβης, παρουσίασε γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις και μειωμένο επίπεδο συνείδησης λίγες ώρες μετά το κάπνισμα. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έδειξε πολλαπλές περιοχές οξείας, υποξείας και χρόνιας ισχαιμικής βλάβης στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, στα βασικά γάγγλια και στο μεσολόβιο. Η κάνναβη μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό επεισόδιο μέσω άμεσων επιδράσεων στην κυκλοφορία του εγκεφάλου του αίματος, την ορθοστατική υπόταση, τη αγγειίτιδα, τον αγγειόσπασμο και την κολπική μαρμαρυγή. Η μακρόχρονη καθημερινή χρήση κάνναβη στους νέους μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο εγκεφαλοαγγειακό σύστημα⁹⁹.

Τέλος, η χρήση κάνναβης φαίνεται ότι οδηγεί σε ευρέα αλλά ήπια γνωστικά ελλείμματα, σύμφωνα με μετα-ανάλυση ευρημάτων ενεργών χρόνιων χρηστών κάνναβης, ιδιαίτερα στους άνδρες και σε άτομα που χρησιμοποιούν την κάνναβη για ιατρικούς σκοπούς. Η διάρκεια χρήσης (και όχι η συχνότητα) φαίνεται να είναι ο πρωταρχικός παράγοντας που συμβάλλει στα γνωσιακά ελλείμματα¹⁰⁰.

3.10 Οφθαλμός

Το γλαύκωμα αντιπροσωπεύει αρκετές οπτικές νευροπάθειες που οδηγούν σε μη αναστρέψιμη τύφλωση μέσω προοδευτικής απώλειας κυτταρικών γαγγλιοκυττάρων (RGC). Η φαρμακολογία της κάνναβης και η επίδρασή της στην ενδοφθάλμια πίεση δεν έχει αλλάξει από την έρευνα της δεκαετίας του 1970 και του '80. Ωστόσο η κάνναβη είναι ένας αποτελεσματικός υποτασικός παράγοντας για την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση^{101,102}. Παρ όλα αυτά, καρδιαγγειακές και νευρολογικές δράσεις παρατηρούνται στην ίδια δόση και μπορεί θεωρητικά να μειώσουν την ευεργετική επίδραση της μείω-

Table 3. Ανεπιθύμητες δράσεις κάνναβης στον οφθαλμό κ.α.^{105,106}

Οφθαλμός	Συστηματικές
Υπεραιμία επιπεφυκότα	Ταχυκαρδία
Ελάττωση δακρύων	Ελάττωση αρτηριακής πίεσης
Φωτοφοβία	Ορθοστατική υπόταση
Σπασμός των βλεφάρων	Εφορία ή Δυσφορία
Νυσταγμός	Διαταραχή του συγχρονισμού
Διαταραχή της προσαρμογής	Δυσκολίες συγκεντρώσεως, λύση προβλημάτων μνήμης
	Ελάττωση τεστοστερόνης
	Διαταραχές ανοσοποιητικού

σης της ενδοφθάλμιας πίεσης ελαττώνοντας την ροή αίματος του οφθαλμού. Η κύρια θεραπεία του γλαυκώματος περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων που μεσολαβούν είτε στη μείωση της σύνθεσης υδατικού υγρού, είτε στην αύξηση της εκροής του και έτσι ελαττώνεται ΕΠ. Η αυξημένη ΕΠ παραμένει ο κύριος χαρακτηριστικός και θεραπευτικός στόχος για το γλαύκωμα με κίνδυνο τύφλωσης. Ωστόσο, η μείωση της ΕΠ δεν επαρκεί για την αποτροπή της απώλειας του οπτικού πεδίου. Οι νευροεκφυλιστικές νόσοι του αμφιβληστροειδούς, όπως το γλαύκωμα και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, χαρακτηρίζονται από ισχαιμία, τοξικότητα από διέγερση και απώλεια των νευρώνων του αμφιβληστροειδούς. Ως εκ τούτου, πρέπει να αντιμετωπισθεί ο κυτταρικός θάνατος του αμφιβληστροειδούς, η μείωση της οπτικής οξύτητας και η τύφλωση¹⁰³.

Είναι γνωστό ότι η κύρια ψυχοδραστική ουσία Δ⁹-THC της κάνναβης ελαττώνει την ενδοφθάλμια πίεση (ΕΠ).. Πιθανόν η Δ⁹-THC να ασκεί ως επί το πλείστον μείωση της ΕΠ μέσω ενεργοποίησης των κανναβινοειδών υποδοχέων CB1. Ωστόσο, τα αρχικά αποτελέσματα της δράσης των CB1 ως στόχου για τη θεραπεία του γλαυκώματος δεν αποτελούν αξιόπιστη θεραπευτική στρατηγική. Σε μελέτη της δυναμικής του υδατοειδούς υγρού, τα κανναβινο-

ειδή έχουν αναφερθεί ότι μειώνουν την παραγωγή υδατικού υγρού σε πιθήκους. Άλλα κανναβινοειδή μπορούν να βελτιώσουν την υδατική εκροή ή να έχουν νευροπροστατευτικά αποτελέσματα μέσω της παρεμπόδισης της απελευθέρωσης του γλουταμικού ή μέσω του αποκλεισμού των υποδοχέων του γλουταμικού. Μπορούν επίσης να έχουν αντιοξειδωτικές ή αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Έχειδειχθεί ότι η δέσμευση της λιπάσης της μονοακυλ-γλυκερόλης (MAGL), ενζύμου που διασπά την ενδοκανναβινοειδή 2-αραχιδονυλο γλυκερόλη (2-AG), μειώνει σημαντικά την ΕΠ. Άλλη λύση είναι η ανάπτυξη βελτιωμένων αγωνιστών υποδοχέων κανναβινοειδών CB1 οι οποίοι να δρουν στοχευμένα ειδικά στον οφθαλμό^{104,105}.

Η χρήση της έχει σημαντικό αριθμό παρενεργειών (Πίνακας 3), όπως μεγάλη ανησυχία, ταχυκαρδία και μειωμένη αρτηριακή πίεση, γεγονός που μπορεί να μειώσει τη ροή του αίματος σε ένα ήδη υποβαθμισμένο οπτικό νεύρο. Το μακροχρόνιο κάπνισμα κάνναβης μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και πιθανά να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, λόγω ανοσολογικών και ορμονικών διαταραχών¹⁰⁵.

Άλλα κανναβινοειδή μπορούν να βελτιώσουν την υδατική εκροή ή να έχουν νευροπροστατευτικά αποτελέσματα μέσω της παρεμπόδισης της απε-

λευθέρωσης του γλουταμικού ή μέσω του αποκλεισμού των υποδοχέων του γλουταμικού. Μπορούν επίσης να έχουν αντισεξιδωτικές ή αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Προς τούτο, αναπτύσσονται νέα κανναβινοειδή με προβλέψιμη διάρκεια δράσης και ιδιαίτερα ελκυστικό σχεδιασμό ενεργοποιητών CB1 για οφθαλμική χρήση χωρίς ή με περιορισμένα η ψυχοδραστική δράση. Ο AM7410 είναι ένας αρκετά ισχυρός και αποτελεσματικός αγωνιστής των CB1 στους νευρώνες και ουσιαστικά (30%) ελαττώνει την ΕΠ για 5 ώρες μετά από εφ'άπαξ τοπική θεραπεία. Τα αποτελέσματά αυτά υποδεικνύουν ότι η άμεση στόχευση των υποδοχέων CB1 με μόρια ελεγχόμενης σύνδεσης και απενεργοποίησης πιθανόν να αποτελούν βιώσιμη προσέγγιση της ελάττωσης της ΕΠ¹⁰⁴.

3.11 Αναλγησία-καρκίνος

Η κάνναβη ή τα παρασκευάσματά της χορηγούνται ως παρηγορητική αγωγή λόγω των αναλγητικών και αντιεμετικών τους δράσεων, της εξασθένησης των παρενεργειών της χημειοθεραπείας ή της ικανότητας αντιμετώπισης της σπασμωδικότητας στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Ορισμένα φάρμακα π.χ. ναβιμξιμόλες, dronabinol, nabilone με βάση τα κανναβινοειδή, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών έδειξαν όμως χαμηλή αποτελεσματικότητα στην αγωγή της ναυτίας / εμέτου λόγω χημειοθεραπείας, της απώλειας βάρους στους ασθενείς με AIDS, στις διαταραχές του ύπνου και του συνδρόμου Gilles de la Tourette¹⁰⁷.

Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι η χρήση κάνναβης εμφανίζεται ανεπαρκής στην παρηγορητική φροντίδα. Η χρήση κάνναβης υποστηρίζεται μόνο ως παρηγορητική φροντίδα τελικού σταδίου αλλά κατηγορηματικά δεν συνιστάται για θεραπεία¹⁰⁸.

Οι υποδοχείς κανναβινοειδών εκφράζονται στο περιφερικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού, που μπορεί να αποτελούν στόχο για τη ρύθμιση της επεξεργασίας του πόνου. Υπάρχουν προκλινικά δεδομένα σε πολλά οξέα, χρόνια, νευροπαθητικά και καρκινικά μοντέλα πόνου που έχουν επιδείξει τα κανναβινοειδή, ως ισχυρά αναλγητικά, ειδικά σε ασθενείς με καρκί-

νο. Ωστόσο, αν και υπάρχουν ορισμένες θετικές επιπτώσεις στον πόνο των καρκινοπαθών, οι κλινικές ενδείξεις για τα κανναβινοειδή ως αναλγητικά δεν ήταν πειστικές και η χρήση τους συνιστάται μόνο σποραδικά^{109,110}.

3.12 Γεννητικό σύστημα

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης επισημάνει την ολοένα αυξανόμενη χρήση «παράνομων ψυχοτρόπων ουσιών» μεταξύ των εφήβων. Η χρόνια έκθεση στην Δ⁹-THC δρα ανασταλτικά στο ανθρώπινο αναπαραγωγικό δυναμικό διαταράσσοντας τον εμμηνορρυσιακό κύκλο μειώνοντας την εμφύτευση και ανάπτυξη των εμβρύων στις γυναίκες και αυξάνοντας τα προβλήματα εκσπερμάτωσης, μειώνοντας τον αριθμό και την κινητικότητα του σπέρματος και προκαλώντας απώλεια libido και ανικανότητα στους άνδρες. Τα ενδοκανναβινοειδή, τα μεταβολικά ένζυμα και οι υποδοχείς-στόχοι τους που σχηματίζουν το ήδη αναφερθέν «ενδοκανναβινοειδές σύστημα», έχουν αποδειχθεί ότι ανταποκρίνονται στα σήματα γονιμότητας¹¹¹.

Επιπλέον, αλληλεπιδρούν με ορμόνες, κυτοκίνες και άλλα μόρια σηματοδότησης της αναπαραγωγικής λειτουργίας, τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες¹¹²⁻¹¹³.

Μελέτες αυτοαναφοράς δεικνύουν ότι η κάνναβη θα μπορούσε να αυξήσει τη σεξουαλική επιθυμία σε ορισμένους χρήστες μέσω αύξησης της ενεργοποίησης εγκεφαλικών περιοχών που ανταποκρίνονται στην οπτική ερωτική διέγερση, η οποία θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στη θεραπεία της διαταραχής της ελαττωμένης σεξουαλικής επιθυμίας. Σκοπός πρόσφατης μελέτης ήταν η διαπίστωση των αφροδιασιακών ιδιοτήτων της κάνναβης σε άτομα με (ομάδα Α) ή χωρίς προηγούμενη αφροδιασιακή εμπειρία (ομάδα Β) κατά τη διάρκεια τοξικότητας κάνναβης. Με μαγνητική τομογραφία μελετήθηκαν τα επίπεδα κανναβινοειδών, κορτιζόλης και προλακτίνης. Παρατηρήθηκε ότι η κάνναβη σε μεγάλες δόσεις αύξησε την διεγερσιμότητα του δεξιού επικληνούς πυρήνα στην ομάδα που είχε αφροδιασιακή εμπειρία (Α) ενώ στην ομάδα (Β) την ελάττωσε. Επίσης υπήρξε συσχέτιση της αύξησης των επιπέ-

δων προλακτίνης στην ομάδα (B) χωρίς εμπειρία. Δεν υπήρξε διαφορά στην εκτίμηση των δόσεων κάνναβης στην απεικονιστική εκτίμηση^{112,114}.

3.13 Τερατογένεση

Καθώς περισσότερες χώρες νομιμοποιούν τη χρήση ιατρικής και / ή ψυχαγωγικής χρήσης κάνναβης για ενήλικες, η συχνότητα εμφάνισης της προγεννητικής έκθεσης στην κάνναβη (PCE) πιθανότατα αυξάνεται. Ενώ ο πληθυσμός όλο και περισσότερο θεωρεί τη κάνναβη ως αβλαβή, τα παρασκευάσματα μαριχουάνας αυξάνονται δυναμικά τα τελευταία χρόνια, δημιουργώντας ενδεχομένως παγκόσμιες ανησυχίες για την κλινική, τη δημόσια υγεία και το εργατικό δυναμικό¹¹⁵. Σε αντίθεση με τη διαταραχή του φάσματος της εμβρυϊκής αλκοόλης, δεν υπάρχει φαινοτυπικό σύνδρομο που να συνδέεται με PCE. Δεν υπάρχει επίσης απόλυτη απόδειξη ότι το PCE προκαλεί διαγνωστικές, συμπεριφορικές ή λειτουργικές διαταραχές δια βίου ή /και ευαισθησία σε επακόλουθο εθισμό. Ωστόσο, υπάρχουν συναρπαστικά στοιχεία, βασισμένα στις αρχές της τερατογένεσης και του εμβρυϊκού κακού προγραμματισμού, που υποδηλώνουν ότι οι έγκυες γυναίκες πρέπει να απέχουν από το κάπνισμα της κάνναβης¹¹⁶. Η χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαταράσσει το εμβρυϊκό ενδογενές σύστημα κανναβινοειδούς σηματοδότησης (ECSS), το οποίο είναι παρόν και ενεργό από το πρώιμο εμβρυϊκό στάδιο, ρυθμίζοντας την νευροαναπτυξιακή ανάπτυξη και συνεχίζοντας αυτόν τον ρόλο στην ενηλικίωση. Το ECSS είναι παρόν σχεδόν σε κάθε δομή και σύστημα οργάνων του εγκεφάλου και υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι αυτό το σύστημα είναι σημαντικό στη ρύθμιση των καρδιαγγειακών διεργασιών¹¹⁷.

Τα ενδοκανναβινοειδή (ESC) υπόκεινται σε ευρύ φάσμα διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένων των πρώτων σταδίων της εμφάνισης του εμβρύου και της εμφύτευσης της μήτρας. Η Δ⁹-THC, εισέρχεται στην κυκλοφορία της μητέρας και διασχίζει εύκολα την πλακουντιακή μεμβράνη. Η THC συνδέεται με τους υποδοχείς CB του εμβρυϊκού ECSS, αλλάζοντας την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και ενδεχομένως επανασυνδέοντας το κύκλωμα ECSS. Το PCE, σχετίζε-

ται με παρόμοιο νευροαναπτυξιακό τερατογόνο, προκαλεί την πρώτη δράση στο ECSS, το οποίο τροποποιείται ώστε μια δεύτερη δράση (δηλ. μεταγεννητικοί παράγοντες πίεσης) να προκαλέσει την εμφάνιση ενός συγκεκριμένου φαινοτύπου. Τελικά οι διαταραχές του ενδομήτριου περιβάλλοντος μέσω της εισαγωγής εξωγενών CBs μεταβάλλουν το εμβρυϊκό ECSS, προδιαθέτοντας τους απογόνους σε ανωμαλίες στη γνωστική λειτουργία και αλλοιωμένη συναισθηματικότητα. Με βάση τα πρόσφατα πειραματικά στοιχεία, υποστηρίζεται ότι οι νέες γυναίκες που μένουν έγκυες θα πρέπει αμέσως να κάνουν «έγκαιρη διακοπή» της χρήσης κάνναβης¹¹⁸.

Πιθανές επιδράσεις της ενδομήτριας έκθεσης στην κάνναβη επικεντρώνονται στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στην αύξηση των ποσοστών θνησιμότητας και πρόωρου τοκετού, συγγενών παραμορφώσεων και νευροαναπτυξιακών επιδράσεων στο παιδί. Δημοσιευμένες μελέτες για όλα αυτά τα αποτελέσματα είναι ασυνεπείς. Η ανάπτυξη του εμβρυϊκού βάρους μπορεί να είναι κάπως μειωμένη, αλλά το μέγεθος αυτής της μείωσης δεν είναι μεγαλύτερο από 100 g. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να συναχθεί το συμπέρασμα σχετικά με οποιαδήποτε επίδραση στο ποσοστό θνησιμότητας. Παρόλο που υπάρχουν μερικές αναφορές για ελαφρά αύξηση του ποσοστού πρόωρου τοκετού, οι περισσότερες αναφορές δεν υποστηρίζουν αυτό το αποτέλεσμα. Η κάνναβη δεν φαίνεται να είναι τερατογόνο. Ωστόσο, ένας μικρός αυξημένος κίνδυνος για ορισμένες συγγενείς γενετικές ανωμαλίες μπορεί να σχετίζεται με την πρώιμη χρήση της στην εγκυμοσύνη. Τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα έχουν συσχετιστεί με τη χρήση μαριχουάνας, αλλά είναι δύσκολο να ελεγχθεί για την επίδραση των συγχυτικών φαινομένων. Παρά την έλλειψη τεκμηριωμένων στοιχείων, είναι σημαντικό ότι η κάνναβη δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ακίνδυνη ουσία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να επηρεάσει τη μακροπρόθεσμη νευροαναπτυξιακή ανάπτυξη του νεογνού^{113,114}.

4. Θεραπευτικές εφαρμογές

Όπως ελέχθη ήδη, η ιατρική κάνναβη χρησιμοποι-

είται όλο και περισσότερο ως θεραπευτικό μέσο ή συμπληρωματική θεραπεία με διαφορετική αποτελεσματικότητα σε διάφορες νευρολογικές διαταραχές ή συναφή συμπτώματα (όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, αυτισμός, νόσο Parkinson και Alzheimer, σύνδρομο Tourette, ασθένεια Huntington, νευροπαθητικός πόνος, επιληψία, κεφαλαλγία). καθώς και σε άλλες ιατρικές καταστάσεις (π.χ. ναυτία και έμετο, γλαύκωμα, διέγερση της όρεξης, καρκίνο, φλεγμονώδεις καταστάσεις, άσθμα). Παρ' όλα αυτά, έχουν αναφερθεί ορισμένες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση ιατρικής κάνναβης βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Ορισμένες νευρολογικές διαταραχές ή συμπτώματα (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας, επιληπτικές κρίσεις, επιληψία, κεφαλαλγία) μπορεί να προκληθούν ή να επιδεινωθούν με την ίδια θεραπεία που υποτίθεται ότι τα θεραπεύει. Ωστόσο έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς νευρολογικές επιπτώσεις από τη χρήση κάνναβης για ιατρικούς σκοπούς¹²⁵.

Η χρήση κάνναβης λαμβάνεται συχνά από άτομα με χρόνιο μη καρκινικό πόνο όπου είχαν συνταγογραφηθεί οπιοειδή, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η χρήση της βελτιώνει τα προβλήματα των ασθενών. Τα άτομα που χρησιμοποίησαν κάνναβη είχαν εντονότερο πόνο, χαμηλότερη αυτο-αποτελεσματικότητα στη διαχείριση του πόνου και δεν υπήρχαν ενδείξεις ότι η χρήση κάνναβης μείωσε τη σοβαρότητα του πόνου ή ελάττωσε τη χορήγηση οπιούχων. Κατά συνέπεια, είναι σημαντικό να διεξάγονται μεγάλες και καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες, στις οποίες περιλαμβάνονται άτομα με πολύπλοκες συννοσηρότητες, για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητά της στον χρόνιο μη καρκινικό πόνο¹²⁶.

4.1 Έμετος

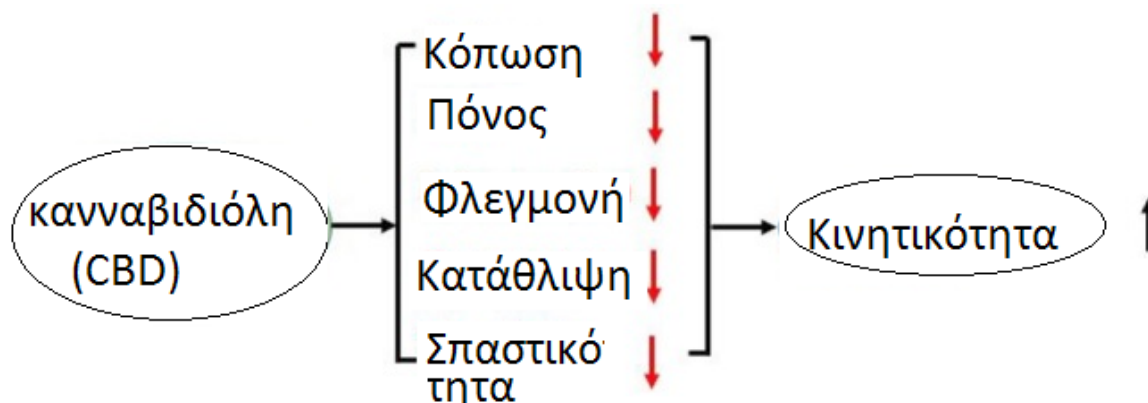
Το σύνδρομο υπερευαισθησίας στα κανναβινοειδή είναι ένα από πιο εμφανή κλινικά αποτελέσματα από τη κατανάλωση της κάνναβης. Χαρακτηρίζεται από κυκλικές εξάρσεις ναυτίας και εμέτου σε χρόνιους χρήστες κανναβινοειδών και στη μαθησιακή συμπεριφορά καταναγκαστικής θερμής κολύμβησης. Αναφέρονται θάνατοι μιας 27χρονης γυναίκας, ενός

27χρονου και ενός 31χρονου άρρενα με ιστορικό CHS (Cannabinoid hyperemesis syndrome)¹¹⁶. Οι νεκροί είχαν ιστορικό κυκλικής ναυτίας και εμέτου, χρόνιας χρήσης κανναβινοειδών και αρνητικών εργαστηριακών, ακτινογραφικών και ενδοσκοπικών ευρημάτων. Όλοι παρουσιάστηκαν σε τμήμα έκτακτης ανάγκης με ναυτία και έμετο κατά τις ημέρες που προηγήθηκαν του θανάτου και αντιμετωπίστηκαν συμπτωματικά. Η τοξικολογική ανάλυση αποκάλυψε THC μεταθανάτια σε αίμα. Η αιτία θανάτου των δύο από τις τρεις περιπτώσεις αποδόθηκε στο CHS. Το CHS εκτιμήθηκε στην τρίτη περίπτωση αλλά δεν ήταν η αιτία θανάτου. Αυτές οι τρεις περιπτώσεις καταδεικνύουν τη σημασία της αναγνώρισης του CHS ως πιθανής αιτίας ή συμβάλλοντας στον θάνατο του χρήστη κανναβινοειδών¹¹⁹.

Αναφέρεται 79χρονος ασθενής με σύνδρομο μετά την πολιομυελίτιδα (PPS). Κατά τη διάρκεια της νόσου, παρατηρήθηκε επαναλαμβανόμενος ανώτερος κοιλιακός πόνος και ανθεκτική στη θεραπεία ναυτίας χωρίς έμετο. Επιπλέον, ο ασθενής παρουσίαζε συνδυασμό μυϊκής αδυναμίας, παχυσαρκίας, διαβήτη και υποβλήθηκε σε διαιτητική αγωγή. Ο ασθενής είχε εκφυλιστική βλάβη του νωτιαίου μυελού και διαταραχές στην κινητικότητα και τη φυσική του ικανότητα. Παρά την εκτεταμένη διάγνωση, δεν βρέθηκε σωματική αιτία ούτε για την ναυτία ούτε για το άνω κοιλιακό άλγος. Λόγω του ψυχολογικού stress που εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του PPS, μπορεί να έχει εμφανιστεί η ανάπτυξη διαταραχής της σωματομορφικής αυτόνομης λειτουργίας της ανώτερης γαστρεντερικής οδού. Ακόμα και υπό συνδυασμένη θεραπεία αντιεμετικών και φαρμάκων που ρυθμίζουν τον πόνο, δεν θα μπορούσε να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων. Ελλείψει θεραπευτικών εναλλακτικών επιλογών και αυξανόμενης ψυχολογικής καταπόνησης, ο ασθενής έλαβε ιατρική κάνναβη. Κατά την φάση της θεραπείας υπήρξε ανακούφιση των συμπτωμάτων ναυτίας και μειωμένος πόνος. Η κάνναβη είναι μια θεραπευτική επιλογή για συμπτώματα ανθεκτικά στη θεραπεία, ως μέρος ενός PPS^{119,120}.

4.2 Σπαστικότητα

Η βασική έρευνα ανακαλύπτει νέες ενώσεις που



Σχήμα 4. Πιθανές επιπτώσεις της CBD στην κινητικότητα των ασθενών με ΣΚΠ

προέρχονται από κάνναβη και τους υποδοχείς της, που ενδείκνυνται για νευροπροστασία και τη διαμόρφωση της νευρωνικής δραστηριότητας. Η λειτουργία των διαφόρων φυτοχημικών σε διαφορετικές θεραπευτικές διεργασίες δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά ο σημαντικός ρόλος τους αρχίζει να αναδύεται και να εκτιμάται. Μελετάται, η σχέση δομής-δραστηριότητας (SAR) των κανναβινοειδών, ενώσεων που είναι ικανές να δεσμεύονται με υποδοχείς κανναβινοειδών και να δρουν ως θεραπευτικοί παράγοντες σε νευρωνικές ασθένειες, π.χ. ασθένεια Parkinson¹²².

Πρόσφατες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μόνη ισχυρή ενδειξη για την ιατρική κάνναβη σε νευρολογικές διαταραχές ήταν η μείωση των συμπτωμάτων της σπαστικότητας και του πόνου κεντρικής αιτιολογίας. Βάσει αυτών των στοιχείων οι ναβιοξιόλες (Sativex[®] στοματικό σπρέι), το per os εκχύλισμα κάνναβης (Oral cannabis extract -OCE) και η συνθετική THC είναι πιθανώς αποτελεσματικές στη μείωση των συμπτωμάτων σπαστικότητας των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), ενώ δεν βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στη μείωση της συμβατικής αγωγής κατά της σπαστικότητας. Επιπλέον, οι ναβιοξιόλες, η OCE και η συνθετική THC είναι πιθανώς αποτελεσματικά στον περιορισμό του πόνου που σχετίζεται με τη ΣΚΠ. Τα κανναβινοειδή ήταν γενικά καλά ανεκτά. Ωστόσο, ;ορνw αναφευηke, η χρήση κάνναβης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ψύχωσης και σχιζοφρένειας σε

άτομα υψηλού κινδύνου, κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων, εγκεφαλικού επεισοδίου και του συνδρόμου υπερέμεσης κανναβινοειδούς (σε υπερβολική χρήση)^{122,123}.

Η ιατρική χρήση των κανναβινοειδών παραμένει συνεπώς αμφιλεγόμενη. Ενώ τα κανναβινοειδή έχουν μελετηθεί για ποικίλες νευρολογικές διαταραχές, υπάρχουν ισχυρότερες ενδείξεις που δείχνουν οφέλη στη θεραπεία της σπαστικότητας και του νευροπαθητικού πόνου στην ΣΚΠ. Αν και η καλύτερη δόση για ένα άτομο παραμένει αβέβαιη, οι περισσότεροι συμμετέχοντες στις μελέτες που συζητήθηκαν χρησιμοποίησαν μεταξύ 20 και 40 mg THC ημερησίως σε διηρημένες δόσεις. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα σε μελέτες ήταν γενικά πιο συνηθισμένα στις ομάδες που χρησιμοποιούν κανναβινοειδή προϊόντα, αλλά οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες και τα προϊόντα κάνναβης ήταν γενικά καλά ανεκτά¹²⁵.

Η ΣΚΠ είναι μια απομυελινωτική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS) που πλήττει περίπου 2,3 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Τα συμπτώματα της είναι ποικίλα αλλά συχνά περιλαμβάνουν πόνο, μυϊκή σπαστικότητα, κόπωση, φλεγμονή και κατάθλιψη. Αυτά τα συμπτώματα οδηγούν συχνά σε μειωμένη σωματική δραστηριότητα, επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργική κινητικότητα και έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρ'όλο που τα τελευταία χρόνια έχουν παρατηρηθεί σημαντικές προόδους στη θεραπεία τροποποίησης της νόσου, καμία από τις

τρέχουσες θεραπείες δεν διακόπτει ή θεραπεύει τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ΣΚΠ. Κατά συνέπεια, πολλοί άνθρωποι με ΣΚΠ (PwMS) αναζητούν εναλλακτικές και συμπληρωματικές θεραπείες, όπως η κάνναβη¹²⁷.

4.3 Μνήμη/συγκέντρωση

Ο αγωνιστής Δ^9 -THC του υποδοχέα κανναβινοειδούς-1 (CB1R), κύριο ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης, επηρεάζει αρνητικά την απόδοση της μνήμης εργασίας. Ο αγωνιστής $\alpha 2A$ -αδρενεργικού υποδοχέα (AR) guanfacine βελτιώνει την απόδοση της μνήμης εργασίας. Η στόχευση της μελέτης επιδιώκει να προσδιοριστούν οι επιδράσεις βραχείας (6 ημερών) θεραπείας με γουανφακίνη σε ανεπιθύμητες γνωσιακές επιδράσεις που προκαλούνται από την THC. Χρησιμοποιώντας διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο, προσδιορίστηκαν οι γνωσιακές, υποκειμενικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση από του στόματος THC (20 mg) δύο φορές στους ίδιους χρήστες κάνναβης.¹²³

α) μετά τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο και

β) μετά τη θεραπεία με γουανφακίνη 3 mg / ημέρα).

Σε σύγκριση με την απόδοση κατά την έναρξη της μελέτης, η THC επηρέασε αρνητικά την ακρίβεια στις δοκιμασίες μνήμης χώρου εργασίας ενώ διατηρήθηκαν στους συμμετέχοντες με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,012$) αλλά όχι με γουανφακίνη ($p = 0,497$). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η ακρίβεια ήταν σημαντική ($p = 0,003$, Cohen's $d = -0,640$). Παρομοίως, η THC αύξησε τα σφάλματα παραλείψεων σε προληπτική εργασία, ενώ οι συμμετέχοντες με εικονικό φάρμακο την διατήρησαν ($p = 0,017$) αλλά όχι σε γουανφακίνη ($p = 0,709$). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υπήρχαν λιγότερες ελλείψεις ($p = 0,034$, Cohen's $d = 0,838$) ενώ διατηρήθηκε η μνήμη στην ομάδα της γουανφακίνης. Αν και η THC αύξησε την οπτική αναλογική βαθμολογία των υποκειμενικών επιδράσεων και του καρδιακού ρυθμού, οι αυξήσεις αυτές ήταν παρόμοιες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εικονικό φάρμακο και γουανφακίνη. Η THC δεν επηρέασε σημαντικά την απόδοση της ερ-

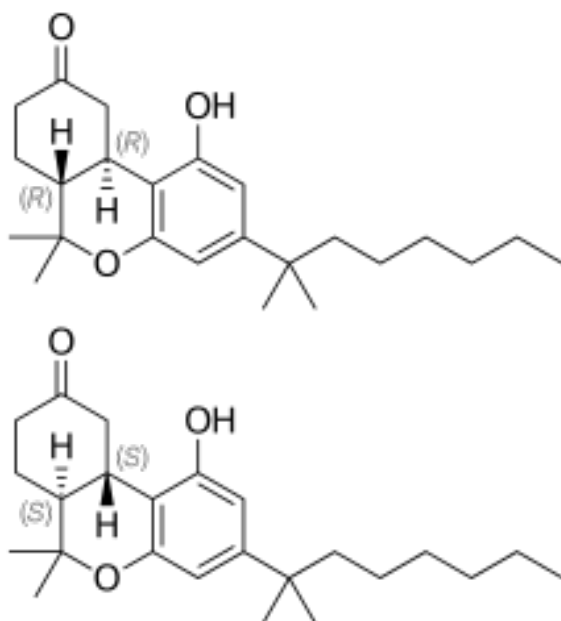
γασίας μνήμης αναγνώρισης ή της αρτηριακής πίεσης. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η χορήγηση γουανφακίνης δικαιολογεί περαιτέρω ερευνητικές μελέτες ως πιθανή θεραπεία γνωσιακών ελλειμμάτων, που προκαλούνται από την κάνναβη^{129,130}.

4.4 Δράσεις ακατέργαστων εκχυλισμάτων

Ακατέργαστα εκχυλίσματα κάνναβης, από θραύσματα του Δ^9 -τετραϋδροκανναβινικού οξέος (THCA) και του κανναβιδυλικού οξέος (CBDA) αναστέλλουν την δραστηριότητα της 17α -υδροξυλάσης της προγεστερόνης, ένζυμο των στεροειδικών ορμονών στα μικροσωμάτια των όρχεων αρουραίου. Οι $\Delta 9$ -THC, CBD και CBN ανέστειλαν επίσης την ενζυματική δραστηριότητα με σχετικά υψηλότερη συγκέντρωση (100-1000 μM). Ακόμη τα ακατέργαστα εκχυλίσματα κάνναβης και τα κανναβινοειδή αναστέλλουν σημαντικά την δραστηριότητα της 6β - και 16α -υδροξυλάσης της τεστοστερόνης καθώς και τον σχηματισμό ανδροστενιδόνης από τεστοστερόνη στα μικροσωμάτια ήπατος αρουραίου. Τα ακατέργαστα εκχυλίσματα κάνναβης (1 και 10 mg / ml.) που περιέχουν THCA διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων MCF-7 του μαστού, αν και τα κανναβινοειδή (THC, CBD και CBN) δεν παρουσίασαν σημαντικά αποτελέσματα. Φαίνεται ότι υπάρχουν μεταβολικές αλληλεπιδράσεις κανναβινοειδών και στεροειδών και ότι στη κάνναβη απαντούν ουσίες που εμφανίζουν οιστρογονομιμητική δραστηριότητα. Τα κανναβινοειδή μελετώνται κλινικά για πιθανή αντικαταθλιπτική δράση, ενώ πρόσφατες μελέτες υπόσχονται και ενδεχόμενη αντικαρκινική δραστηριότητα. Έχει δείχθει ότι διαθέτουν αντι-πολλαπλασιαστική και αντι-αγγειογενετική δράση *in vitro* και *in vivo* σε διάφορα μοντέλα καρκίνου. Τα κανναβινοειδή ρυθμίζουν τις κύριες οδούς σηματοδότησης κυττάρων που εμπλέκονται στην κυτταρική επιβίωση, εισβολή, αγγειογένεση, μετάσταση, κ.λπ.^{131,132}.

5. Συνθετικά κανναβινοειδή

Υπάρχει αυξανόμενη χρήση «νέων ψυχοδραστικών ουσιών» με συνθετικά κανναβινοειδή παγκοσμίως. Παρ' όλα αυτά τα συνθετικά κανναβινοειδή (SC)



Σχήμα 5. Δομές ρακεμικού μίγματος nabilone

αποδεικνύονται εξαιρετικά εθιστικά και προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ορισμένα πρώιμα συνθετικά κανναβινοειδή χρησιμοποιήθηκαν επίσης σε κλινικές μελέτες. Το Nabilone[®] (Σχήμα 5) ένα πρώτης γενιάς συνθετικό ανάλογο THC, έχει χρησιμοποιηθεί ως αντιεμετικό, για την καταπολέμηση του έμετου και της ναυτίας, από το 1981.

Η συνθετική THC (Dronabinol/Marinol) συνθετική THC σε κάψουλα, για πολλαπλές ενδείξεις έχει χρησιμοποιηθεί ως αντιεμετικό από το 1985 και διεγείρει την όρεξη

Επίσης εγκρίθηκε και κυκλοφόρησε το Sativex oromucosal spray (delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in the EU) (nabiximols[®] in the USA). Epidiolex – στοματικό εκνέφωμα το οποίο περιέχει CBD, ουσία η οποία εξήχθη από το φυτό *c. sativa*, για την επιληψία^{133, 134}.

Το Nabilone[®] πρώτης γενιάς συνθετικό ανάλογο THC, έχει χρησιμοποιηθεί ως αντιεμετικό, για την καταπολέμηση του έμετου και της ναυτίας, από το 1981. Η συνθετική THC (μαρινόλη, DronabinolR) έχει χρησιμοποιηθεί, από το 1991 ως αντιεμετικό από το 1985 και διεγείρει την όρεξη.

Επίσης εγκρίθηκε και κυκλοφόρησε το Sativex

oromucosal spray (delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in the EU) (nabiximols[®] in the USA)^{133, 134}.

Το φυτικής προέλευσης παρασκεύασμα (THC/CBD) ως οροβλεννογόνο σκεύασμα είναι εγκεκριμένο για σπαστικότητα σε σκλήρυνση κατά πλάκας, ανθεκτικό στη συμβατική θεραπεία σε 21 κεφάλαια της (Ευρωπαϊκής ομοσπονδίας πόνου (EFIC). Το φυτικής προέλευσης THK (Dronabinol[®]) εγκρίνεται σε ορισμένες παρηγορητικές καταστάσεις φροντίδας αναφερόμενο σε τέσσερα κεφάλαια EFIC. Το συνθετικό ανάλογο THC (NabiloneR) είναι εγκεκριμένο για ναυτία και εμετό που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία και ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία (αναφορά σε τέσσερα κεφάλαια EFIC)». Οι γερμανικές και ισραηλινές εταιρίες πόνου συνιστούν τη χρήση φαρμάκων που βασίζονται στην κάνναβη ως θεραπευτική αγωγή τρίτης γραμμής για χρόνιο πόνο. Αντίθετα, η γερμανική ιατρική ένωση και μια ομάδα εμπειρογνομόνων και αξιωματούχων δεν συστήνουν τη συνταγογράφηση ιατρικής κάνναβης εξαιτίας της έλλειψης υψηλής ποιότητας αποδεικτικών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και τις πιθανές βλάβες που ενδεχόμενα μπορεί να προκληθούν.

Σε αντίθεση με την THC που είναι μερικός αγωνιστής, πολλά από τα συνθετικά κανναβινοειδή δρουν ως πλήρεις αγωνιστές. Τούτο μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμπεριφορικών επιδράσεων. Τέλος, πολλές κυβερνήσεις, τείνουν να απαγορεύσουν ή να θέσουν υπό πλήρη έλεγχο τα συνθετικά κανναβινοειδή¹³⁵⁻¹³⁶.

6. Επιστημάνσεις- Συμπεράσματα

Παρ όλες τις προσπάθειες πολλών χωρών, (ανάμεσά τους και η χώρα μας, με τα Ν.Δ. 4523, 4554/2018), στον αποχαρκτηρισμό της κάνναβης, η ασφαλής ιατρική χρήση της, πέραν των αντικρουόμενων απόψεων, εξακολουθεί, σύμφωνα με τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, που συνοπτικά κατεγράφησαν, να παραμένει αμφιλεγόμενη και αντιφατική, και τούτο, διότι αφ ενός, η κάνναβη ως εξαιρετικά περίπλοκο χημικό μίγμα, λόγω του πολύ μεγάλου αριθμού συστατικών, μεταβολικών και πυρολυτικών προϊόντων, τη διαφορετική σύσταση, τη προέλευση, τις προσμίξεις, καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη τη

πρόβλεψη των φαρμακοτοξικών της επιπτώσεων, λόγω των αναμενόμενα πολλαπλών αλληλεπιδράσεων τους.

Αφ' ετέρου, δεν είναι δυνατό, μέχρι σήμερα, να διασφαλιστεί επαρκώς ούτε η προτυποποίηση/ τιτλοποίηση του προϊόντος (συνθήκες καλλιέργειας κλπ), ούτε ο αυστηρός κρατικός έλεγχος, ούτε η ακριβής νομική διαδικασία χορήγησης του, για θεραπευτικούς σκοπούς. Πιο αναλυτικά, επισημαίνεται:

1. Το φυτικό προϊόν πολύ συχνά δεν διαθέτει την απαραίτητη χημική και βιολογική τιτλοποίηση

2. Το πρόβλημα της τιτλοποίησης γίνεται πιο περίπλοκο, ιδιαίτερα στην περίπτωση των καπνιζόμενων σκευασμάτων (κάνναβη, μαριχουάνα κ.α.) λόγω των θερμικών μεταβολών και του σχηματισμού άγνωστου αριθμού πυρολυτικών παραγώγων

3. Δεδομένης της συχνής παρουσίας επικίνδυνων προσμίξεων (βαρέα μέταλλα, υπολλείμματα φυτοφαρμάκων, μικροβίων, αφλατοξινών κ.α.), που αλληλεπιδρούν επίσης με τα κανναβινοειδή, το προϊόν που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση σε οποιαδήποτε φαρμακοτεχνική μορφή, δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς αυστηρό εργαστηριακό έλεγχο

4. Παρ' ότι, η κανναβιδιόλη και άλλα μη ψυχότροπα κανναβινοειδή, έχουν επιδείξει αξιοσημείωτες βιολογικές δράσεις με δυνητικές θεραπευτικές εφαρμογές, στα παρασκευάσματα της ακατέργαστης κάνναβης, συνυπάρχει με την ψυχοδραστική THC. Επιπρόσθετα η CBD φαίνεται ότι τροποποιεί και ενισχύει την ψυχοτρόπο δράση της THC. Δεν είναι ακόμη γνωστό, αν οι βιολογικές της δράσεις, οφείλονται σ' αυτήν ή τους μεταβολίτες της

5. Οι περιεκτικότητες της ψυχοδραστικής THC διαφέρουν από φυτικό είδος σε φυτικό είδος, από χώρα σε χώρα και από περιοχή σε περιοχή καθώς και από τον χρόνο συγκομιδής του φυτού

6. Δεν θα πρέπει ακόμη να παραγνωρίζεται η τοξικότητα των χιλιάδων παραγώγων αρωματικών υδρογονανθράκων, νιτρωδών ενώσεων, τερπενίων κ.α.) του κοινού καπνού (*Nicotiana tabacum*), που συνοδεύει πάντα τη λήψη της καπνιζόμενης κάνναβης

7. Οι διαφορετικές μέθοδοι καλλιέργειας της φαρμακευτικής κάνναβης απαιτούν διαρκή έλεγχο, διότι υπάρχει πάντα ο κίνδυνος να συνυπάρχουν

σε ψηλές συγκεντρώσεις, οι εξαρτησιογόνες-ψυχοδραστικές ενώσεις της κάνναβης, αλλά και η διασπορά τους

8. Η μονάδα καλλιέργειας κάνναβης είναι συχνά πολλαπλών χρήσεων και αφορά τόσο την παραγωγή ινών, όσο και την παραγωγή ζωοτροφών από τους σπόρους του φυτού. Επίσης τα φύλλα, άνθη και στελέχη (υποπροϊόν της παραγωγής κάνναβης για ίνες και σπόρους) δίδονται ως ζωοτροφή σε μηρυκαστικά και χοίρους. Στις περιπτώσεις αυτές, έχει παρατηρηθεί παρουσία της κάνναβης σε ζωικά προϊόντα γάλα ή κρέας. Στις γαλακτοπαραγωγές αγελάδες, περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι ο ρυθμός μεταφοράς της Δ⁹-THC στο γάλα κυμαίνεται από 0,10-0,15%. Δεν ήταν δυνατή η εξακρίβωση του ποσοστού μεταφοράς σε άλλα ζωικά προϊόντα. Η συγκέντρωση της έμμεσης λήψης Δ⁹-THC από ζωικά προϊόντα πρέπει να βρίσκεται εντός των επιτρεπτών ορίων. Σύμφωνα με την ομάδα CONTAM η δόση των 2,5 mg Δ⁹-THC / ημέρα, που αντιστοιχούν σε 0,036 mg Δ⁹-THC / kg βάρους/ημέρα για άτομο βάρους σώματος 70 kg, μπορεί να θεωρηθεί ως το χαμηλότερο επίπεδο παρατηρούμενων δυσμενών επιπτώσεων (LOAEL) τόσο σε εφάπαξ, όσο και σε επαναλαμβανόμενες χρήσεις

9. Τα συνθετικά παράγωγα της Δ⁹-THC ως πλήρεις αγωνιστές αποδεικνύονται τελικά πιο δραστικές ενώσεις, από τα φυσικά κανναβινοειδή. Οι μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες, δεν έχουν αποδώσει πειστικά κριτήρια ασφαλούς χρήσης τους.

Κατά συνέπεια, προτείνεται η απόλυτα τιτλοποιημένη ιατρική κάνναβη (THC >0.2%), να επανεταχθεί σύμφωνα με το Ν.Δ. 34/59/2006 στις ουσίες, σύμφωνα με τον νόμο περί ναρκωτικών, και συγκεκριμένα στην κατηγορία ναρκωτικών ουσιών Β, για να εξασφαλιστεί η ελεγχόμενη χορήγηση/δοσολογία της εξειδικευμένα για κάθε περίπτωση, από τις υγειονομικές αρχές.

Σε ότι αφορά την κλωστική κάνναβη πρέπει να καταγράφεται και να ελέγχεται ο αριθμός των δενδρυλλίων προς παραγωγή βιομηχανικών προϊόντων, ώστε να αποτρέπεται η αναπόδραστη παράνομη παραγωγή ψυχοτρόπων προϊόντων από εναπομείναντα φυτά, για άλλες χρήσεις. □

Chemistry and pharmacotoxicity of Cannabis: recent data

Christina Tesserommatis¹, George-Albert Karikas²

¹*Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

²*Department of Biomedical Sciences, University of West Attica, Egaleo, Athens, Greece*

KEYWORDS:
medical cannabis;
THC; CBD; glaucoma;
multiple sclerosis;
nausea; mental
function; pregnancy;
cardiovascular;
immune system

SUMMARY

Cannabis due to its worldwide spread in human use is considered one of the most studied issue among other illicit substances. Nevertheless, according and to recent data, cannabis safety still remain unsolved and controversial. The plethora of pharmacological and toxicological effects of the smoking cannabis is due to the multiple and chaotic interactions of more than 70 cannabinoids, their metabolic and pyrolytic products, along with more than 400 structurally different natural compounds of the plant. $\Delta 9$ and its isomer $\Delta 8$ -tetrahydrocannabinol are its only psychotropic constituents, while the rest cannabinoid type molecules exhibit a wide range of interesting biological activities, thus, many cannabis preparations have been used such as potential pharmacological agents in multiple sclerosis symptoms, chemotherapy nausea, glaucoma, resisted child epilepsia etc. Nevertheless, cannabis toxicity/side effects have unreasonable been underestimated. Recent findings have revealed cellular death caused and DNA damage in hippocampus by $\Delta 9$ -THC, while high exposure of cannabis have disrupted mental function by decreasing central movement control, dissability of making complex activities, influenced brain development in fetus, leading to future problems concerning child personal performance/attitude, as well as negative effects on immune, genital and cardiovascular functions. Therefore, despite the cannabis state legalization in many countries as therapeutic agent is still under deep consideration, since its standardization towards culture conditions, cannabinoid content, interactions, etc, and administration under strict control of the final therapeutic product are not yet defined in full detail. Present review article, is aiming to focusing critical concerns regarding cannabis botany-phytochemistry, pharmacology-pharmacotoxicity, in relation to “medical cannabis” and synthetic analogs use for therapeutic reasons.

Corresponding author

G.A.karikas

Email: karikasg@uniwa.gr

REFERENCES

- Reinhard K. Sprenger (2004). Die Entscheidung liegt bei dir!: Wege aus der alltäglichen Unzufriedenheit. Campus Verlag, page 305.
- Marselos M., Karagianidou A. (2005). Cannabis sativa. Typothito Edition
- Herodotus (1998). The histories. Oxford [England]; New York: Oxford University Press
- De Pasquale A. (1982) Notices historiques sur la chanvre indien (κάνναβις). In proceedings of the second international congress on the history of medicinal and aromatic plants. Alexandria. Hambard Fondation Press, Pakistan, pp. 110-114
- Farag S., Kayser O. (2017) The Cannabis Plant: In: Botanical Aspects Handbook of Cannabis and Related Pathologies Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment, Pages 3-12, Academic Press
- Citti C., Pacchetti B., Vandelli M.A., Forni F., Cannazza G. Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 149, 532-540, 2018
- Aluko R.E. (2017) Hemp Seed (Cannabis sativa L.) In: Proteins: Composition, Structure, Enzymatic Modification, and Functional or Bioactive Properties Chapter 7 Sustainable Protein Sources, Academic Press, pp. 391-407
- Piluzza G., Delogu A., Cabras S., Marceddu S. Bullitt Differentiation between fiber and drug types of hemp (Cannabis sativa L.) from a collection of wild and domesticated accessions. *Genet. Resour. Crop. Evol.* 60, 2331-2342, 2013
- Meehan-Atrash J., Luo W., Robert M. Strongin R.M.. Toxicant Formation in Dabbing: The Terpene Story. *ACS Omega* 2 (9), 6112-6117, 2017
- Schreiber G. (1997) In: The Hemp Handbook. Munich, Germany: Wilhelm Heyne Verlag GMBH & Co. KG, pp 539-548
- ElSohly M.A., Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 78, 539 - 548, 2005
- McLaren J., Swift W, Dillon P., Allsop S. Cannabis potency and contamination: a review of the literature. *Addiction*. 103, 1100-9, 2008
- Alessandra M. Cathel, Beverly A. S. Reyes, Qin Wang, et al Cannabinoid modulation of alpha₂ adrenergic receptor function in rodent medial prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 40, 3202-3214, 2014.
- Jamwal R., Topletz A.R., Ramratnam B., Akhlaghi F. Ultra-High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass- Spectrometry for Simple and Simultaneous Quantification of Cannabinoids. *J. Chromatogr. B* 1048, 10-18, 2017.
- Harvey D.J. (1991) Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids. In: Biochemistry and Physiology of Substance Abuse (ed RR Watson), CRC Press, Boca Raton, pp 279-365.
- Wall M.E., Brine D.R., Perez-Reyes M. (1976) Metabolism of cannabinoids in man. In: The Pharmacology of Marijuana (eds MC Braude & S Szara), Raven Press, New York, pp. 93-113.
- Christiansen J., Rafaelsen O.J. Cannabis metabolites in urine after oral administration. *Psychopharmacologia* 15, 60, 1969.
- Ohlsson A., Lindgren J.E., Wahlen A., Agurell S., Hollister L.E., Gillespie H.K. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 28, 409-16, 1980.
- Ohlsson A., Agurell S., Lindgren J.E., Gillespie H.K., Hollister L.E. (1985) In: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychoactive Drugs. Barnett G, Chiang CN, editors. Mosby Yearbook; St. Louis: p. 75.
- Azorlosa J.L., Heishman S., Stitzer M.L., Mahaffey J.M. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 261, 114-22, 1992.
- Heishman S.J., Stitzer M.L., Yingling J.E. Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and per-

- formance. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34,173-9, 1989.
22. 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. *Pharmacol Biochem Behav.* 40,115-9, 1991.
23. Moir D., Rickert W.S., Levasseur G., Larose Y. A Comparison of Mainstream and Sidestream Marijuana and Tobacco Cigarette Smoke Produced under Two Machine Smoking Conditions. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 494–502, 2008
24. Karikas G.A. The influence of smoking hashish and its components on the Brain ATPase. Ph.D. Thesis, National and Kapodistrian University of Athens, Athens 1981.
25. Kinzer G.W., Foltz R.L., Mitchell R.I., Truitt E.B. The fate of CBD component of marijuana during smoking. *Bull.Narcot.* 26, 41, 1974.
26. Kephalas T.A., Kiburis J., Michael C.M., Miras C.J., Papadakis D.P. (1976), From “Marijuana Chemistry, Biochemistry and Cellular effects, Eds Gabriel G Nahas, Springer-Verlag, N. York.
27. Spronk H.J.W., Saleminck C.A., Alikaridis F., Papadakis D.P. Pyrolysis of cannabinoids: a model experiment in the study of cannabis smoking *Bull.Narcot.*Vol XXX, No 3, 1978.
28. Karikas G.A., Kephalas T., Levis G.M.. Effect of Cannabis smoke and of its active constituents on the microsomal Na, K ATPase activity of the brain. *HBBS Newsletter* 18, 7-8, 1982.
29. O'Brien C.P. (2006) In: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition Chapter 23: Drug Addiction . Brunton L.L, Lazo J.S., Parker K.L. McGraw-Hill Medical Publishing Division.
30. Raynaud, M. (ed.) (2004), Cannabis et Santé, Flammarion Médecine-Sciences, Paris.
31. Rodin Foundation (2005), Le cannabis: document de travail, Brussels. www.rodin-foundation.org/PDF/publications/43_fr.pdf
32. Sutton M.A., Schuman E.M. Dendritic Protein Synthesis, Synaptic Plasticity, and Memory. *Cell* 127, 49–58, 2006
33. Truța, E., Gille E., Tóth E., Maniu M. Biochemical differences in Cannabis sativa L. Depending on sexual phenotype. *J. Appl. Genet.* 43 , 451–62, 2002.
34. Downer E.J. An investigation of the effect of Tetrahydrocannabinol on the viability of cortical neurons', Ph.D. thesis, Trinity College (Dublin, Ireland), 2005
35. Roth L., Daunderer M., Kormann K. In: Pflanzen- gifteGiftpflanzen von A - Z. Gegenmittel. 2006
36. Sharkey K.A., J.W. The role of the endocannabinoid system in the brain-gut axis. *Gastroenterology.* 151, 252–266, 2016.
37. Fernández-Ruiz J., Romero J., Ramos J.A. Endocannabinoids and Neurodegenerative Disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and Others. *Handb. Exp. Pharmacol.* 231, 233-59, 2015
38. Noel C. Evidence for the use of “medical marijuana” in psychiatric and neurologic disorders. *Ment. Health Clin.* 23, 7, 29-38, 2018.
39. Legg T.J. What to Expect from Marijuana Withdrawal. NEWSLETTER HEALTHLINE, SEPT 28, 2017 [HTTPS://WWW.HEALTHLINE.COM/HEALTH/MARIJUANA-WITHDRAWAL](https://www.healthline.com/health/marijuana-withdrawal)
40. Ameri A., Wilhelm A., Simmet T. Effects of the endogenous cannabinoid, anandamide, on neuronal activity in rat hippocampal slices. *Br. J. Pharmacol.* 126, 1831–1839, 1999.
41. Sharon H., Goldway N., Goor-Aryeh I., Eisenberg E., Brill S. Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of cannabis for chronic pain. *J. Pain Res.* 11, 1411-1419, 2018.
42. Rodríguez de Fonseca F, Ramos J.A., Bonnin A., Fernández-Ruiz J.J. Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. *Neuroreport.* 4, 135-8, 1993.
43. Sugaya A. Crucial Roles of the Endocannabinoid 2- Arachidonoylglycerol in the Suppression of Epileptic Seizures. *Cell Reports* 16, 1405–1415, 2016.
44. Chakravarti B. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget.* 5, 5852-5872, 2014.
45. Brierley D.I., Samuels J., Duncan M., Whalley

- B.J., Williams C.M. A cannabigerol-rich Cannabis sativa extract, devoid of [INCREMENT] Δ9-tetrahydrocannabinol, elicits hyperphagia in rats. *Behav. Pharmacol.* 28, 280-284, 2017.
46. Romano B., Borrelli F., Pagano E., Cascio M.G., Pertwee R.G., Izzo A.A. Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine.* 21, 631-9, 2014.
 47. Chakraborty S., Afaq N., Singh N., Majumdar S. Antimicrobial activity of Cannabis sativa, Thuja orientalis and Psidium guajava leaf extracts against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J. Integr. Med.* pii: S2095-4964, 30081-5, 2018.
 48. Klumbers L.E., Thacker D.L. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J. AOAC Int.* 102, 412-420, 2019..
 49. Freeman P.M., Waterfield M.P. Alternative therapies for overactive bladder: Cannabis and urge incontinence. *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 3, 224, 2008.
 50. Bramness J.G., Dom G., Gual A., Mann K., Wurst FM. A Survey on the Medical Use of Cannabis in Europe: A Position Paper. *Eur. Addict. Res.* 24, 201-205, 2018.
 51. Robinson P.D., King G.G., Sears M.R., Hong C.Y., Hancox R.J. Determinants of peripheral airway function in adults with and without asthma. *Respirology.* 22, 1110-1117, 2017.
 52. 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. *Pharmacol Biochem. Behav.* 40, 115-9, 1991.
 53. Abulseoud O.A., Zuccoli M.L., Zhang L., Barnes A., Huestis M.A., Lin D.T. The acute effect of cannabis on plasma, liver and brain ammonia dynamics, a translational study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 27, 679-690, 2017.
 54. Chatkin JM., Zabert G., Zabert I., Chatkin G et al Lung Disease Associated With Marijuana Use. *Arch. Bronconeumol.* 53, 510-515, 2017.
 55. Martinasek M.P., McGrogan J.B., Maysonet A. A Systematic Review of the Respiratory Effects of Inhalational Marijuana. *Respir. Care.* 61, 1543-1551, 2016.
 56. Yayan J., Rasche K.. Damaging Effects of Cannabis Use on the Lungs. *Adv. Exp. Med. Biol.* 952, 31-34, 2016.
 57. Hancox R.J., Shin H.H., Gray A.R., Poulton R., Sears M.R. Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.* 46, 80-7, 2015.
 58. Solimini R., Rotolo M.C., Pichini S., Pacifici R. Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.* 46, 80-7, 2015.
 59. Jett J., Graham Warren E.K., Cummings K.M., Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. *J. Thoracic Oncology.* 13, 480-487, 2018
 60. Panayiotides J.M. What is the Association of Cannabis Consumption and Cardiovascular Complications? *Subst. Abuse.* 9, 1-3, 2015.
 61. Niederhoffer N., Hansen H.H., Fernandez-Ruiz J.J., Szabo B. Effects of cannabinoids on adrenaline release from adrenal medullary cells. *Br. J. Pharmacol.* 134, 1319-27, 2001.
 62. Rezkalla S.H., Sharma P., Kloner R.A. Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use. *Ann. Emerg. Med.* 42, 365-9, 2003.
 63. Jouanjus E., Lapeyre-Mestre M., Micallef J. French association of the regional abuse and dependence monitoring centres (CEIP-A) working group on cannabis complications. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J. Am. Heart Assoc.* 3, 2, 2014
 64. Deharo P., Massoure P.L., Fourcade L. Exercise-induced acute coronary syndrome in a 24-year-old man with massive cannabis consumption. *Acta Cardiol.* 68, 425-8, 2013.
 65. Hodcroft C.J., Rossiter M.C., Buch A.N. Cannabis-associated myocardial infarction in a young man with normal coronary arteries. *J. Emerg. Med.* 47, 277-81, 2014.
 66. Casier I., Vanduyndhoven P., Haine S., Vrints C., Jorens P.G. Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes? An illustrative case series. *Acta Cardiol.* 69, 131-6, 2014.

67. Yankey B.A., Rothenberg R., Strasser S., Ramsey-White K., Okosun I.S. Effect of marijuana use on cardiovascular and cerebrovascular mortality: A study using the National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 24,1833-1840, 2017.
68. Jouanjus E., Raymond .V, Lapeyre-Mestre M., Wolff V. What is the Current Knowledge About the Cardiovascular Risk for Users of Cannabis-Based Products? A Systematic Review. *Curr Atheroscler Rep.* 19, 26, 2017.
69. Toby K., Eisenstein A. Effects of Cannabinoids on T-cell Function and Resistance to Infection. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 10, 204-216, 2015.
70. Molnar D.S., Granger D.A., Shisler S., Eiden R.D. Prenatal and postnatal cigarette and cannabis exposure: Effects on Secretory Immunoglobulin A in early childhood. *Neurotoxicol Teratol.* 67,31-36, 2018.
71. Cabral G.A., Staab A. Effects on the immune system. *Handb. Exp. Pharmacol.* 168, 385-423, 2005.
72. Kerlin A.M., Long M., Kappelman M., Martin C., Sandler R.S. Profiles of Patients Who Use Marijuana for Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* 63,1600-1604, 2018.
73. Turcotte C., Blanchet M.-R., Michel Laviolette M., Flamand N. The CB2 **receptor and its role as a regulator of inflammation**. *Cell Mol. Life Sci.* 73, 4449-4470, 2016.
74. Chen R., Zhang J., Fan N., Teng Z-Q. Wu Y., Yang H., Tang Y-P, Sun H., Song Y, Chen C. Δ9-THC-caused synaptic and memory impairments are mediated through COX-2 signaling. *Cell.* 155, 1154-1165, 2013.
75. Aso E., Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front. Pharmacol.* 5, 37, 2014.
76. Ranganathan M., Braley G., Pittman B., Cooper T., Perry E., Krystal J., D'Souza D.C. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 203,737-44, 2009.
77. Rogers M.J., Rajanahally S., Brisbane W.G. Relationship between cannabis and male reproductive health: a systematic review. *Fertility and Sterility.* 108, 3, Supplement, Pages e131-e132, 2017.
78. Hillard C.J., Beatka M., Sarvaideo J. Endocannabinoid Signaling and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Compr. Physiol.* 7, 1-15, 2016.
79. Micale V., Drago F. Endocannabinoid system, stress and HPA axis. *Eur. J. Pharmacol.* 834,230-239, 2018.
80. Reggio P.H. Endocannabinoid Binding to the Cannabinoid Receptors: What Is Known and What Remains Unknown. *Curr. Med. Chem.* 17, 1468-1486, 2010.
81. Schacht J.P. Parsing Cannabis Exposure and Predisposing Risk Effects: Does Adolescent Cannabis Use Cause Neurocognitive Impairment, or Result From It? *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 8, 654-656, 2018.
82. Baborik A.L., Sterling S.A., Campbell C.I., Weisner C., Ramo D., Satre D.D. Medical and non-medical marijuana use in depression: Longitudinal associations with suicidal ideation, everyday functioning, and psychiatry service utilization. *J. Affect. Disord.* 241,8-14, 2018.
83. Livny A., Cohen K., Tik N., Tsarfaty G., Rosca .P, Weinstein A. The effects of synthetic cannabinoids (SCs) on brain structure and function. *Eur. Neuropsychopharmacol.* pii: S0924-977X(18)30266-9, 2018.
84. Chye Y., Lorenzetti V., Suo C., Batalla A., Cousijn J., Goudriaan A.E., Jenkinson M., Martin-Santos R. Whittle S., Yücel M., Solowij N. Alteration to hippocampal volume and shape confined to cannabis dependence: a multi-site study. *Addict Biol.* 24, 822-834, 2019.
85. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J. Epilepsy Res.* 7, 61-76, 2017.
86. Stockings E. , Zagic D., Campbell G. Weier M., Hall W.D. Nielsen S., Herkes G.K., Farrell M., Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence . *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 89, 741-753, 2018.
87. Ameri A. The effects of cannabinoids on the

- brain. *Prog Neurobiol.* 58, 315-48, 1999.
88. Lisboa S.F., Gomes F.V., Terzian A.L., Aguiar D.C., Moreira F.A., Resstel L.B., Guimarães F.S. The Endocannabinoid System and Anxiety. *Vitam. Horm.* 103,193-279, 2017.
 89. Fernández-Ruiz J., Romero J., Ramos J.A. Endocannabinoids and Neurodegenerative Disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and Others. *Handb. Exp. Pharmacol.* 231,233-59, 2015.
 90. Rivera-Olmos V.M., Parra-Bernal MC. [Cannabis: Effects in the Central Nervous System. Therapeutic, societal and legal consequences]. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 54, 626-34, 2016.
 91. Paparrigopoulos T. Dalla C. (2018) In Addictions. Éditions Universitaires Crête 2018, p. 121
 92. Curran H.V., Freeman T.P., Mokrysz C., Lewis D.A., Morgan C.J., Parsons L.H. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 293-306, 2016.
 93. Panlilio L.V., Goldberg S.R., Justinova Z. Cannabinoid abuse and addiction: Clinical and pre-clinical findings. *Clin. Pharmacol. Ther.* 97,616-27, 2015.
 94. Leweke F.M., Mueller J.K., Lange B., Fritze S., Topor C.E., Koethe D., Rohleder C. Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia: Implications for Pharmacological Intervention. *CNS Drugs.* 32,605-619, 2018.
 95. Deiana S. Medical use of cannabis. Cannabidiol: a new light for schizophrenia? *Drug Test Anal.* 5,46-51 2013.
 96. Sales A.J., Crestani C.C., Guimarães F.S., Joca S.R.L. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 86,255-261, 2018.
 97. Hirst R.B., Watson J.S., Rosen A., Quittner Z. Perceptions of the cognitive effects of cannabis use: A survey of neuropsychologists' beliefs. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 20,1-14, 2018.
 98. Blessing E.M., Steenkamp M.M., Manzanares J., Marmar C.R. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics.* 12, 825-836, 2015.
 99. Shere A., Goyal H. Cannabis can augment thrombolytic properties of rtPA: Intracranial hemorrhage in a heavy cannabis user. *Am. J. Emerg. Med.* 35, 1988.e1-1988.e2, 2017.
 100. Volpon L.C., Sousa C.L.M.M., Moreira S.K.K., Teixeira S.R., Carlotti A.P.C.P. Multiple Cerebral Infarcts in a Young Patient Associated With Marijuana Use. *J. Addict Med.* 11,405-407, 2017.
 101. Kokona D., Georgiou P.C., Kounenidakis M., Kiagiadaki F., Thermos K. Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease. *Neural. Plast.* 8373020, 2016
 102. Miller S., Kulkarni S., Ciesielski A., Nikas S.P., Mackie K., Makriyannis A., Straiker A. Controlled-Deactivation CB1 Receptor Ligands as a Novel Strategy to Lower Intraocular Pressure. *Pharmaceuticals (Basel).* 11(2) pii: E50, 2018.
 103. Panahi Y., Manayi A., Nikan M., Vazirian M. The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. *Biomed. Pharmacother.* 86,620-627, 2017.
 104. Novack G.D. Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 27,146-50, 2016.
 105. Thomas A. Marijuana and Glaucoma Side effects, health risks, and a short duration of action limit the usefulness of this drug. *By Glaucoma Today GT* March/Apr, 2018.
 106. Jampel H. American Glaucoma Society Position Statement: Marijuana and the Treatment of Glaucoma. *J. Glaucoma* 19, 75-6, 2010
 107. Śledziński P., Zeyland J., Słomski R., Nowak A. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Med.* 7, 765-775, 2018.
 108. Brown M.R.D., Farquhar-Smith W.P. Cannabinoids and cancer pain: A new hope or a false dawn? *Eur. J. Intern. Med.* 49,30-36, 2018.
 109. Krcevski-Skvarc N., Wells C., Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palli-

- active/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur. J. Pain.* 22,440-454, 2018.
110. Bandana Chakravarti, Janani Ravi, and Ramesh K. Ganju. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget.* 5, 5852–5872, 2014.
111. Bari M., Battista N., Pirazzi V., Maccarrone M. The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Front. Biosci.* 16,498-516, 2011.
112. Androvicova R., Horacek J., Tintera J., Hlinka J., Rydlo J. Individual prolactin reactivity modulates response of nucleus accumbens to erotic stimuli during acute cannabis intoxication: an fMRI pilot study. *Psychopharmacology (Berl).* 234,1933-1943, 2017.
113. Richardson K.A., Hester A.K., McLemore G.L. Prenatal cannabis exposure - The “first hit” to the endocannabinoid system. *Neurotoxicol. Teratol.* 58,5-14, 2016.
114. Merlob P., Stahl B., Klinger G. For Debate: Does Cannabis Use by the Pregnant Mother Affect the Fetus and Newborn? *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 15, 4-7, 2017.
115. Osborne G.B., Fogel C. “Understanding the Motivations for Recreational Marijuana Use Among Canadians. *Substance Use and Misuse.* 43, 539, 2008.
116. Nourbakhsh M., Miller A., Gofton J., Jones G., Adeagbo B. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Reports of Fatal Cases. *J. Forensic Sci.* 64,270-274, 2019.
117. Lauren M., Jansson, M.D. ; Chloe J., Jordan, PhD., Martha L., Velez, M.D. Perinatal Marijuana Use and the Developing Child. *JAMA*, 320,545-546, 2018.
118. Jaques S.C., Kingsbury A., Henschke P., Chomchai C.. Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths. *J. Perinat.* 34,417-24, 2014.
119. Bleckwenn M., Weckbecker K., Voss S. Beneficial Effect of Medical Cannabis in the Treatment of a Pharmacoresistant Nausea Associated with a Somatoform Disorder in a Patient with Post-Polio Syndrome]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 143,344-348, 2018.
120. Lee Stinnett V., Kuhlmann K.L. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: An Update for Primary Care Providers. *JNP.* 14, 450–455, 2018.
121. World Health Organization. The health and social effects of non-medical cannabis. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251056/1/9789241510240-eng.pdf?ua=1>. 2016. Accessed September 1, 2017.
122. Prandi C., Blangetti M., Namdar D., Koltai H. Structure-Activity Relationship of Cannabis Derived Compounds for the Treatment of Neuronal Activity-Related Diseases. *Molecules* 23, pii: E1526, 2018.
123. Richards J.R. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Pathophysiology and Treatment in the Emergency Department. *J. Emerg. Med.* 54, 354-363, 2018.
124. Rice J., Cameron M. Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 18, 50, 2018
125. Solimini R., Rotolo M.C., Pichini S., Pacifici R.. Neurological Disorders in Medical Use of Cannabis: An Update. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 16, 527-533, 2017.
126. Campbell G., Hall W.D., Peacock A., Lintzeris N., Bruno R. Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 3, e341-e350, 2018.
127. Rudroff T., Sosnoff J. Cannabidiol to improve mobility in people with multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 9, 183, 2018
128. Mathai D.S., Holst M., Rodgman C., Haile C.N., Keller J., Hussain M.Z., Kosten T.R., Newton T.F, Verrico C.D. Guanfacine (α2 agonist) Attenuates Adverse Effects of Dronabinol (THC) on Working Memory in Adolescent-Onset Heavy Cannabis Users: A Pilot Study. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 30, 66-76, 2018.
129. Kindred J.H., Li K., Ketelhut N.B., Proessl F. Cannabis use in people with Parkinson’s disease

- and multiple sclerosis: a web-based investigation. *Complement Ther. Med.* 33, 99-104, 2017.
130. Allan G.M., Finley C.R., Ton J. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can. Fam. Physician.* 64, e78-e94, 2018.
131. Velasco G., C. Sánchez C., Guzmán M., Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol.* 23(Suppl 2), S23-S32, 2016.
132. Watanabe K., Motoya E., Matsuzawa N., Funahashi .T, Kimura T., Matsunaga T., Arizono K., Yamamoto I. Marijuana extracts possess the effects like the endocrine disrupting chemicals. *Toxicology.* **206**, 471-8, 2005.
133. Livny A., Cohen K., Tik N., Tsarfaty G., Rosca P., Weinstein A. The effects of synthetic cannabinoids (SCs) on brain structure and function. *Eur. Neuropsychopharmacol.* pii: S0924-977X(18)30266-9, 2018.
134. Miller J.O., Low K. Motor processes in simple, go/no-go, and choice reaction time tasks: a psychophysiological analysis. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 27,266-89, 2001.
135. Häuser W. Fitzcharles M.-A., Radbruch L., Petzke F. Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. An Overview of Systematic Reviews and Prospective Observational Studies. *Dtsch Arztebl Int.* 114, 627-634, 2017.
136. Lafaye G., Karila L., Blecha L., Benyamina A. Cannabis, Cannabis, cannabinoids, and health Cannabis, cannabinoids, and health cannabinoids and Health Dialogues. *Clin. Neurosci.* 19, 309-316, 2017. Cannabis, cannabinoids, and health Cannabis, cannabinoids, and health Author affiliations: AP-HP, GH Paris-Sud, Hopital Paul Brousse, Dpt Addictologie, F94800 Villejuif, France; INSERM U1178, F94800 Villejuif, France ;

Study of biopharmaceutical solubility of thioctic acid

Kovalevska Inna V.¹, Ruban O.A.¹, Grudko V.O.²

¹National University of Pharmacy, Department of Industrial Technology of Drugs Kharkiv, Ukraine

²National University of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Kharkiv, Ukraine

KEYWORDS:
biopharmaceutical
solubility; thioctic acid;
solid dispersion; spec-
trophotometric deter-
mination.

SUMMARY

Thioctic acid is an endogenous vitamin-like substance that acts as a coenzyme and participates in the oxidative decarboxylation of α -ketoacids. It is widely used in the treatment of type II diabetes mellitus. According to literature, the relative bioavailability of thioctic acid in the oral use of solid dosage forms is more than 60% in proportion to the drinking solution. The establishment of biopharmaceutical solubility is a necessary step in the development of the composition and technology of medicines.

The purpose of the work was to study the biopharmaceutical solubility of the thioctic acid and its solid dispersions with the Macrogol-6000.

The objects of the study were the substance of thioctic acid, its solid dispersion with macrogol-6000. Samples of solid dispersions were obtained by liquid phase method. The API and carrier ratios were taken as 1:1. Biopharmaceutical solubility of the samples was determined by the method of shaking in a flask at a constant temperature ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) for 24 hours in a medium of buffer solutions with a physiological pH value (1.2; 4.5; 6.8) prepared according to the formulation given in SPU 5.17.1.

Spectrophotometrically, by the standard method equilibrium biopharmaceutical solubility of thioctic acid and its solid dispersions with macrogol-6000 at a maximum dosage of 600 mg has been established. According to the results of research, biopharmaceutical solubility of thioctic acid can be defined as "low" at different values of pH, and its solid dispersion as "high" at pH 1.2, 4.5 and low at pH 6.8.

The results of the studies can be considered in further studies in the development of solid dosage forms with thioctic acid.

***Corresponding Author:**

Kovalevska Inna V.

e-mail:

inga.kovalevskaya@gmail.com

1. Introduction

The behavior of an active pharmaceutical ingredient (API) can be predicted if its class has been determined by the biopharmaceutical classification system (BCS). According to the indices of solubility in an aqueous medium with different pH value and degree of permeability through the intestinal membrane, APIs are divided into 4 classes: I - high

solubility, high permeability; II - low solubility, high permeability; III - high solubility, low permeability; IV - low solubility, low permeability¹.

The value of the biopharmaceutical solubility (BPS) of an API, is not constant and depends on the maximum dose, which is determined experimentally, by the method of shaking in a thermostated flask. This method is the "gold standard" for solubility determination according to the data of the US Food

and Drug Administration (FDA). The characteristics of BPS are the ratio of the maximum dose to the solubility index and the dose number. The following factors influence the BPS value: polymorphism, dose, crystal form and size, method of obtaining, etc².

Thus, the establishment of biopharmaceutical solubility is a necessary step in the development of the composition and technology of drugs.

The purpose of the work was to study the biopharmaceutical solubility of the thioctic acid and its solid dispersions with the macrogol-6000.

2. Materials and Methods

2.1 Materials

The objects of the study were the substance of thioctic acid, its solid dispersions with macrogol-6000. Thioctic acid ($C_8H_{14}O_2S_2$) - 1,2-dithiolane-3-pentanoic acid or d, 1- α -5- (1,2-dithiolan-3-yl) valeric acid (CAS 62-46-4) is a light yellow powder with a weak specific odor, bitter to taste³.

Practically insoluble in water, readily soluble in 96% ethyl alcohol. The melting point is 58.5 - 60.0 °C. In the structure of thioctic acid, there are no traditional chromophores, such as aromatic or heteroaromatic cycles, systems of conjugated double bonds, however, the presence of a carboxyl group and a 1,2-dithiolane ring containing undivided pairs of electrons suggests that this compound will be opaque for ultraviolet light, and this makes possible determination of its amount in solution by spectrophotometric method (Fig.1).

2.2 Preparation of solid dispersions

Samples of solid dispersions were obtained by liquid phase method⁴. API and carrier ratio was as 1 : 1.

2.3. Assay of thioctic acid

Quantitative determination was carried out spectrophotometrically using the standard method. Absorption spectra of the resulting solutions of thioctic acid were taken on Evolution 60-S spectrophotom-

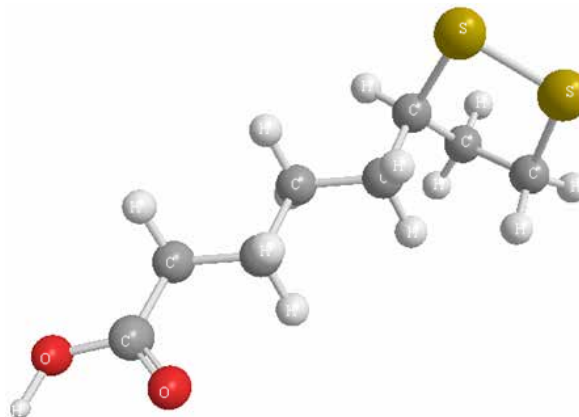


Figure 1. Structural formula of thioctic acid

eter in a cell with a layer thickness of 10 mm. As the control solution, an appropriate buffer solution (pH 1.2, 4.5, 6.8) was used. The weight of thioctic acid sample was 600 mg. The amount of thioctic acid, which passed to solution in grams, was calculated by the formula 1:

$$S = \frac{A \cdot m_{st} \cdot V_{2st}}{A_{st} \cdot V_{1st} \cdot V_{3st}} \quad (1)$$

where: A- optical density of the investigated solution;

A_{st} - optical density of the solution of comparison;

m_{st} - weight of the SS (standard sample) of thioctic acid, mg;

V_{1st} - volume of the volumetric flask for the first dilution of thioctic acid SS (50 ml);

V_{2st} - the volume of aliquot of thioctic acid SS;

V_{3st} - volume of the volumetric flask for the second dilution (10 ml)⁵.

2.4. Determination of biopharmaceutical solubility

Biopharmaceutical solubility of the samples was determined by the method of shaking in a flask at a constant temperature (37 ± 1 °C) for 24 hours in a medium of buffer solutions with a physiological pH values (1,2; 4,5; 6,8) prepared according to the formulation given in SPU 5.17.1 - "Manual for conduct-

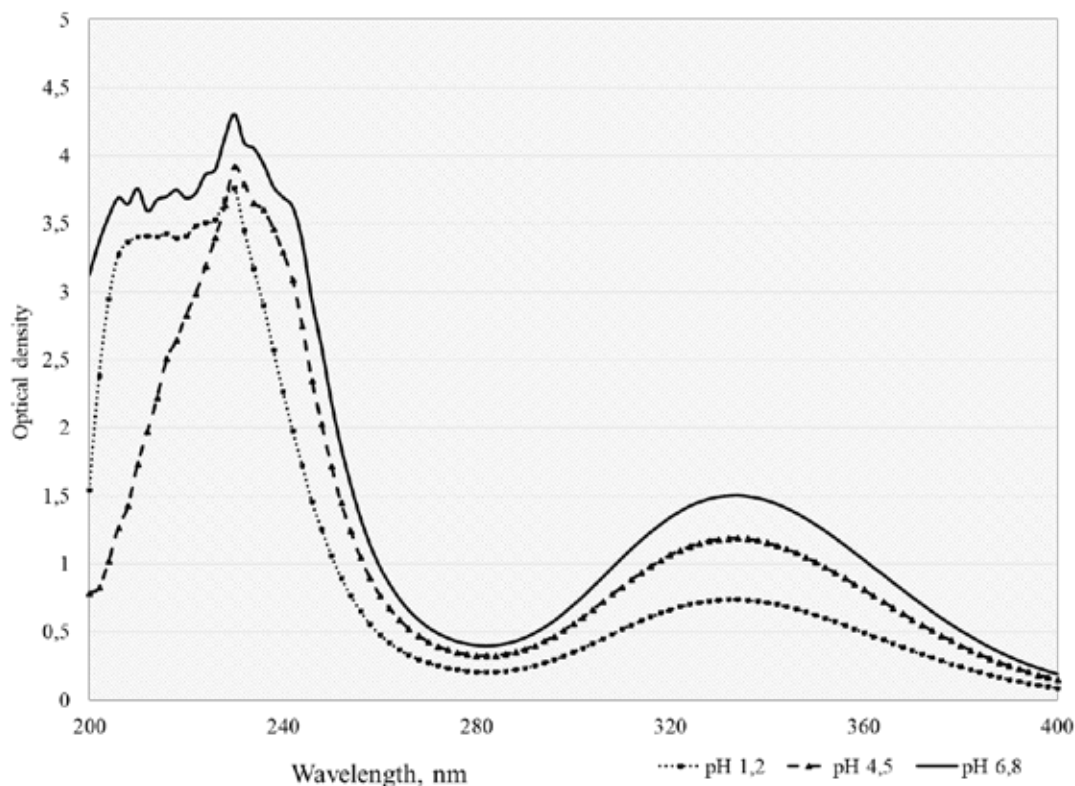


Figure 2. Absorption spectrum of thioctic acid solution in various buffer solutions

ing the "dissolution" test³.

The dose -solubility dependence was determined by the formula 2:

$$S_i = \frac{D_{\max}}{S} \quad (2)$$

where: $D_{\max}$ - maximum dose of API, allowed for medical use,

S - solubility, mg / ml.

Dosage number shows the amount of API that dissolves in 250 ml of aqueous solution. This indicator was calculated by the formula 3:

$$D_0 = \frac{D}{S \times V_0} \quad (3)$$

where: D_0 - Dosage number

D - dose of API, used

S - solubility, mg / ml,

V_0 - the volume of liquid by which a dose of API is waed down (250 ml).

The solubility is considered to be high if the amount of the substance passed to the solution is within the range of 85 - 100%, the dose number is 250.0 - 225.0, the ratio of the dose to the solubility is close to 1⁶.

2.5 Data processing

The statistical processing of the results of the experiment was carried out using the Microsoft Office Excel 2007 package by calculating the average value of the amount of dissolved substance and the relative standard deviation.

3. Results and Discussion

The absorption spectrum of thioctic acid solution in a buffer solution with a pH of 1.2 in the range from 200 to 400 nm is characterized by the presence of

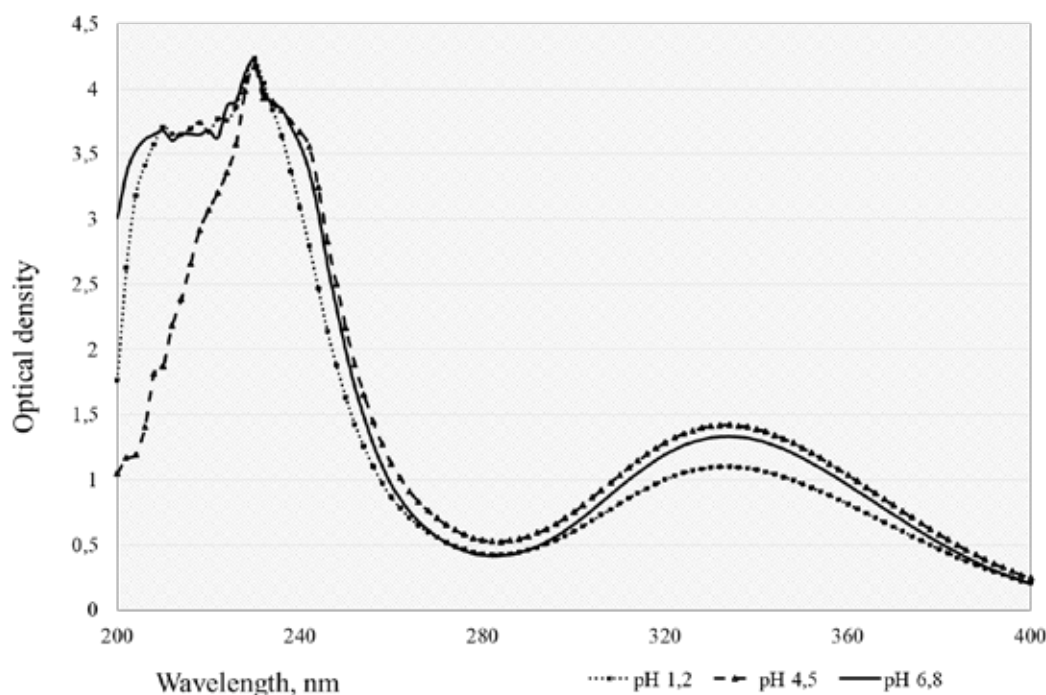


Figure 3. Absorption spectra of the solutions of thioctic acid solid dispersions with macrogol-6000

two absorption bands (**Fig.2**).

The wide high-intensity absorption band in the region of 200-240 nm (distant ultraviolet) is characteristic of many organic substances of both natural and synthetic origin, containing functional groups with undivided pairs of electrons in their structure. In buffer solution of pH 1.2, this band has a maximum at 229 nm. We can assume that the basis of absorption is the sum of electronic transitions in the carboxyl group and in the disulfide bond. Thioctic acid solutions have pale yellow-green coloration. In the adsorption spectrum, this is illustrated by the presence of a broad but rather low intensive absorption band in the near ultraviolet with a maximum in the area of 332 - 335 nm ($\lambda_{\max}$ 334 nm), which is due to the presence in its structure of the disulfide bond in the 1,2-dithiolane cycle.

The absorption spectrum of thioctic acid solutions in an acetate buffer solution with pH 4.5, where dimerization of carboxyl groups is possible due to hydrogen bonds, is characterized by the fact that

the short-wave band becomes narrower and finds a clear expressed maximum at 230 nm.

Absorption in the near ultraviolet does not change. The less intense, but broad band also has a maximum of 334 nm.

The absorption spectrum of thioctic acid solutions in a phosphate buffer solution at pH 6.8 again has a broad blurred short-wave absorption band with a maximum at 229 nm. The longwave band does not change the nature of the absorption and still has a maximum absorption at 334 nm.

Thus, in the spectra of thioctic acid solutions in buffer solutions with pHs of 1.2, 4.5 and 6.8, the same specific long-wave band with a fairly flat broad maximum at 334 nm is observed, which can be used as an analytical absorption band for determining the concentration of thioctic acid solutions in these buffer solutions.

To test the possibility of using spectrophotometry in determining the concentration of thioctic acid solutions, it was necessary to investigate the influ-

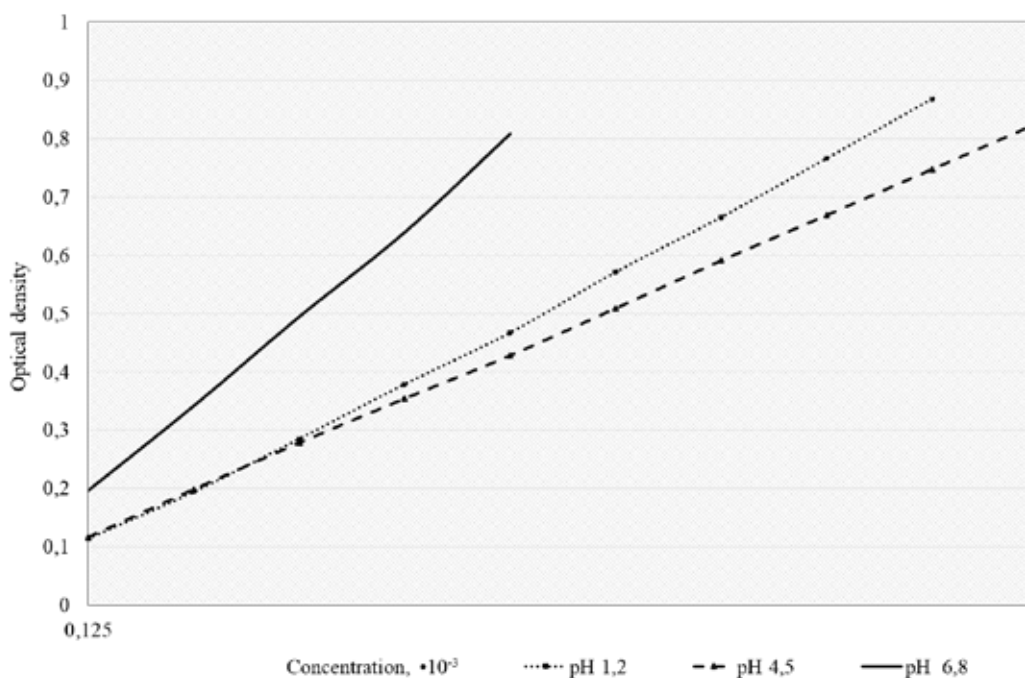


Figure 4. Calibration graph of the thioctic acid solutions optical density dependence on concentrations in buffer solutions with different pH values

ence of auxiliary substances on the total spectrum of solutions that are being investigated. To this end, we have studied the absorption spectra of solutions obtained at determination of thioctic acid solid dispersions solubility with an appropriate pH value.

The absorption spectra of the obtained solutions of thioctic acid solid dispersions in the range 200-400 nm in the nature, location of absorption bands and their intensity completely coincide with the nature, location and intensity of absorption of thioctic acid SS solutions in the corresponding buffer solutions, which allows us selecting an analytical band with a maximum at 334 nm and using it to determine the concentration of solutions by adsorption spectrophotometry (**Fig.3**)

One of the main requirements that make it possible to use spectral methods for quantification of a substance is the subordination of light absorption of its solutions to the Bouguer-Lambert-Beer law. The verification of the subordination to the Bouguer-Lambert-Beer law is deduced by plotting

the graph of dependence of the optical density (A) to the concentration of the solution. Absorbance of solutions is subject to the Bouguer-Lambert-Beer law only within the concentrations in which the calibration graph is a straight line. Within these limits, the absorption index χ calculated in the form of a specific absorption index should be the same.

The optical density of the resulting solutions of thioctic acid was determined at a wavelength of 334 nm. The obtained results are presented in **Fig. 4** and in **Tables 1 - 3**.

The analysis of the data shows that light absorbance of thioctic acid solutions in a buffer solution with a pH of 1.2 at a maximum at 334 nm is linear and obeys Bouguer-Lambert-Beer law in the entire range of investigated concentrations from 2.50 to $11.25 \times 10^{-2} \%$. Specific absorption index is 7.62 ± 0.04 .

The data shown in the table. 2 indicate that light absorbance of thioctic acid solutions in a buffer solution with a pH of 4.5 at a maximum at 334 nm

Table 1. The value of the optical density, depending on the concentration of thioctic acid at pH 1.2

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$C \cdot 10^{-2}, \%$	1.25	2.50	3.75	5.0	6.25	7.50	8.75	10.0	11.25
A	0.114	0.194	0.285	0,379	0.467	0.571	0.665	0.766	0.868
$A_{1\%}^{1\text{cm}}$	9.12	7.76	7.60	7.58	7.47	7.61	7.60	7.66	7,72

Table 2. The value of optical density depending on the concentration of thioctic acid at pH 4.5

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$C \cdot 10^{-2}, \%$	1.25	2.50	3.75	5.0	6.25	7.50	8.75	10.0	11.25	12.50	17.50	25.0
A	0.116	0.198	0.278	0.354	0.428	0.509	0.591	0.669	0.748	0.827	1.149	1.637
$A_{1\%}^{1\text{cm}}$	9.28	7.92	7.41	7.08	6.85	6.79	6.75	6.69	6.65	6.62	6.57	6.55

Table 3. The optical density depending on the concentration of thioctic acid at pH 6.8

№	1	2	3	4	5	6
$C \cdot 10^{-2}, \%$	2.50	5.0	7.50	10.0	12.50	16.00
A	0.197	0.342	0.495	0.640	0.809	1.023
$A_{1\%}^{1\text{cm}}$	7.88	6.84	6.60	6.40	6.47	6.39

is linear and obeys Beer-Lambert Law in the whole range of investigated concentrations from 3.75 to $25.0 \cdot 10^{-2} \%$. Specific absorption index is only 6.82 ± 0.13 .

Analysis of the results presented in Table. 3 shows that light absorbance of thioctic acid solutions in a buffer solution of pH 6.8 at a maximum at 334 nm is linear and obeys Beer-Lambert Law in the entire range of investigated concentrations from 2.50 to $16.0 \cdot 10^{-2} \%$. Specific absorption index is 6.77 ± 0.24 .

The presence of a linear dependence between

concentration and optical density suggests the possibility of determining the concentration of thioctic acid solutions in buffer solutions with pH of 1.2, 4.5 and 6.8 by the method of one-wave direct spectrophotometry with the subsequent calculation of concentration by the standard method.

The conducted studies have allowed to determine the biopharmaceutical solubility of thioctic acid and its solid dispersions with a macrogol -6000 (**Fig.5**).

Data analysis shows that thioctic acid has poor solubility in a medium with a pH of 1.2 and low in solutions with pH values of 4.5 and 6.8. The dose

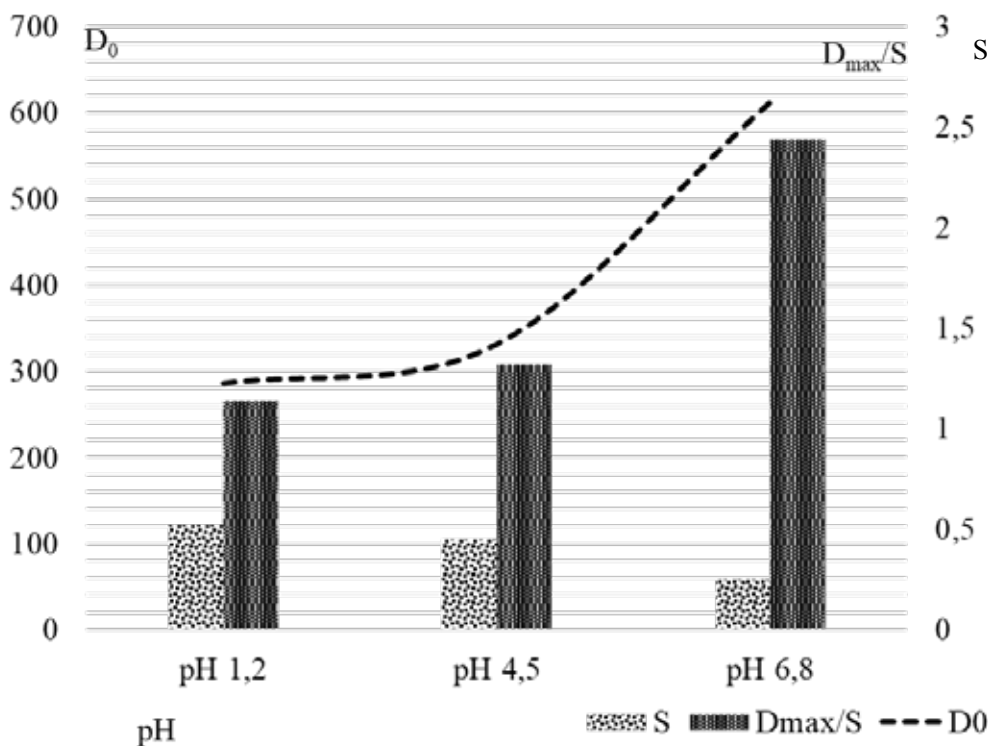


Figure 5. Indices of solubility, ratio of "dose / solubility", dose number of thioctic acid depending on the pH of solution

number varies from 286.26 to 612.24 depending on the pH of the solution, which significantly exceeds the required limits. The amount of matter passed to the solution in the neutral medium is 40% in acidic - 80% of the amount taken

The use of a solid dispersion with macrogol -6000 allows increasing the solubility index to high values (Fig.6).

In acidic medium, the D / S index of TA solid dispersion is 1.01, D₀ - 254, which indicates the maximum possible solubility level in solution with pH 1.2. When the pH is changed to neutral, the degree of solubility decreases by 60%. But this indicator exceeds the value of solubility of the thioctic acid substance almost 2 times. The amount of API that has passed to solution at pH 1.2 is close to 100% (98,33). The dose number of solid dispersion of TA with macrogol in an acid medium does not, on aver-

age, exceed 6% of normal.

Thus, based on the performed studies, it can be concluded that it is expedient to use solid dispersions to increase the bioavailability of thioctic acid.

4. Conclusions

1. In order to determine the possibility of developing a spectrophotometric method for determining the concentration of thioctic acid solutions for studying its biopharmaceutical solubility in the composition of dosage forms based on solid dispersions, the adsorption spectra of its solutions in buffer solutions with pH 1.2; 4.5; and 6.8 have been studied. It has been established that the adsorption spectra of thioctic acid solutions in the indicated buffer solutions contain a wide inclined absorption band with

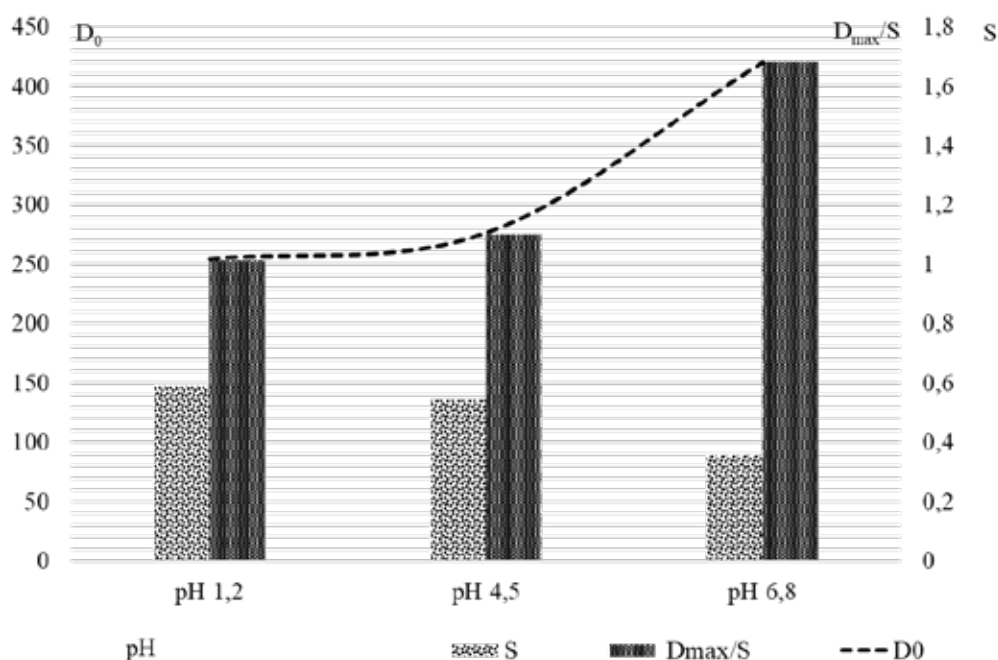


Figure 6. Solubility indices, "dose / solubility" ratio, dose number of solid dispersions of thioctic acid with macrogol 6000, depending on pH of solution

a maximum at 334 nm, which can be used to determine the concentration of thioctic acid solutions by the one-component single-wave spectrophotometry method according to the standard.

2. It has been established that light absorbance of thioctic acid solutions at λ 334 nm is linear and obeys the Beer-Lambert Law at pH 1.2 in the concentration range from 2.50 to $11.25 \times 10^{-2} \%$ at pH 4.5 in the concentration range from 3.75 to $25.0 \cdot 10^{-2} \%$ and at pH 6.8 in the concentration range from 2.50 to $16.0 \cdot 10^{-2} \%$.

3. It has been proved that macrogol-6000, used in the preparation of solid dispersions, does not affect the absorption spectrum of thioctic acid solutions in buffer solutions with pHs of 1.2, 4.5, and 6.8. The nature of the spectrum, location, and geometry of the maximum at 334 nm are unchanged, and no addi-

tional bands in the spectrum or their overhangs are observed. This indicates the correctness of determining the concentration of solutions by the method of direct one - component single- wave spectrophotometry with the calculation of concentration by the standard method.

4. Spectrophotometrically, biopharmaceutical solubility of thioctic acid and its solid dispersions with macrogol -6000 at a maximum dosage of 600 mg has been established. According to the results of research, biopharmaceutical solubility of thioctic acid can be defined as "low" at different values of pH, and its solid dispersion as "high" at pH 1.2, 4.5 and low at pH 6.8.

5. The results of the studies can be considered in further studies on the development of solid dosage forms with thioctic acid. □

REFERENCES

1. Nikhil K Sachan, A Bhattacharya, Seema Pushkar, A Mishra Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology. *Asian J. Pharm.* 2, 76-81, 2009. DOI: 10.4103/0973-8398.55042.
2. Kovalevska I., Ruban O. Development of the methodological approach of obtaining preparations based on solid dispersions. *Science-Rise: Pharmaceutical Science.* 4, 4 – 8, 2018 DOI: 10.15587/2519-4852.2018.140756
3. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. / State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicines". - 2 ed. – Completed 1 - Kharkiv: State Enterprise, Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for Quality of Medicinal Products. 1128, 2015.
4. Kovalevska I.V., Ruban E. A., Kutsenko S.A., Kutova O.V., Kovalenko S.V. Study of physical and chemical properties of solid dispersions of quercetin. *Asian J. of Pharm.* 11, 805-809, 2017. DOI: 10.22377/ajp.v11i04.1719
5. Kovalevska I.V., Ruban O.A., Grud'ko V.O. Spectrophotometric research of thioctic acid solutions to develop the method of its quantitative definition *News of Pharmacy*, 2, 12 – 18, 2018. DOI: 10.24959/nphj.18.2207.
6. Yarushok T. A., Shohin I. E., Ramenskaya G. V., Savchenko A. Y. Biopharmaceutical solubility evaluation (in physiologically relevant conditions) of drug substances from the List of Essential Medicines (review) *Russian Journal of Biopharmaceuticals*, 4, 25-31, 2012.

EFMC-ASMC'19

EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry

Athens, Greece September 1-5, 2019

The VIII EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (EFMC-ASMC'19) took place in Athens 1-5 September 2019 and was a very successful event. It was jointly organized by the European Federation for Medicinal Chemistry (EFMC), the Hellenic Society of Medicinal Chemistry (HSMC) and ChemBridge Corporation in the frame of a series which started in Moscow in 2004.

The venue of the Symposium was the historical building of Zappeion Conference & Exhibition Center in the center of Athens. The Symposium was chaired by Professor Varinder Aggarwal (University of Bristol, United Kingdom) and Dr Spiros Liras (Biogen, United States). Professor Emmanuel Mikros (Department of Pharmaceutical Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens) and Emer. Prof. Anna Tsantili (Department of Pharmaceutical Chemistry, National and Kapodistrian of Athens) formed the Local Organizing

Committee. More than 600 participants of all over the world, among them many students, attended the Symposium and took actively part in lectures and poster sessions.

The Symposium focused in the most recent advances in the fields of synthetic methodologies, total synthesis of natural products, fluorination approaches, biososteres and building blocks, chemical biology, medicinal chemistry, drug discovery and development.

The opening lecture on 'The Art and Science of Total Synthesis and its Impact on Biology and Medicine: From the Fundamentals to the Translational (T01)' was given by the distinguished Professor K.C. Nicolaou (Rice University, United States) and was followed by 26 invited lectures and 10 oral communications selected from submitted abstracts. There was a large number of posters among which three were selected to receive awards. A large commercial exhibition completed the program. □



EFMC-YMCS 2019

6th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium

September 5-6, 2019 Athens, Greece

The EFMC-ASMC'19 was followed by the EFMC Young Medicinal Chemist Symposium in the same venue

The EFMC Young Medicinal Chemist Symposium is an initiative of the European Federation for Medicinal Chemistry (EFMC) to create a forum for young medicinal chemists. After a successful first edition organised in Lisbon in September 2014, four further meetings have been organized in Antwerp (2015), Manchester (2016), Vienna (2017) and Ljubljana (2018).

The Secretary of the Hellenic Society of Medicinal Chemistry Ass. Prof. Manolis Fousteris (Faculty of Pharmacy, University of Patras) was in charge to co-ordinate 6th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium with the support of the treasurer of HSMC Ass. Prof. Grigoris Zoidis

The Program of the 6th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium included:

The opening lecture given by Prof. K.C. Nicolaou (Rice university, United States) two keynote lectures given by Prof. Stuart Conway (University of Oxford, United Kingdom) and Dr Cornelia Zumbunn (Idorsia Pharmaceuticals, Switzerland), 19 oral communications by invited prize winners from national young medicinal chemist meetings in Europe (among them the PhD candidate M. Karelou from Greece), 20 flash poster presentations selected from submitted abstracts, a poster session and an optional program of Soft-Skills Training Sessions given by the EFMC-YSN (Young Scientists Network)

Prizes included an EFMC-YMCS Presentation Prize, an EFMC-YMCS Poster Prize and an EFMC-YMCS Public's Choice Prize. □

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ - MEETINGS

• 1-5 SEPTEMBER 2019, ATHENS, GREECE

EFMC-ASMC'19 - EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry
<http://www.rsc.org/events/detail/35235/efmc-asmc19-efmc-international-symposium-on-advances-in-synthetic-and-medicinal-chemistry>

• 08-11 SEPTEMBER 2019, ISTANBUL, TURKEY

12th AFMC / AIMECS 2019
Asian Federation for Medicinal Chemistry (AFMC) 12th International Symposium
“New Avenues for Design and Development of Translational Medicine”
<http://www.aimecs2019.org/>

• 8-11 SEPTEMBER 2019, PESCARA, ITALY

Recent Developments in Pharmaceutical Analysis, RDPA2019
<https://rdpa2019.wixsite.com/rdpa2019>

• 22- 25 SEPTEMBER 2019, IOANNINA, GREECE

IMA-2019: 11th International Conference on Instrumental Methods of Analysis
<http://www.speciation.net/Events/IMA2019-11th-International-Conference-on-Instrumental-Methods-of-Analysis-;/~/2018/12/11/8941.html>

• 18-19 NOVEMBER 2019, PARIS, FRANCE

31st International Conference and Expo on Nanosciences and Nanotechnology
<https://nanotechnology.conferenceseries.com/>

• 20 NOVEMBER 2019, NOTTINGHAM, UNITED KINGDOM

Twenty Years of the Rule of Five
<http://www.rsc.org/events/detail/39112/twenty-years-of-the-rule-of-five>

• 16 - 17 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019, ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ

19ο Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Συνέδριο
<http://www.pepharm.gr/>

• 19-23 JANUARY 2020, ST. ANTON, AUSTRIA

2nd Alpine Winter Conference on Medicinal and Synthetic Chemistry
<https://www.alpinewinterconference.org/>

• 22-24 JANUARY 2020, GENEVA, SWITZERLAND

2020 International Symposium on Chemical Biology
<https://symposium.nccr-chembio.ch/>

• 6-10 SEPTEMBER 2020, BASEL, SWITZERLAND

XXVI EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMIC 2020)
<https://www.efmc-ismc.org>

• 10-11 SEPTEMBER 2020, BASEL, SWITZERLAND

EFMC-YMCS 2020 - 7th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium
<https://www.efmc-ymcs.org/>

• 20-24 SEPTEMBER 2020, BARCELONA, SPAIN

23rd EuroQSAR Symposium “Integrative Data-Intensive Approaches to Drug Design”
www.euroqsar2020.org